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

Perspectivas en la utilización de vacunas, fármacos y plantas en el control y la prevención de la coccidiosis aviar

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria

AUTOR

Criss Fany TORPOCO PAEZ

ASESOR

Dr. César Aquiles LÁZARO DE LA TORRE

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

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

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

Referencia bibliográfica

Torpoco C. Perspectivas en la utilización de vacunas, fármacos y plantas en el control y la prevención de la coccidiosis aviar [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Criss Fany Torpoco Paez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	42222010
URL de ORCID	https://orcid.org/0009-0000-3706-1075
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	César Aquiles Lázaro De La Torre
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	40628304
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0003-4856-0034
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Jimny Yoel Nuñez Delgado
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	44411070
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Maria Eliana Icochea d´Arrigo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	09161133
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Ana Miluska Vargas Calla
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	45705704
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.4.1.2 Farmacología y toxicología veterinaria
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	No aplica
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Facultad de Medicina Veterinaria Universidad Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Latitud: -12.081656007238951 Longitud: -76.98736439472736
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2023-2024
URL de disciplinas OCDE	Ciencia veterinaria https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.00

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

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

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

En el auditorio principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día jueves 16 de mayo de 2024, a las 11**:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral **Nº001-PROGR-TUTORIA /FMV-2024**, integrado por los siguientes profesores:

MV. **Dr. NUÑEZ DELGADO JIMNY YOEL**	**Presidente del Jurado**
MV. Dr. LÁZARO DE LA TORRE CÉSAR AQUILES	**Tutor**
MV. Mg. ICOCHEA D´ARRIGO MARIA ELIANA	**Miembro del Jurado**
MV. Mg VARGAS CALLA ANA MILUSKA	**Miembro del Jurado**

Luego de la instalación del Jurado a cargo del Presidente y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Doña: **CRISS FANY TORPOCO PAEZ**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria, procedió a la sustentación pública de la Tesina:

"PERSPECTIVAS EN LA UTILIZACIÓN DE VACUNAS, FÁRMACOS Y PLANTAS EN EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE LA COCCIDIOSIS AVIAR."

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Tutor y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **dieciocho (18)**.

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

Siendo las **12:10 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de la Tesina en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

UNMSM Firmado digitalmente por NUÑEZ DELGADO Jimny Yoel FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 01.06.2024 21:03:21 -05:00

Nuñez Delgado Jimny Yoel **:** MV. Dr. Prof. Auxiliar, TC

UNMSM Firmado digitalmente por LAZARO DE LA TORRE Cesar Aquiles FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 31.05.2024 22:13:12 -05:00

Lázaro de la Torre César Aquiles: MV. Dr. Prof. Asociado, DE

UNMSM Firmado digitalmente por MARIA ELIANA ICOCHEA D'ARRIGO
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 01.06.2024 14:52:00 -05:00

Icochea d´Arrigo Maria Eliana: MV.Mg. Prof. Principal, TC

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

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA

Facultad de Medicina Veterinaria

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral Nº001-PROGR-TUTORIA /FMV-2024

UNMSM Firmado digitalmente por NUÑEZ DELGADO Jimny Yoel FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 01.06.2024 21:03:48 -05:00

PRESIDENTE: ……..…..…

NUÑEZ DELGADO JIMNY YOEL

UNMSM Firmado digitalmente por LAZARO DE LA TORRE Cesar Aquiles FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 31.05.2024 22:12:41 -05:00

MIEMBROS : ……

LÁZARO DE LA TORRE CÉSAR AQUILES

ASESOR DE LA TESIS

UNMSM Firmado digitalmente por MARIA ELIANA ICOCHEA D´ARRIGO
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 01.06.2024 14:53:27 -05:00

: ……. ……

ICOCHEA D´ARRIGO MARIA ELIANA

: ……

VARGAS CALLA ANA MILUSKA

San Borja, 31 de mayo del 2024

Vº Bº

UNMSM Firmado digitalmente por DELGADO CASTRO Alfredo FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 04.06.2024 10:45:11 -05:00

……..

