



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

"ALTERNATIVAS PARA EL TRATAMIENTO Y CONTROL DE LA COCCIDIOSIS AVIAR EN LA UNIÓN EUROPEA"

"ALTERNATIVES FOR THE TREATMENT AND CONTROL OF THE AVIAN COCCIDIOSIS IN THE EUROPEAN UNION"

Autor

MARCOS EDUARDO GONZÁLEZ
FERNÁNDEZ

Director

DR. JOAQUÍN QUÍLEZ CINCA

Facultad de Veterinaria

2022

ÍNDICE

1-Resumen/Abstract.....	Pág.3
2-Introducción.....	Pág.4
3-Justificación y Objetivos.....	Pág.9
4-Material y metodología.....	Pág.11
5-Resultados y Discusión.....	Pág.12
-5.1: Productos anticoccidiales.....	Pág.12
-5.2: Tipo de Vacunas	Pág.17
-5.3: Legislación y regulación de la coccidiosis en la Unión Europea.....	Pág.22
6-Conclusiones.....	Pág.25
7-Valoración personal.....	Pág.26
8-Bibliografía.....	Pág.27

1-RESUMEN/ABSTRACT

La coccidiosis es una enfermedad parasitaria causada por protozoos de la familia Eimeriidae. Las especies domésticas que pueden verse afectadas son numerosas, aunque es sin duda en avicultura, especialmente en la producción de broilers y gallinas, donde tiene especial interés y puede ocasionar importantes pérdidas económicas. Entre las herramientas disponibles para evitar la aparición de brotes de coccidiosis se incluye la administración preventiva de fármacos (coccidiostáticos), que se llevan usando de rutina desde hace más 70 años, así como la vacunación. Esta última se ha convertido en un instrumento cada vez más necesario, tanto por el riesgo de aparición de cepas resistentes a coccidiostáticos como por la actual tendencia a la reducción del uso de productos farmacéuticos en la industria alimentaria. En este trabajo se estudiarán las alternativas existentes actualmente en el control de la coccidiosis aviar, valorando su eficacia y posible uso dentro del marco legislativo vigente en la Unión Europea.

Coccidiosis is a parasitic pathology caused by *Apicomplexa* protozoa of the family *Eimeriidae*. Numerous domestic species can be affected by this disease, although it can cause significant economic losses and acquire a special interest in poultry farming, especially in broilers and both broiler breeders and laying hens. A number of tools are available to prevent the occurrence of coccidiosis outbreaks, including the preventive administration of drugs (coccidiostats), which have been routinely used for the last 70 years, and vaccination. The latter has become an increasingly necessary tool due to the risk of emergence of drug-resistant strains and the current trend to reduce the use of drugs in the food industry. This work will investigate the current alternatives for the control of avian coccidiosis, assessing their efficacy and routine use within the current legislative framework in the European Union.

2-INTRODUCCIÓN

La coccidiosis aviar está causada por diferentes especies del género *Eimeria*, pertenecientes a la familia Eimeriidae y phylum Apicomplexa. Este phylum incluye numerosos protozoos parásitos intracelulares obligados de gran importancia a nivel mundial, entre ellos *Plasmodium falciparum* (agente causante de la malaria en la especie humana) y géneros de gran interés veterinario como *Babesia spp*, *Theiilleria spp*, *Toxoplasma spp*, *Cryptosporidium spp* o *Sarcocystis spp* (Hu et al., 2006). Entre las aproximadamente 5.000 especies descritas actualmente en este phylum, en torno a 1.000 especies pertenecen al género *Eimeria* y son causantes de coccidiosis en numerosos vertebrados domésticos como équidos, perros y gatos, conejos, rumiantes, cerdos, pavos o pollos (Witcombe y Smith., 2014).

En pollos y gallinas (*Gallus gallus*) se han descrito un total de 7 especies de *Eimeria* que infectan distintos tramos del intestino y poseen diferentes grados de patogenicidad (Reid et al., 2014) de las cuales cinco son responsables de los cuadros más graves: *Eimeria tenella*, *Eimeria maxima*, *Eimeria acervulina*, *Eimeria necatrix* y *Eimeria brunetti*.

La multiplicación intracelular de *Eimeria spp* destruye la mucosa intestinal, provocando en las aves una disminución importante de la ingesta, diarrea y disminución de la ganancia de peso media diaria. Son frecuentes las infecciones mixtas entre diferentes especies, lo cual hace que la presentación de lesiones sea anatómicamente diversa (Lillehoj et al., 2005). No obstante, existen varios factores responsables del mantenimiento de esta enfermedad en las explotaciones tal como se muestra en la Figura 1.

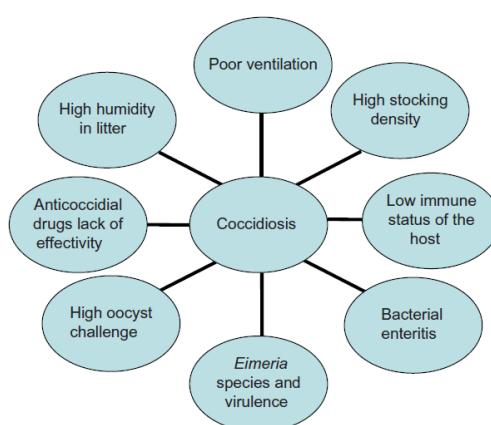


Figura 1: Aproximación multifactorial a la coccidiosis (Hargis et al., 2014).

En cuanto a su epidemiología, reflejada en la Figura 2, el ciclo de *Eimeria spp* tiene una duración aproximada de 7-9 días dependiendo de la especie y consta de una fase endógena que se desarrolla dentro de las células epiteliales de la mucosa intestinal y otra exógena en el medio externo (Bromley et al., 2009). El ciclo comienza con la activación bioquímica de los ooquistes en la molleja mediante la acción del anhídrido carbónico, y continúa en el intestino delgado con la participación de la bilis y tripsina donde se produce la liberación de los esporozoítos que penetran en las células intestinales e inician el proceso de esquizogonia (Vignoni et al., 2014). Tras varias fases esquizogónicas se alcanza posteriormente la etapa de gametogonia o fase sexual, donde se produce la formación y liberación de elementos flagelados o microgametos masculinos que van en búsqueda de macrogametos femeninos para generar un cigoto. Finalmente, los ooquistes acabarán saliendo con las heces al medio ambiente donde tiene lugar la esporulación. Este proceso de división interna de los ooquistes genera ocho esporozoítos haploides a partir de un cigoto diploide y tiene lugar si las condiciones de temperatura, oxígeno y humedad son favorables; se estima que a partir de un sólo ooquiste se pueden generar alrededor de 10.000 nuevas formas infectantes. La persistencia del ciclo sucede gracias a la reinfección de los animales a partir de los ooquistes esporulados presentes en la propia cama.

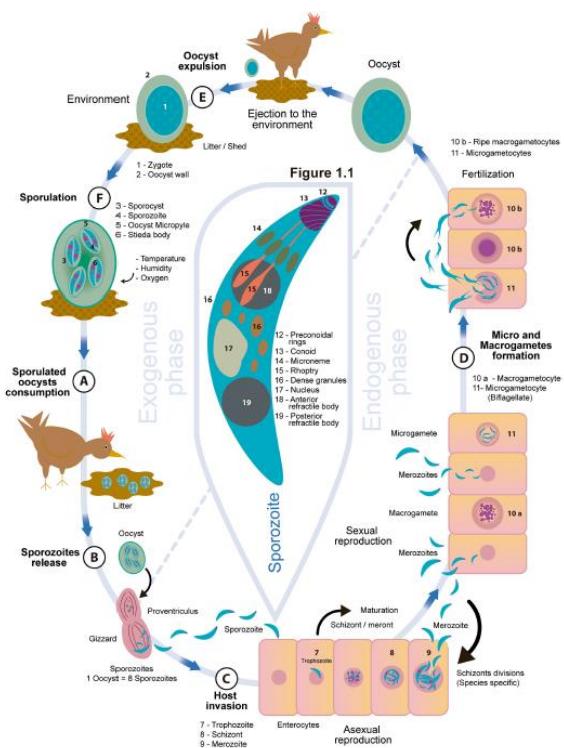


Figura 2: Ciclo biológico de *Eimeria spp* (Mesa-Pineda et al., 2021)

Según los estudios de Lal et al., (2013), los parámetros óptimos para que se produzca la esporulación de los ooquistes son los siguientes:

A-Temperatura: el rango térmico oscila entre 4°C y 37°C con una temperatura óptima de 29°C. En las explotaciones de broilers la temperatura de la nave oscila entre 29° y 36°C siendo por tanto un ambiente ideal para la esporulación y mantenimiento de los parásitos.