Dr. Alfredo Delgado Castro
Director EPMV (e)
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

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

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo M.V., Dr César Aquiles Lázaro De La Torre en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° 0215-EPMV/FMV-2022 de la tesis de investigación/trabajo académico, cuyo título es "Perspectivas en la utilización de vacunas, fármacos y plantas en el control y la prevención de la coccidiosis aviar", presentado por la bachiller Criss Fany Torpoco Paez para optar el título de Médico Veterinario CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 10% de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

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

Firma del Asesor _____

DNI: 40628304

Nombres y apellidos del asesor: César Aquiles Lázaro De La Torre

Huella digital



ÍNDICE

ÍNDICE……..…. i

LISTA DE CUADROS……..... v

LISTA DE FIGURAS……..... vi

LISTA DE ANEXOS …….…..... vii

RESUMEN……..…… viii

I. INTRODUCCIÓN ……..…. 1

II. ESTADO DEL ARTE …….…. 3

2.1 Generalidades ……..... 3

2.2 Etiología de la coccidiosis ……..... 5

2.2.1 Ooquiste ……..... 5

2.2.2 Ciclo de vida …….……..... 8

2.3 Patogenicidad …….……. 13

2.4 Signos clínicos …….……... 14

2.5 Diagnóstico ……..…….…….. 15

2.5.1 Examinación del score de lesiones …….……..... 15

2.5.2 Detección de ooquistes en heces ……..... 15

2.5.3 Método de histopatología …….…. 17

2.5.4 Diagnóstico molecular …….. 17

2.6 Manejo y bioseguridad…….…….…. 18

2.7 Vacunación …….……. 18

2.7.1 Vacuna no atenuada …….……. 21

2.7.2 Vacuna atenuada …….…….. 21

2.8 Fármacos anticoccidiales ……. 25

2.8.1 Inhibición de la respiración mitocondrial…… 31

2.8.1.1 Quinolonas……..……..... 31

2.8.1.2 Clopidol ……..…….. 32

2.8.1.3 Toltrazuril …… 32

2.8.2 Inhibición de la vía del ácido fólico……. 33

2.8.2.1 Sulfonamidas……..... 33

2.8.2.2 Etopabato…….. 34

2.8.3 Inhibición competitiva de la absorción de tiamina…….. 34

2.8.3.1 Amprolio……. 34

2.8.4 Alteración de la función de membrana celular ……..……..... 34

2.8.4.1 Ionóforos monovalentes…….…..... 38

2.8.4.1.1 Monensina……..……. 38

2.8.4.1.2 Salinomicina……..….. 38

2.8.4.1.3 Narasina ……..… 38

2.8.4.2 Ionóforos glicosídicos monovalentes ……..……. 39

2.8.4.2.1 Maduramicina …….…. 39

2.8.4.2.2 Semduramicina …….…… 39

2.8.4.3 Ionóforos divalentes …….. 39

2.8.4.3.1 Lasalocid…… 39

2.8.5 Otros modos de acción…….……..… 40

2.8.5.1 Nicarbazina……. 40

2.8.5.2 Diclazuril……..... 41

2.8.6 Modo de acción no conocidos……..…..……. 41

2.8.6.1 Halofuginona…….…… 41

2.8.6.2 Robenidina……. 41

2.8.7 Combinación de componentes ……..……. 42

2.8.8 Incompatibilidad…… 47

2.9 Productos naturales …….. 49

2.9.1 Plantas y sus componentes …….. 50

2.9.1.1 Saponinas……..… 53

2.9.1.2 Taninos ……... 54

2.9.1.3 Flavonoides …….…….. 55

2.9.1.4 Compuestos de azufre ……... 56

2.9.2 Suplementación con aceites esenciales ……... 56

III. OBJETIVO ……..…..……... 58

IV. METODOLOGÍA ……..…. 59

V. CONCLUSIONES ……..…. 60

VI. REFERENCIAS …….. 61

VII. ANEXOS ……. 82

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Sitios de predilección de las infecciones por *Eimeria*, nivel de patogenicidad y número de fases de esquizogonia…….. 4

Cuadro 2. Vacunas contra coccidiosis registradas ante SENASA (Servicio Nacional de Sanidad Agraria)…… 22

Cuadro 3. Anticoccidiales autorizados como aditivos alimenticios en la Unión europea ……. 27

Cuadro 4. Selectividad de cationes metálicos de los ionóforos……. 36

Cuadro 5. Combinación de medicamentos que han sido usados en algunos países para el control de la coccidiosis en aves……. 44

Cuadro 6. Incompatibilidades entre anticoccidiales y otros fármacos …….. 47

Cuadro 7. Usos de anticoccidiales en diversas aves domésticas……. 49

Cuadro 8. Plantas y fitoquímicos utilizados contra coccidiosis…….. 50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ooquiste de *Eimeria* spp……. 6

Figura 2. Ciclo de vida de *Eimeria* spp……. 9

Figura 3. Esquizogonia ……. 11

Figura 4. Lugar de desarrollo de la fase asexual (esquizogonia) y sexual de *Eimeria*…….. 12

Figura 5. Mecanismo de transporte de los ionóforos…….. 37

Figura 6. Programa de rotación que comprende un ciclo anual de producción de pollos en el que participan seis parvadas que reciben combinaciones de medicamentos y vacunas…….. 46

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Lista de productos indicados para coccidiosis aviar registrados en SENASA-Perú

RESUMEN

La coccidiosis es una enfermedad entérica producida por el protozoo intracelular del género *Eimeria*, la cual produce graves pérdidas económicas en la industria avícola, asociadas principalmente con una mayor conversión alimenticia, disminución del crecimiento, mortalidad y costos relacionados al tratamiento y prevención de la enfermedad. Una de las alternativas usadas para el control de la coccidiosis es el uso de fármacos anticoccidiales; sin embargo, los problemas de resistencia y presión pública/legislativa sobre el uso reducido de este tipo de productos en la producción avícola ha conllevado a la búsqueda de otras alternativas como la vacunación y el uso de productos naturales los cuales han demostrado ser efectivos contra la coccidiosis. Este trabajo tiene como objetivo revisar y recopilar información científica sobre los métodos de control y prevención convencionales y alternativos utilizados frente a la coccidiosis aviar, resaltando los fármacos, vacunas y plantas. Se utilizó Google Scholar como motor de búsqueda principal, así como también diversas plataformas de búsqueda científica y/o páginas web de revistas indexadas a través de palabras clave; así mismo, se consultó en la página web de SENASA para la búsqueda de los productos anticoccidiales registrados en Perú, siendo utilizadas 193 referencias de un total de 250. Se concluye que los fármacos anticoccidiales siguen siendo la mejor opción para el tratamiento/prevención de la coccidiosis en pollos de engorde, y en menor proporción en ponedoras con sistema de crianza en piso, porque en aves reproductoras la vacunación sigue teniendo éxito en la prevención de la coccidiosis. Existen otras alternativas a ser consideradas tales como los productos fitogénicos, sin embargo, estos no han demostrado todavía resultados concluyentes para que puedan ser usados a gran escala en la avicultura comercial como coccidiostato. Finalmente, en el Perú se encuentran registrados 196 fármacos y 18 vacunas anticoccidiales; así como también productos naturales a base de plantas algunos con indicación anticoccidial y otros como mejoradores de la productividad.

I. INTRODUCCIÓN

La coccidiosis es una enfermedad que obstaculiza la productividad y el bienestar de los pollos. Por lo tanto, es una amenaza importante para la industria avícola mundial (Fatoba y Adeleke, 2018). Este problema es causado por protozoos intracelulares obligados del género *Eimeria*, parásitos apicomplejos altamente específicos del huésped. Siete especies de *Eimeria* que infectan a los pollos domésticos (*Gallus domesticus*) se reconocen como globalmente ubicuas (*E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mitis, E. necatrix, E. praecox* y *E. tenella*) (Attree *et al*., 2021).