B-Humedad relativa: se considera que entre el 40% y 70% de humedad relativa son óptimas para la esporulación de los ooquistes, lo cual también coincide con los valores existentes en la explotación (60-70%) (You., 2014)

C-Concentración de oxígeno: la acumulación de arena en el suelo de la nave y el aumento de la concentración de amoníaco pueden inactivar los ooquistes, pero esto generalmente no se produce.

En lo referente a los aspectos patogénicos, las lesiones más representativas producidas por cada especie de *Eimeria spp* en *Gallus gallus*, según Del Cacho (2013) y Mesa-Pineda et al., (2021), son:

-*E.brunetti* y *E.maxima*: presencia de estrías o diarrea sanguinolenta que ocasionalmente pueden llegar a ser hemorrágica. En el caso de *E. maxima* se observa yeyunitis catarral que raramente evoluciona a hemorrágica. En la mucosa del yeyuno se observan petequias como consecuencia de los ooquistes subepiteliales y puede contener pequeños coágulos de sangre. *E. brunetti* produce ileítis catarral que puede complicarse a hemorrágica en casos graves. A nivel de recto e íleon se observan nuevamente estas petequias asociadas a la ruptura de los esquizontes subepiteliales. (Figura 3)

-*E.acervulina*: asociada a enteritis catarral y produce principalmente diarreas mucosas que son causa de un menor peso al final del ciclo productivo. En los casos clínicos se observa duodenitis catarral que puede evolucionar a inflamación mucosa de aspecto amarillento y lesiones puntiformes que pueden formar placas de mayor tamaño, situadas en sentido transversal en el intestino y debidas a los macrogametos y ooquistes inmaduros.

-*E. tenella* y *E. necatrix*: ambas producen hemorragias entéricas a partir del 4-5 días postinfección asociadas a la maduración de los esquizontes de segunda generación.

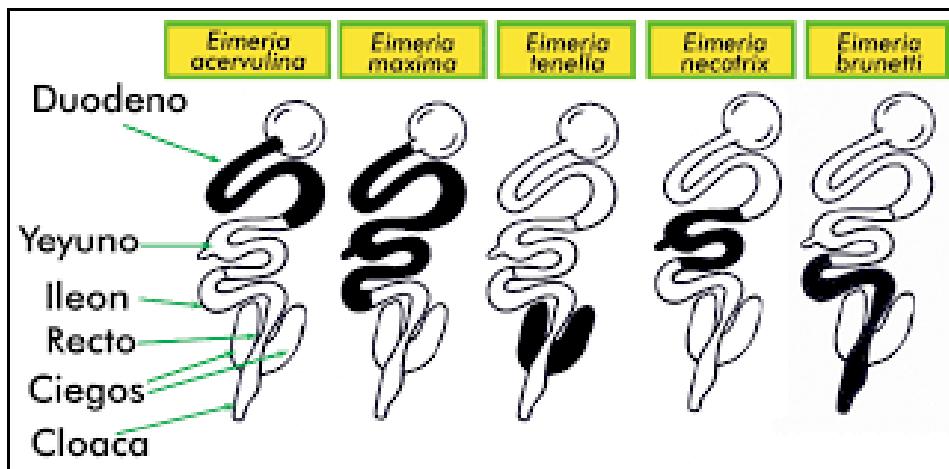


Figura 3: Área anatómica digestiva afectadas en función de la especie de *Eimeria spp* (Climent Faus. 2007)

En el caso de *E. necatrix* se asocia a yeyunitis catarral que evoluciona a hemorrágica. En la mucosa se observan lesiones puntiformes y blanquecinas que corresponden a acumulos de esquizontes subepiteliales; éstos producen petequias al romperse e incluso hemorragias en procesos graves. En las infecciones por *E. tenella*, los animales presentan diarrea hemorrágica con tiflitis hemorrágica y los ciegos visiblemente aumentados de tamaño. En la mucosa cecal se observan tanto petequias como hemorragias y en la luz hay coágulos y restos hemorrágicos. En los animales que hayan superado esta fase, se observan lesiones patognomónicas denominadas moldes cecales, compuestos por un contenido coagulado solidificado en la luz cecal.

Respecto al diagnóstico de coccidiosis, los métodos más utilizados son:

-Observación microscópica de los ooquistes en yacifa, materia fecal o en el intestino del animal: en la coccidiosis subclínica, caracterizada por la ausencia de síntomas y lesiones, sólo puede diagnosticarse mediante la observación directa *in situ* de los ooquistes y las formas de desarrollo. Para ello se realiza el método de raspados seriados de la mucosa intestinal (MRSMI),

considerada la técnica de elección para el diagnóstico de la coccidiosis subclínica. La identificación de ooquistas en heces o yacifa se realiza mediante técnicas coprológicas.

-Recuento de ooquistas: se requiere una toma de muestras correcta (mínimo 20 muestras de heces recogidas en zigzag por toda la nave). Recientemente se ha patentado el sistema Mini-FLOTAC (Mesa-Pineda et al., 2021) como método de recuento en el diagnóstico de infecciones causadas por helmintos y protozoos. Este método es una alternativa a las técnicas de coprología cuantitativa más tradicionales como la cámara de McMaster. Se considera método de elección cuando se requieran medidas lo más precisas posibles.

El recuento puede ser superior a 100.000 ooquistas/gramo de heces en brotes graves, aunque a veces se obtienen recuentos altos sin grandes consecuencias para el animal y su crecimiento. Además, tal como se refleja en la Figura 4, la cantidad de ooquistas excretados varía en función de la edad de los animales, con un pico alrededor de las 3 semanas y media. La técnica de evaluación de lesiones de coccidiosis de Johnson y Reid (1970) permite realizar una investigación más exhaustiva sobre esta patología en la explotación avícola.

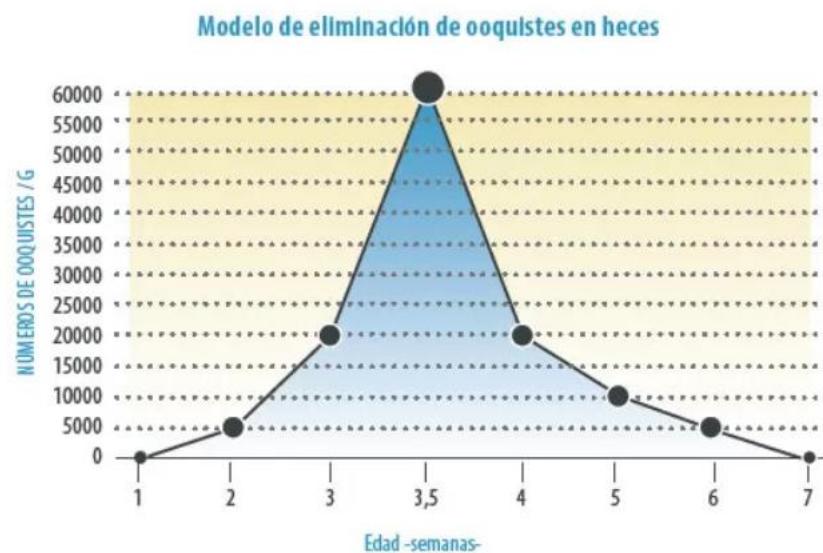


Figura 4: Relación entre la eliminación de ooquistas y la edad de los animales. David E. Swayne et al., (2013).

-Necropsia: en base a los signos y las lesiones intestinales macroscópicas características de cada especie, que se correlacionan con la observación microscópica de un gran número de ooquistes o estadíos endógenos del ciclo del parásito.

-PCR: es el método molecular más usado y permite no sólo el diagnóstico sino la identificación de la especie de *Eimeria spp* mediante la amplificación de determinadas fracciones de genoma, como las regiones del espacio interno de transcripción 1 (ITS1) del DNA ribosomal. Actualmente los avances en técnicas moleculares de nueva generación permiten identificar nuevas regiones específicas de las diferentes especies de *Eimeria spp* (Morgan et al., 2009)

En lo referente al tratamiento, existen numerosos fármacos que impiden la multiplicación de *Eimeria spp*, principalmente inhibiendo la esquizogonia y evitando las manifestaciones clínicas de la enfermedad, los cuales se pueden administrar en el pienso o el agua. Tanto el uso de coccidiostáticos como la aplicación de vacunas constituyen los dos pilares básicos del tratamiento de la coccidiosis (Del Cacho et al., 2013).

3-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La coccidiosis es una enfermedad con una enorme relevancia económica a nivel mundial, ocasionando en la industria avícola pérdidas anuales estimadas entre 2.500 y 3.000 millones de dólares anuales. En este cómputo se incluyen tanto las pérdidas asociadas a la mortalidad y bajas productivas que ocasionan los brotes clínicos como los costes asociados a su control (Figura 5) (Williams., 1999; Dalloul y Lillehoj., 2006). De hecho, las estimaciones de las industrias de salud animal señalan que el mercado global de fármacos anticoccidiales mueve anualmente en torno a 1.000 millones de dólares, siendo destacables los cálculos del Reino Unido, donde más del 40% de todos los antimicrobianos que se comercializan para uso veterinario (tanto en animales de compañía como especies de abasto) son utilizados para el control de la coccidiosis y de ellos el 70% son ionóforos (Noack et al., 2019).

Por otra parte, las estimaciones señalan que la producción avícola es desde el año 2020 el sector más importante en producción animal (Figura 6). La producción anual aproximada de pollos de carne se estima en 59 millones de broilers, además de otros productos como 1.400 billones de huevos y 5,8 billones de gallinas ponedoras. En la Figura 7 se muestra cómo la Unión Europea es el cuarto productor a nivel mundial por detrás de EEUU, Brasil y China. La estimación para el año 2050 indica que la producción total del sector se duplicará, por lo que el control adecuado de la coccidiosis es imprescindible para asegurar una correcta producción higiénica para los consumidores (Alexandratos y Bruinsma. 2012; Kadykalo et al., 2018).

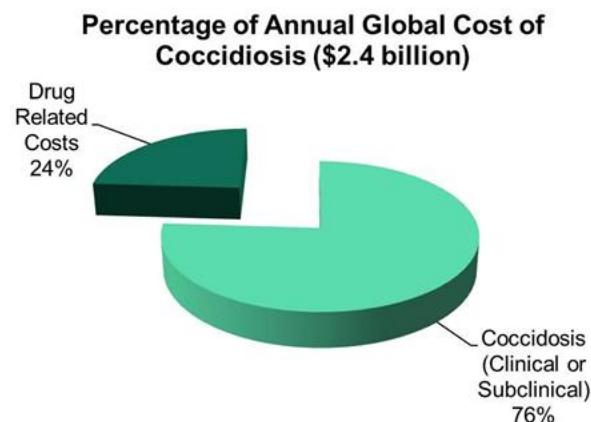


Figura 5: Pérdidas económicas causadas en avicultura por la coccidiosis y sus medidas de control (Price et al., 2013)

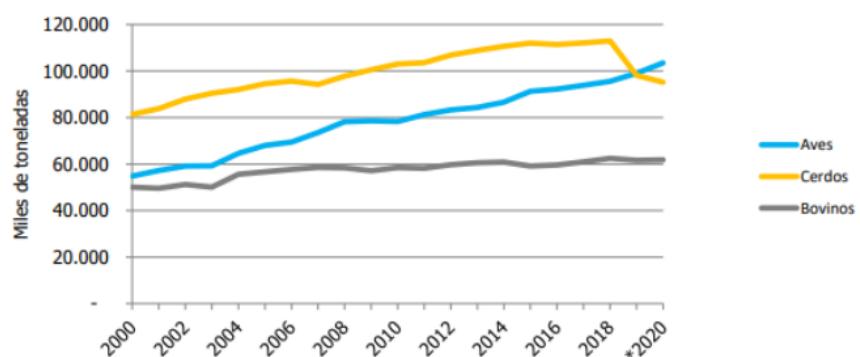


Figura 6 Producción total de carne de diferentes especies de abasto entre los años 2000 y 2020. Ministerio de Agricultura Ganadería y Pesca (2019).

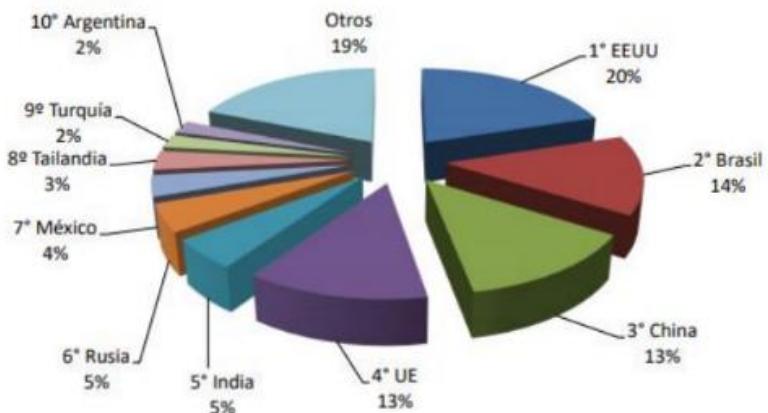


Figura 7: Productores más importantes del sector avícola a nivel mundial. Ministerio de Agricultura y Pesca (2019).

El objetivo de este trabajo de fin de grado es la revisión bibliográfica sobre el estado actual del control de la coccidiosis aviar en la Unión Europea, así como su legislación y posibles alternativas que actualmente están en desarrollo con dicha finalidad. Como alumno del grado en Veterinaria, el desarrollo de este trabajo nos permitirá profundizar en el conocimiento de la enfermedad y la importancia de la legislación comunitaria en la actuación del veterinario, así como el uso de diferentes herramientas bibliográficas, webs oficiales, revistas o libros virtuales de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza.

4- MATERIAL Y METODOLOGÍA

Durante la realización de este trabajo, se han utilizado diversas fuentes de información con el objetivo de obtener una visión global sobre las alternativas vigentes en el tratamiento y control de la coccidiosis aviar dentro del marco de la Unión Europea. Concretamente buscadores bibliográficos como Pubmed, GoogleScholar, Google books o artículos de revistas científicas en medios de alto impacto. Para la correcta gestión de la extensa bibliografía existente sobre esta patología se utilizó el gestor bibliográfico Zotero, en el cual se ordenaron todas las referencias bibliográficas siguiendo los criterios propuestos por la comisión reguladora del trabajo de fin de grado. Las referencias y citas bibliográficas fueron corregidas según el estilo Elsevier-Harvard,

figurando éstas al final del trabajo ordenadas alfabéticamente para la consulta del interesado durante su lectura.

Palabras claves: Coccidiosis*, *Eimeria spp**, species*, European union*, production costs*, pathogeny*, treatments*, diagnosis*, vaccines*, anticoccidial drugs*, alternative treatments*, legislation*.

5-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Productos anticoccidiales

El uso de coccidiostáticos como agentes terapéuticos en la lucha frente a la coccidiosis aviar se inicia a principios de la década de 1940 (Anon, 2010). Una publicación pionera de la “*Rhode Island Agricultural Experiment Station*” fue la primera en demostrar que la coccidiosis podía prevenirse mediante la adición de un producto en el pienso. Este hallazgo causó una revolución en el control de dicha enfermedad, coincidiendo con un desarrollo vertiginoso de la industria avícola cárnica a partir de 1950 (Chapman y Landmarck., 2009). A partir de este momento se fueron desarrollando nuevos productos con eficacia contrastada frente a la coccidiosis, aunque pronto se comprobó que estos compuestos a menudo se volvían ineficaces debido a la capacidad del parásito para hacerse resistente a ellos. En las últimas décadas, la investigación de nuevos compuestos se ha visto ralentizada por múltiples factores como la toxicidad de muchos de ellos, las restricciones legislativas o el rechazo del consumidor al uso de productos químicos en la producción cárnica (Kadykalo et al., 2018; Noack et al., 2019).

Actualmente hay 11 productos anticoccidiales autorizados en la Unión Europea que están catalogados como aditivos y por tanto pueden ser administrados en el pienso de las aves sin receta veterinaria, para la prevención de la coccidiosis por cualquiera de las siete especies de *Eimeria spp* (tabla 1). Todos estos fármacos también se pueden utilizar como tratamiento curativo de la coccidiosis en caso de desencadenarse algún brote clínico, en cuyo caso se administran generalmente en el agua de bebida. Finalmente, algunos de ellos están también autorizados para el tratamiento y prevención de la coccidiosis en pavos y conejos (Mooney et

al., 2020)

Cabe destacar el potencial riesgo tóxico de estos productos, por lo que existen criterios exhaustivos de control y límites máximos de residuos en función de los estudios realizados para asegurar la seguridad del consumidor y otras especies animales en caso de que los ingieran accidentalmente. A todos estos productos se añaden otros catalogados como medicamentos y por tanto únicamente deben utilizarse en el tratamiento curativo, como halofuginona o toltrazuril (Dorne et al., 2013; Mooney et al., 2020) (Tabla 2).

COMPUESTO	CATEGORÍA	CONCENTRACIÓN EFECTIVA(PPM)
Lasalocida	Ionóforo divalente	75-125
Maduramicina	Ionóforo monovalente glucosídico	5-6
Monesina	Ionóforo monovalente	100-110
Narasina	Ionóforo monovalente	60-80
Salinomicina	Ionóforo monovalente	44-66
Semduramicina	Ionóforo monovalente glucosídico	25
Decoquinato	Sintético	30
Diclazuril	Sintético	1
Halofuginona	Sintético	3
Nicarbacina	Sintético	125
Robenidina	Sintético	33

Tabla 1: Productos autorizados como aditivos en piensos dentro de la Unión Europea para aves y conejos en vigor del reglamento 1831/2003 (Attree et al., 2021).

PRODUCTO	TIEMPO DE ESPERA	LMR
Decoquinato	Tres días	-
Monesina	Tres días	25 µg/kg Piel + grasa 8 µg/kg hígado, riñón y músculo
Robenidina	Cinco días	-
Lasalocida	Cinco días	20 µg/kg músculo 100µg/kg Piel + grasa 100µg/kg Hígado 50 µg/kg riñón 150µg/kg huevos
Halofuginona	-	-
Narasina	Un día	50 µg/kg todos los tejidos
Saliomicicina	Un día	5 µg/kg todos los tejidos
Maduramicina	Cinco días	-
Diclazuril	Cinco días	-
Narasina + Nicarbacina	Cinco días	-
Semduramicina	Cinco días	-

Tabla 2: Límite máximo de residuos (LMR) y tiempo de espera de los aditivos autorizados en la Unión Europea.

Estos productos anticoccídiales se clasifican en dos grupos:

A) Ionóforos o antibióticos poliéster: es el grupo que más se ha usado en el tratamiento de la coccidiosis desde la década de 1970. La aparición de resistencias es paulatina y su uso está limitado al ganado y ámbito veterinario (Tang et al., 2017; WHO 2017). Los ionóforos son producidos por la fermentación de bacterias como *Streptomyces spp* o *Actinomadura spp* e intervienen en el transporte a través de la membrana de los iones sodio y potasio. Se clasifican a su vez en tres grupos:

A.1 Ionóforos monovalentes: dentro de este grupo tenemos tres agentes muy usados en la industria aviar:

-Monesina: producto de fermentación de *Streptomyces spp* que posee una amplia eficacia contra todas las especies de *Eimeria spp*. Especialmente peligroso y tóxico para los caballos (Matsuoka et al. 1996).

-Salinomicina: producto de fermentación de *Streptomyces spp* que es también eficaz frente a bacterias Gram+. Es el ionóforo que presenta menos efectos tóxicos.

-Narasina: compuesto sintético derivado de la salinomicina usado habitualmente junto a la nicarbacina debido a su efecto sinérgico, siendo uno de los productos más usados a nivel mundial (Challey y Jeffers., 1973). Presenta efectos muy tóxicos en vacuno y caballos, en los que puede provocar la muerte por problemas cardiopulmonares (Oehmeand y Pickrell., 1999).

A.2. Ionóforos monovalente glicosados:

-Maduramicina: producto de la fermentación del hongo *Actinomadura spp*. Se considera el coccidiostático más tóxico para especies no aviares y humanos al producir apoptosis celular (Chen et al., 2014).

-Semduramicina: producto de la fermentación de *Actinomadura spp*. Es muy bien tolerado orgánicamente por los animales.

A.3. Ionóforos divalentes: incluye la lasalocida, producto de fermentación de *Streptomyces spp* que afecta al transporte iónico transmembrana y al complejo V de la membrana mitocondrial. Se relaciona directamente con un aumento en el peso final de los animales al ser un producto orexigénico, por lo que está presente como aditivo en pienso. Es el producto más asociado según la bibliografía a intoxicaciones aguda en perros (Espino et al., 2003; Segev et al., 2004).

B) Compuestos sintéticos o químicos: son producidos por síntesis química y actúan inhibiendo diversas rutas como la respiración celular, la ruta del ácido fólico o la absorción de vitamina B1 o tiamina. Algunos ejemplos son:

-Amprolio: producto de elección para el tratamiento de la coccidiosis en aquellas explotaciones que notifiquen un brote de esta enfermedad. No debe utilizarse como preventivo de la coccidiosis debido a estar catalogado como medicamento.

-Diclazuril: su mecanismo de acción provoca que se forme una pared ooquística defectuosa y una necrosis del cigoto en *E. brunetti y maxima* (Verheyen et al., 1989).

-Decoquinato: producto sintético cuyo centro de acción es la cadena transportadora de electrones.

-Nicarbacina: se considera el primer coccidiostático de amplio espectro y lleva en uso desde 1955 (Anon, 2010). Tiene un estrecho margen terapéutico y es tóxico para gallinas ponedoras.

-Halofuginona y robenidina: El primero proviene de una planta asiática llamada *Cichroa febrífuga* cuya acción causa un retraso en el desarrollo de las fases asexuales del ciclo, mientras que la robenidina es un compuesto sintético que interviene en la maduración de los esquizontes (Kant et al., 2013).

C) Productos mixtos: incluyen combinaciones de compuestos químicos + ionóforos (nicarbacina/narasina es el producto conocido como Maxiban) o de dos compuestos químicos de acción sinérgica (un ejemplo sería clopridol + metilbenzocuato conocido como Lerbek).

Tal como se ha señalado anteriormente, uno de los principales desafíos que plantea el uso prolongado de estos fármacos para la prevención de la coccidiosis es la aparición de cepas de *Eimeria spp* resistentes. Para evitar o retrasar su aparición se utilizan diversas estrategias que pasan por cambiar periódicamente el coccidiostático, si fuera posible utilizando productos con distinto mecanismo de acción, o alternar el uso de ionóforos y sintéticos.

Concretamente, en el sistema rotacional se cambia el coccidiostático cada varios ciclos de cría (4-6 meses de producción), mientras que en el sistema dual (“shuttle”) se reemplaza el fármaco a mitad del ciclo de cría (21-25 días de vida) (McDougald. 2008). En la Unión Europea, lo más habitual es el uso de Maxiban durante 21 días seguido de un ionóforo como monesina o saliomicina hasta final de crianza. Finalmente, otra alternativa cada vez más utilizada consiste en combinar el uso de coccidiostáticos y vacunas a lo largo de los distintos ciclos de producción anuales, tal como se indica más adelante (Chapman y Jeffers., 2015).

Aparte de los mencionados ionóforos, procedentes de hongos, existen algunas alternativas con productos naturales que han proporcionado algún resultado positivo en la lucha frente a la coccidiosis. Sin embargo, no hay ningún tipo de evidencia sólida que pueda respaldar el uso de estos productos como sustitutos de los productos actuales.

-Fitoterapia: terapia alternativa que busca extractos de productos vegetales con un fin curativo o de prevención de enfermedades. También se incluyen otras especies y organismos como los hongos, productos minerales o productos naturales de animales (miel). Pese a algunos estudios que abogan por unos resultados positivos de esta terapia natural (Srinivasan., 2005),

no existen estudios a este respecto publicados en revistas científicas de impacto debido a su falta de fiabilidad.

-Pre/probióticos: los probióticos son microorganismos vivos de diferentes especies que estimulan el sistema inmune en el organismo, mientras que los prebióticos son trazas o partes de estos microorganismos con una función idéntica a la anterior (no son microorganismos vivos) (Gibson y Roberfroid., 1995). Los probióticos más usados en la industria animal son *Lactobacillus spp*, *Enterococcus spp*, *Saccharomyces spp* y *Bacillus spp* mientras que se consideran prebióticos la inulina, oligofructosa, galactosa y oligosacáridos. Como se ha mencionado anteriormente, los efectos más importantes son la potenciación del sistema inmune, la mejora del tránsito intestinal y una mejor absorción de los nutrientes (Dalloul et al., 2003; Kabir et al., 2004).

5.2 Tipos de Vacunas

Una vacuna es “un preparado con diferentes componentes que busca estimular el sistema inmune de un individuo para combatir un agente determinado” (WHO, 2022). Las vacunas llevan siendo usadas desde que Edward Jenner realizó la primera vacunación en el año 1796. El uso de vacunas en la profilaxis y control de la coccidiosis en la industria aviar se remonta a 1925, cuando Beach y Corl consiguieron la primera manada de pollos resistente a la infección por *Eimeria tenella*. En la Figura 8 se muestra una línea temporal que recoge todas las vacunas diseñadas para combatir la coccidiosis desde ese momento. La primera vacuna comercial frente a la coccidiosis fue registrada en Estados Unidos en 1952 (Edgar y King., 1952; Attree et al., 2021). Actualmente, como muestra la Figura 9, el gasto económico en el control de la coccidiosis mediante anticoccidianos supera en seis veces el de las vacunas.

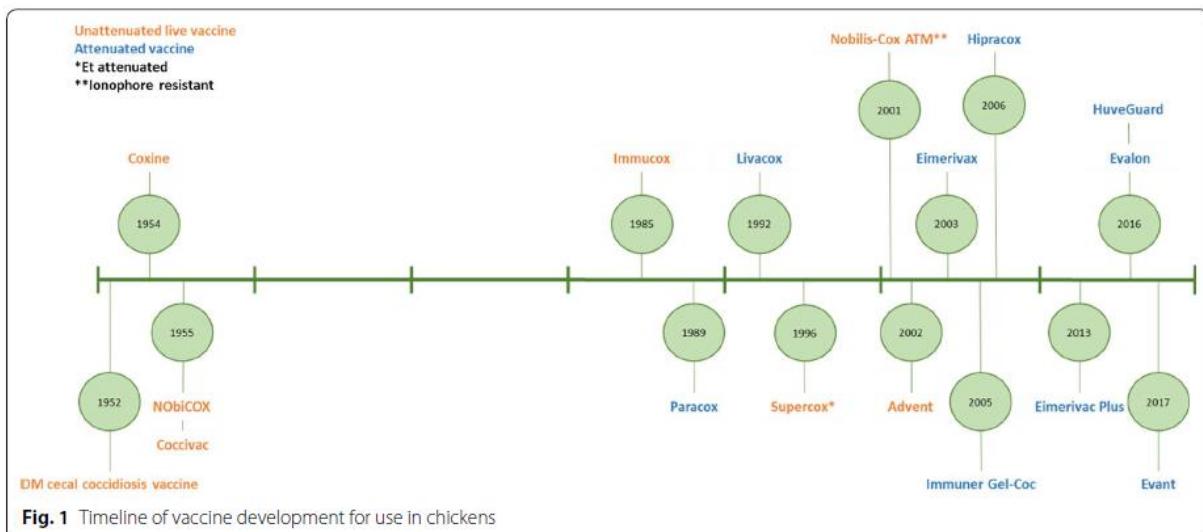


Figura 8: Línea de tiempo de las vacunas utilizadas en la producción avícola moderna (Attrie et al., 2021).

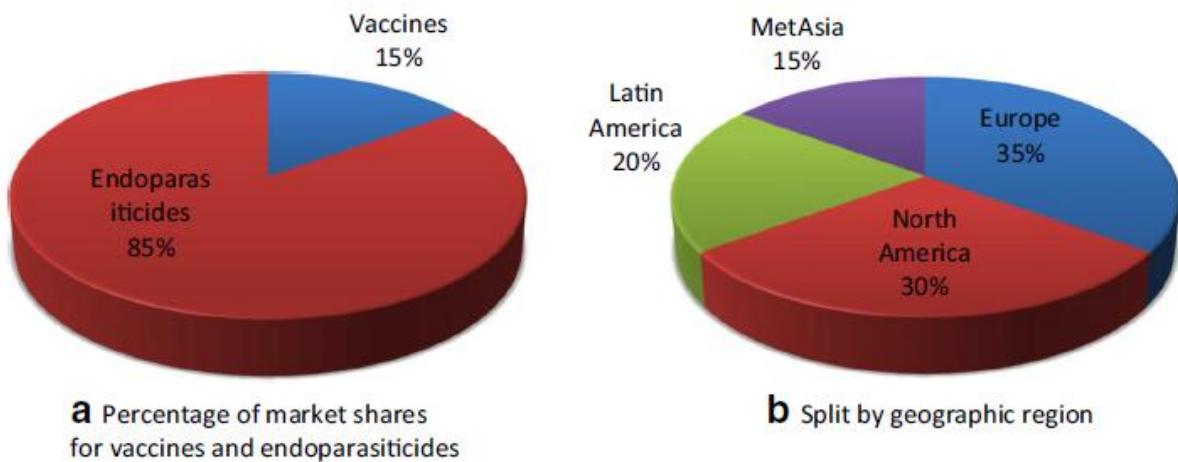


Figura 9: Gasto asociado a productos anticoccidiales y vacunas a nivel mundial (Noack et al., 2019).

Existen diferentes tipos de vacunas actualmente en el mercado, incluyendo vivas, vivas atenuadas o vacunas de subunidades (Fatoba et al., 2018). Las vacunas vivas contienen ooquistas esporulados de *Eimeria spp* que se administran en busca de una estimulación celular del sistema inmune; entre ellas se incluyen las vacunas vivas no atenuadas, elaboradas con cepas salvajes sin ningún tipo de modificación en su patogenicidad, que se han usado debido a su

facilidad de producción y alta capacidad de estimulación del sistema inmune. Sin embargo, la probabilidad de que la manada tratada desarrolle la enfermedad es muy elevada por lo que actualmente no están autorizadas en la Unión Europea (Shirley et al., 2005; Blake et al., 2017; Blake, Marugán-Hernández y Tomley., 2021).

Las vacunas vivas atenuadas sí están autorizadas por la Unión Europea al ser menos patógenas y por tanto más seguras. Están formuladas con cepas precoces de *Eimeria spp*, cuya atenuación se consigue mediante pases sucesivos de los primeros ooquistas que excretan los animales, con lo que se suprimen una o varias fases esquizogónicas reduciendo el número, tamaño de los esquizontes y la duración del ciclo biológico.

Una de las ventajas más importante del uso de estas vacunas es que permite el remplazo de las poblaciones de *Eimeria spp* presentes en la nave de crianza. Esto habitualmente permite una resensibilización de la población inicial de *Eimeria spp* a los productos anticoccidiales (Chapman y Jeffers., 2015).

El uso de vacunas vivas en la prevención de la coccidiosis no está exento de inconvenientes. Uno de ellos reside en la dificultad de su producción, ya que requiere sucesivas infecciones experimentales en pollos ante la imposibilidad de cultivar los ooquistas mediante técnicas *in vitro*. Este inconveniente es incluso más acusado en las vacunas atenuadas, ya que la producción de ooquistas es muy inferior a la que se consigue con vacunas vivas no atenuadas, lo que supone un incremento de coste entre dos y seis veces superior en las primeras (Blake et al., 2020).

Otro problema asociado a su empleo es que al igual que sucede con las infecciones naturales, la inmunidad conferida es estrictamente específica de especie, e incluso en ocasiones específica de determinadas cepas de una especie concreta, lo que obliga a incluir en las vacunas las distintas especies de *Eimeria spp*, o al menos las más patógenas e incluso en ocasiones determinadas cepas de una especie, cada una de las cuales debe ser multiplicada independientemente en pollos (Attree et al., 2020).

Pese a estos motivos, actualmente solo vacunas vivas atenuadas están autorizadas en Europa, mientras que en el resto del mundo el uso de vacunas no atenuadas es habitual.

Independientemente del tipo de vacuna utilizada, la evidencia indica que el desarrollo de resistencias en las vacunas contra *Eimeria spp* es anecdótico, debido principalmente a una

exposición variada y compleja del hospedador ante los diferentes antígenos expresados a lo largo del ciclo celular (Shirley et al., 2005; Reid et al., 2014)

En el momento actual y para paliar los inconvenientes anteriormente mencionados sobre las vacunas atenuadas, se están realizando importantes esfuerzos para el desarrollo de vacunas recombinantes.

Este tipo de vacunas tuvieron su origen en la década de los 80, a través de la identificación de antígenos específicos de *Eimeria spp* (Sharman et al., 2010). Están compuestas por epítopenos purificados de cepas virulentas en diferentes estadios del ciclo celular. Se ha visto que su uso es especialmente eficaz al estimular en las gallinas la producción de IgY, las cuales se transmiten por vía vertical a la descendencia. Se considera que disminuye hasta en un 83% la excreción de ooquistes de *Eimeria maxima*, así como ofrece una inmunidad cruzada con *E. tenella* y *E. acervulina*.

Debido al aparente éxito en estimular la inmunidad, esto ha permitido el descubrimiento de mucho posibles antígenos candidatos a ser parte de las vacunas futuras. Estudios a pequeña escala señalan que el uso de antígenos en formulaciones tanto de DNA como proteicas produce un descenso entre el 30-90% en la replicación parasitaria y en la gravedad de lesiones entéricas de Johnson y Reid, así como mejoras destacables en el ratio comida/peso de la manada (Blake et al., 2020).

Pese a la existencia de más de una veintena de antígenos de *Eimeria spp* que son viables de ser usados en este tipo de vacunas, aún se está buscando ese antígeno diana que resulte clave en el desarrollo de una vacuna que otorgue una inmunidad total a los animales. Se cree que el gran tamaño de estos antígenos (entre 6000- 10.000 Kda) impide su correcto aislamiento y posterior empleo.

Debe añadirse que especies de este phylum anteriormente comentadas (como *Plasmodium falciparum*) comparten los mismos problemas en el desarrollo de vacunas de subunidades. Se cree que esto se debe a que este tipo de vacunas no es capaz de producir una estimulación inmune suficiente para combatir de forma significativa la enfermedad, y que se necesitarían alrededor de 5-6 antígenos aislados por vacuna para conseguir una inmunidad adecuada, siendo esto una tarea titánica y actualmente muy complicada de gestionar (Attree et al., 2021)

Pese a todo lo comentado antes, posiblemente el mayor reto actual en este tipo de vacunas es encontrar un vector viable para la eficaz estimulación del sistema inmune. Actualmente se están estudiando organismos bacterianos como *Bacillus spp*, *Salmonella spp*, *Eimeria spp* transgénicas y levaduras como *Saccharomyces cerevisiae* como posibles vectores de estas vacunas.

Pese a todo lo comentado sobre el uso de las vacunas, diversos autores han indicado que la alternativa más recomendable para la prevención de la coccidiosis consiste en combinar la rotación de fármacos anticoccidianos con la vacunación. La resistencia a los coccidiostáticos se considera que es genéticamente estable, pero cuando deja de utilizarse el fármaco y se relaja por tanto la presión de selección, la población de cepas resistentes predominantes en la explotación es sustituida con el tiempo por poblaciones sensibles (Chapman y Rathinam., 2022). La propuesta que realizan Chapman y Jeffers (2015) sugiere un programa de rotación anual con 6 crías sucesivas donde se alterna el uso de sintéticos e ionóforos en los piensos de arranque y crecimiento respectivamente, combinadas con la administración de vacunas en las crías intermedias. La limpieza de la cama previa a la vacunación asegura la eliminación de las cepas resistentes que pudieran haberse generado (Figura 10).

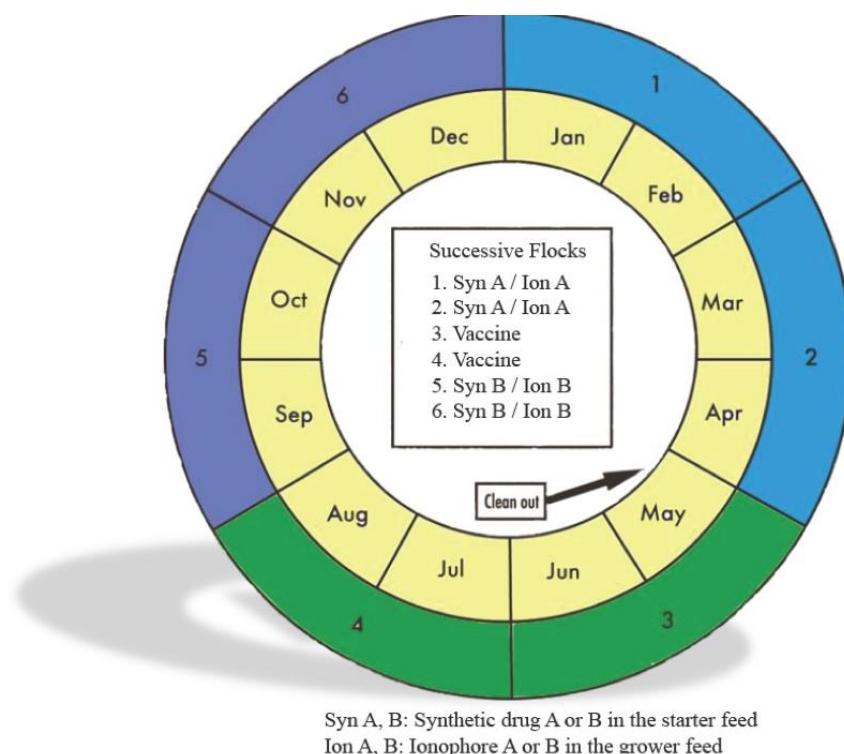


Figura 10: Ejemplo de programa rotacional con seis manadas durante un año (Chapman y Jeffers., 2015)

5.3-LEGISLACIÓN Y REGULACIÓN DE LA COCCIDIOSIS EN LA UNIÓN EUROPEA

En España, la legislación sobre medicamentos veterinarios aparece recogida en la página web <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/legislacion-sobre-medicamentos-veterinarios/>, estando supeditada a una regulación comunitaria de aplicación uniforme en toda la Unión Europea. Un primer aspecto a considerar para abordar la normativa que regula el uso de coccidiostáticos en la industria avícola pasa por diferenciar medicamentos y aditivos. Los primeros son productos químicos usados para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad y deben ser prescritos mediante receta veterinaria, por lo que están regidos por el control de la Agencia Europea del Medicamento (Attree et al., 2021). Por el contrario, los aditivos utilizados en la alimentación animal, tal como se recoge en la normativa comunitaria (Reglamento 1831/2003) se definen como aquellas sustancias, microorganismos y preparados distintos de las materias primas para piensos y de las premezclas, que se añaden intencionadamente a los piensos o al agua a fin de realizar una o varias de estas funciones:

- a) digestivos: sustancias que, suministradas a los animales, facilitan la digestión de los alimentos ingeridos, actuando sobre determinadas materias primas para piensos.
- b) estabilizadores de la flora intestinal: microorganismos u otras sustancias definidas químicamente que, suministradas a los animales, tienen un efecto positivo para la flora intestinal.
- c) sustancias que influyen positivamente en el medio ambiente.
- d) otros aditivos zootécnicos.

En la Unión Europea, la normativa que regula el uso de fármacos para la prevención de la coccidiosis se recoge en el Reglamento 1831/2003 señalado anteriormente y en un informe de la Comisión al Consejo sobre la utilización de los coccidiostáticos y los histomonatos como aditivos para piensos. En esta normativa se aprueba el uso de los 11 coccidiostáticos mencionados anteriormente como aditivos para piensos en aves de producción (pollos, pavos) y en otras especies como conejos (Tabla 1). El hecho de ser una patología recurrente en estas especies animales justifica que las autoridades comunitarias no hayan considerado estos productos como medicamentos, eximiendo por tanto de la necesidad de una prescripción veterinaria. Por el contrario, en otras especies animales también sensibles, pero en las que la

coccidiosis no es tan habitual (rumiantes o ganado porcino) estos productos están registrados como medicamentos.

La seguridad de los coccidiostáticos autorizados ha sido ampliamente evaluada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), incluyendo la seguridad para los animales, los consumidores y el medio ambiente, por lo que se consideran productos totalmente seguros. Cada autorización contiene las características de los productos, la identificación del titular de la autorización, las dosis máximas, mínimas y/o recomendadas, las categorías de animales en las que pueden utilizarse, los límites máximos de residuos (LMR) y los tiempos de espera cuando sea necesario, así como disposiciones específicas de etiquetado y otras condiciones, según proceda (Tabla 2).

Los controles sobre LMR son llevados a cabo por laboratorios oficiales homologados para dicha función. Estos deben cumplir con los requisitos establecidos en dicho reglamento, siendo los aspectos más importantes:

A) El laboratorio comunitario de referencia es el Centro Común de Investigación de la Comisión (CCI). En España se encuentra en Santa Fe (Granada), tal como dictamina la Orden APA/1808/2007 de 13 de Junio.

B) El CCI podrá estar asistido por una asociación de laboratorios nacionales de referencia que cumplan los mismos criterios que el CCI.

C) El CCI estará encargado de:

- recibir, preparar, almacenar y mantener las correspondientes muestras de referencia;
- someter a prueba y evaluar o validar el método de detección;
- evaluar los datos suministrados por el solicitante de la autorización para comercializar el aditivo para alimentación animal, con el fin de someter a prueba y evaluar o validar el método de detección;
- presentar a la autoridad informes completos de evaluación.

De igual forma existe otra normativa relacionada con la dosis máxima de coccidiostáticos e histomonatos en piensos cuando existe riesgo de contaminación cruzada de piensos elaborados para otras especies animales en las que estos productos son tóxicos (Reglamento 124/2009).

Esta regulación se ha basado en el Reglamento (CE) No 315/93 del Consejo, de 8 de febrero de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios en relación con los contaminantes presentes en los productos alimenticios destinados al consumo humano.

Por último, hay que mencionar que en el Reglamento (CE) 183/2005 se fijan los requisitos en materia de higiene sobre piensos, así como las condiciones y mecanismos que garanticen su trazabilidad. Esta normativa también establece las condiciones y mecanismos para el registro y autorización de los establecimientos que fabriquen y/o comercialicen coccidiostáticos, así como premezclas y piensos compuestos que contengan estos aditivos, los cuales deben ser autorizados por la autoridad competente. En la práctica, esto obliga a los ganaderos que deseen utilizar coccidiostáticos en sus explotaciones a obtener piensos fabricados por operadores autorizados.

6-CONCLUSIONES

Primera. La coccidiosis es una de las enfermedades con mayor repercusión económica en producción avícola, puesto que a las pérdidas asociadas a los brotes clínicos se suma al enorme coste que supone su control mediante coccidiostáticos, que representan un porcentaje mayoritario en el comercio global de antimicrobianos utilizados en medicina veterinaria.

Segunda. La ralentización en la investigación de nuevos anticoccidianos en las últimas décadas revela la importancia de controlar la aparición de cepas de *Eimeria spp* resistentes a los coccidiostáticos actualmente disponibles, ya que éstos continúan siendo herramientas imprescindibles para el control de la enfermedad.

Tercera. La Unión Europea es uno de los mayores productores del mundo de carne de aves de corral y la normativa legislativa revela que el mercado de productos anticoccidianos está sometido a una estricta regulación, lo que garantiza la seguridad de su empleo tanto para los consumidores como para los animales.

Cuarta. Las vacunas vivas atenuadas constituyen actualmente una herramienta complementaria a la quimioprofilaxis para el control de la coccidiosis en la Unión Europea, aunque las dificultades asociadas a su producción demuestran la importancia de la investigación y desarrollo futuro de alternativas como son las vacunas recombinantes.

Quinta. La evidencia científica revela que los extractos de origen vegetal u otros productos (pre- y probióticos) no constituyen actualmente una alternativa eficaz en el control de la coccidiosis.

6- CONCLUSIONS

First. Coccidiosis is one of the diseases with the greatest economic impact on poultry production since the losses associated with clinical outbreaks are added to the great cost of its control by means of coccidiostats, which represent a major percentage of the global trade in antimicrobials used in veterinary medicine.

Second The slowdown in the research of new anticoccidials in the last decades reveals the importance of controlling the emergence of *Eimeria* strains resistant to currently available coccidiostats, as these remain essential tools for the control of the disease.

Third. The European Union is one of the world's largest producers of poultry meat and current legislation shows that the market for anticoccidial products is subject to strict regulations, ensuring their safety for both consumers and animals.

Fourth. Live attenuated vaccines are currently a complementary tool to chemoprophylaxis for the control of coccidiosis in the European Union, although the difficulties associated with their production demonstrate the importance of future research and development of alternatives such as recombinant vaccines.

Fifth. Cientific evidence reveals that vegetables extracts and other products are not currently an effective alternative in the control of coccidiosis.

7-VALORACIÓN PERSONAL

A título personal, este trabajo de fin de grado ha resultado ser todo un reto por múltiples motivos. El más importante de todos y, debido a la poca información que permite el temario a lo largo de la carrera sobre la coccidiosis, ha sido descubrir la ingente cantidad de información y trabajos relacionados con la coccidiosis. Casi 100 años de historia desde que se empezó a combatir esta enfermedad dan para muchos estudios, datos y lecturas que me han hecho ser consciente de la importancia y repercusión que tiene esta patología en el sector con innumerables años constantes de lucha contra ella. Ha sido todo un reto saber seleccionar la información tanto encontrada en diferentes portales como la proporcionada por mi tutor. En mi caso personal, este es el segundo trabajo de fin de grado que realizo, y es una satisfacción enorme al ver la diferencia a la hora de gestionarlo, ya que esa constancia y tranquilidad para avanzar un poco cada día y finalmente obtener los frutos finales, marca un signo evidente de evolución personal a lo largo de mis años como estudiante.

Creo que es imposible no agradecer a mi tutor Dr. Joaquín Quílez Cinca, tanto por su enorme ayuda con las lecturas e información bibliográfica, con el máximo grado de actualidad e impacto, así como su paciencia por responder mis innumerables y reiteradas dudas (especialmente en lo referente a la legislación), a mi hermana Amanda González por sus traducciones precisas y a Ana Jiménez por recordarme los pequeños detalles que han dado el toque final a este trabajo.

Por último, a nivel personal agradecer a mi pareja Magda Hernández, por su apoyo incansable durante estos dos últimos años de carrera, donde el tiempo no ha sobrado y ha sabido dedicarme pese a la innumerables prácticas, trabajos y horas de estudio que esta carrera requiere. Por esto mismo, todo el esfuerzo que lleva cada palabra de este trabajo va dedicado a ella.

Como cierre, y siempre que se me permite, incluyo esta cita que, desde hace muchos años, ha estado y estará presente en mi camino hacia lograr mis objetivos:

“SIC PARVIS MAGNA”

8-BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad de España (2022). Disponible en

<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-veterinarios/legislacion-sobre-medicamentos-veterinarios/> (Consultado el 19-05-2022).

Alexandratos N. y Bruinsma J. (2012) "World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision"
FAO: Agricultural Development Economics Division, Global Perspective Studies Team.

Anon (2010) "The Merck veterinary manual" Vol. 10. *Merck & Co.*, New Jersey.

Attrie E., Jones M., Xia D., Marugán-Hernandez V., Blake D., and Tomle F. (2021) "Controlling the causative agents of coccidiosis in domestic chickens; an eye on the past and considerations for the future" *CABI: Agriculture and Bioscience*. *Doi.org/10.1186/s43170-021-00056-5*.

Beach JR. y Corl JC. (1925). "Studies in the control of avian coccidiosis". *Poult Sci. IV*:83–93.

Blake DP., Pastor-Fernández I., Nolan MJ., Tomley FM. (2017) "Recombinant anticoccidial vaccines-a cup half full" *Infect Genetic Evolution*.

Blake D.P., Knox, J., Dehaeck, B., Huntington B., Rathinam Thilak., Ravipati V. (2020) "Re-calculating the cost of coccidiosis in chickens". *Veterinary Research* 51, 115. *Doi.org/10.1186/s13567-020-00837-2*.

Blake DP., Marugán-Hernandez V., Tomley FM. (2021) Spotlight on avian pathology: *Eimeria* and the disease coccidiosis. *Avian Pathology* 50, pp 209–13. *Doi: 10.1080/03079457.2021.1912288*.

Blake DP., Knox J., Dehaeck B., Huntington B., Rathinam T., Ravipati V., Ayoade S., Gilbert W., Adebambo AO., Jatau ID. (2020) "Re-calculating the cost of coccidiosis in chickens". *Veterinary Research* 51, pp 1–14.

Chapman H.D., (2018) "Applied strategies for the control of coccidiosis in poultry". CABI: *Agriculture and Bioscience*. Vol.13, pp 1-13. *Department of Poultry Science, University of Arkansas*.

Chapman H.D. (2009) "A landmark contribution to poultry science – prophylactic control of coccidiosis in poultry". *Poul Science*. Vol. 88, pp 813–815.

Chapman, H.D., Jeffers,, T.K. Williams., R.B., (2010). "Forty years of monensin for the control of coccidiosis in poultry". *Poultry Science*. Vol 89, pp 1788–1801.

Chapman H.D., Rathinam T. (2022) "Focused review: The role of drug combinations for the control of coccidiosis in commercially reared chickens". *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, Vol 18, pp. 32–42.

Chen X., Gu Y., Singh K., Shang C., Barzegar M., Jiang S., Huang S (2014) "Maduramicin inhibits proliferation and induces apoptosis in myoblast cells". PLoS One Vol. 9. [Doi.org/10.1371/journal.pone.0115652](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115652).

Climent Fraus. (2007) "La coccidiosis, una vieja enfermedad, en la actualidad" *Selecciones avícolas* Vol.49, N°12. Pag 783-787.

Dalloul RA., Lillehoj H.S., (2006) "Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development". *Expert Revision Vaccines* vol. 5, N°1, pp 143–163.

Dalloul RA., Lillehoj H.S., Shellum T.A., Doerr JA. (2003). "Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broilers fed a Lactobacillus-based probiotic". *Poultry Science*. Vol. 82, pp. 62–66.

Dalloul R.A. y Lillehoj H.S. (2005) "Recent advances in immunomodulation and vaccination strategies against coccidiosis" *Avian Diseases*, Vol. 49, pp. 1–8.

Del cacho Malo E., (2013) "Coccidiosis: La enfermedad, consecuencias y tratamiento". *Congreso científico de avicultura, Lleida, España*.

Dorne J., Fernández-Cruz M., Bertelsen U., Renshaw D., Peltonen K., Anadon A., Feil A., Sanders P., Wester P., Fink-Gremmels J.(2013) "Risk assessment of coccidostatics during feed cross-contamination: animal and human health aspects". *Toxicology Application Pharmacology*, Vol.270, pp. 196–208.

Edgar S.A., King D.E. (1952). "Breeding and immunizing chickens for resistance to coccidiosis". *62nd and 63rd Annual reposition Alabama*, p. 36–37.

Espino L., Suarez ML., Mino N., Goicoa A., Fidalgo LE., Santamarina G. (2003) "Suspected lasalocid poisoning in three dogs". *Veterinary Human Toxicology Vol. 45*, pp. 241–242.

European Union (2021) "Register of Feed Additives pursuant to Regulation (EC) No. 1831/2003 Annex I: list of additives". Luxembourg.

Fatoba AJ., Adeleke MA. (2018) "Diagnosis and control of chicken coccidiosis: a recent update". *Journal Parasitic Disease. Vol. 42*. Pp. 483–93. Doi: 10.1007/s12639-018-1048-1.

Gibson GR., Roberfroid M. (1995). "Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics". *Journal Nutrition. Vol. 125*, pp. 1401–1412.

Hu K., Johnson J., Florens L. (2006) "Cytoskeletal components of an invasion machine—the apical complex of *Toxoplasma gondii*" *PLoS Pathogens, Vol. 2, article e13*.

Kabir S.M.L., Rahman M.M., Rahman M.B., Ahmed S.U. (2004). "The dynamics of probiotics on growth performance and immune response in broilers". *International Journal Poultry Science, Vol 3*, pp. 361–364.

Kant V., Singh P., Verma PK., Bais I., Parmar M.S., Gopal A., Gupta V. (2013) "Anticoccidial drugs used in the poultry: an overview". *Science Internal, Vol 1*, pp. 261–265.

Kadykalo S., Roberts T., Thompson M., Wilson J., Lang M., Espeisse O. (2018) "The value of anticoccidials for sustainable global poultry production". *International Journal Antimicrobial Agents. Vol 51*, pp. 304–310.

Lal A., Baker M.G., Hales S., French N.P., (2013) "Potential effects of global environmental changes on cryptosporidiosis and giardiasis transmission". *Trends in parasitology Vol, 29*, pp. 83–90.

Matsuoka T., Novilla M.N., Thomson T.D., Donoho A.L. (1996) "Review of monensin toxicosis in horses". *Journal Equine Veterinary Science Vol 16*. pp. 8–15.

McDougald L. R., y Fitz-Coy S. H., (2009) "Protozoal infections" *Diseases of Poultry*, p. 1352. *Blackwell Publishing, Ames, Iowa, USA.*

Mesa-Pineda C., Navarro-Ruiz J.L., López-Osorio S., Chaparro-Gutiérrez J.J., Gómez-Osorio L.M., (2021) "Chicken Coccidiosis: From the Parasite Lifecycle to Control of the Disease". *Frontiers in Veterinary Science*, Vol. 8. Doi: 10.3389/fvets.2021.787653.

Ministerio de Agricultura Ganadería y Pesca. 2019. *Producción mundial de carne*. Argentina Boletín Avícola, Año XXII N° 82.

Mooney D., Richards K., Danaher M., Grant J., Gill L., Mellander P.E., Coxon C. (2020) "An investigation of anticoccidial veterinary drugs as emerging organic contaminants in groundwater". *Science Total Environment*. Vol.746, pp. 116-141.

Morgan J. A. T., Morris G. M., Wlodek B. M. (2009) "Realtime polymerase chain reaction (PCR) assays for the specific detection and quantification of seven *Eimeria* species that cause BioMed Research International 9 coccidiosis in chickens," *Molecular and Cellular Probes*, vol. 23, pp. 83–89.

Noack S., Chapman H.D., Selzer P.M. (2019) "Anticoccidial drugs of the livestock industry" (2019) *Parasitol Research* Vol.118, pp. 20-26. Doi: 10.1007/s00436-019-06343-5.

Oehme F.W., Pickrell J.A. (1999) "An analysis of the chronic oral toxicity of polyether ionophore antibiotics in animals". *Veterinary Human Toxicology* Vol 41, pp. 251–257.

Price K.R., Guerin M.T., Newman L., Hargis B.M., Barta. J.R (2013) "Examination of a novel practical poultry management method to enhance the effect of live *Eimeria* vaccination for conventionally housed replacement layer pullets". *International Journal of Poultry Science* Vol. 12, pp. 175-184.

Reid A.J., Blake D.P., Ansari H.R., Billington K., Browne H.P., Bryant J., Dunn M., Hung S.S., Kawahara F., (2014) "Genomic analysis of the causative agents of coccidiosis in domestic chickens" *Genome Research*. Vol. 24, pp. 1676–1685. Doi: 10.1101/gr.168955.113.

Sharman P.A., Smith N.C., Wallach M.G., Katrib M. (2010) "Chasing the golden egg: vaccination against poultry coccidiosis". *Parasite Immunology Vol. 32, pp. 590–98. Doi: 10.1111/j.1365-3024.2010.01209.*

Segev G., Baneth G., Levitin B., Shlosberg A., Aroch I. (2004) "Accidental poisoning of 17 dogs with lasalocid". *Veterinary Research Vol. 155, pp. 174–176.*

Shirley M.W., Smith A.L., Tomley F.M. (2005). "The biology of avian *Eimeria* with an emphasis on their control by vaccination. *Adv Parasitology Vol. 60, pp. 285–330.*

Srinivasan K. (2005). "Species as influences of body metabolism: an overview of three decades of research". *Food Research International Vol. 38, pp. 77–86.*

Swayne D., Glisson J.R., McDougald. L., Nolan L.K, Suárez L.D., Nair V.L, (2013) "Diseases of poultry" *Willey Blackwell, 13th Edition.*

Tang K.L., Caffrey N.P., Nóbrega D.B., Cork S.C., Ronksley P.E., Barkema H.W., Polacheck A.J., Ganshorn H., Sharma N., Kellner J.D., Ghali W.A. (2017) "Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis". *Lancet Planet Health Vol. 1, pp. 316–327.*

Verheyen A., Maes L., Coussemant W., Vanparijs O., Lauwers F., Vlaminckx E., Marsboom R. (1989) "Ultrastructural evaluation of the effects of diclazuril on the endogenous stages of *Eimeria maxima* and *E. brunetti* in experimentally inoculated chickens". *Parasitology Research Vol. 75, pp. 604–610.*

Vignoni E., Deluchi P. (2014). "*Evaluación experimental de una betaína de origen natural frente a desafío de coccidios*". Tesis doctoral. Luján, Argentina.

Williams R.B. (1999) "Compartmentalised model for the estimation of the cost of coccidiosis to the world's chicken production industry". *International Journal Parasitology Vol.29, pp. 1209–1229.*

Witcombe D.M. y Smith N.C., (2014) "Strategies for anti-coccidial prophylaxis," *Parasitology Research* vol. 141, №11, pp. 1379–1389.

You M. (2014) "The comparative analysis of 618 infection pattern and oocyst output in *Eimeria tenella*, *E. maxima* and *E acervulina* in young broiler chicken" *Vet. World* Vol. 7, pp. 542–547