La forma aguda de la enfermedad se caracteriza por síntomas como diarrea intensa y reducción del consumo de alimento, provocando pérdida de peso y muchas veces la muerte. La forma subaguda es menos evidente y, por tanto, no fácil de diagnosticar pudiendo predisponer a infecciones secundarias a otros patógenos (Felici *et al*., 2023). La prevención y el control de la coccidiosis se basan en el uso de vacunas, aditivos alimenticios naturales, fármacos anticoccidiales profilácticos y buenas prácticas de manejo en las granjas (Mesa *et al*.,2021).

Las consecuencias económicas de la coccidiosis están relacionadas con caídas en la productividad (mayor conversión alimenticia, disminución del crecimiento y mortalidad acelerada) e incremento en los costos de producción relacionados con el tratamiento y las medidas de prevención (Martins *et al*., 2022). Se estima que el costo global de la coccidiosis en pollos fue de 10.36 billones de libras esterlinas en el 2016 (Blake *et al*., 2020).

La medicación profiláctica que ha tenido éxito en reducir la coccidiosis, aumentando drásticamente la eficiencia de la producción avícola comercial durante los últimos 50 años ya no es aplicable debido a cambios regulatorios gubernamentales para satisfacer la creciente demanda de carne libre de antibióticos por parte de los consumidores (Dubey, 2020).

Las limitaciones de los fármacos anticoccidiales y la necesidad de mejorar los métodos actuales para controlar la enfermedad han impulsado hacia la investigación y desarrollo de moléculas alternativas (Felici *et al*., 2023). Recientemente existe un interés internacional en el uso de productos naturales como alternativas seguras para controlar diversas enfermedades con menor riesgo de desarrollo de resistencias (El-Shall *et al*., 2022).

Varios extractos de plantas y aceites esenciales han demostrado actividad anticoccidial previniendo la infección o la dispersión de los parásitos (Han *et al*., 2022). En un trabajo de revisión del 2022 se resume una relación de compuestos fitogénicos que mostraron efecto preventivo, terapéutico o inmunomodulador contra la coccidiosis (El-Shall *et al*., 2022).

El objetivo de este trabajo fue revisar y recopilar información científica sobre los métodos de control y prevención convencionales y alternativos utilizados frente a la coccidiosis aviar, resaltando los fármacos, vacunas y plantas.

II. ESTADO DEL ARTE

2.1 Generalidades

La coccidiosis es una enfermedad entérica producida por el protozoo intracelular obligado del género *Eimeria*, parásito apicomplejo altamente específico del huésped, estrechamente relacionado con los agentes causantes de muchas otras enfermedades humanas y animales, incluidas las especies de *Babesia, Besnoitia, Cryptosporidium, Cystoisospora, Neospora, Plasmodium, Sarcocystis, Theileria*, y *Toxoplasma* (Attree *et al*., 2021).

Los pollos domésticos (*Gallus domesticus*) son infectados por siete especies de *Eimeria* reconocidas como globalmente ubicuas (*E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. maxima*, *E. mitis*, *E. necatrix*, *E. praecox* y *E. tenella*). Cada especie infecta un sitio determinado del tracto intestinal y tienen variables grados de patogenicidad (Reid *et al*., 2014; Attree *et al*., 2021) (Cuadro 1).

Además, se han detectado tres nuevas variantes genéticas de *Eimeria* conocidas como unidades taxonómicas operativas (OTUs) en pollos de varios continentes y, basándose en sus propiedades genotípicas y fenotípicas, recientemente se propuso que son especies de parásitos no reconocidas previamente y se les dio los nombres de *Eimeria lata*, *Eimeria nagambie* y *Eimeria zaria* (Venkatas y Adeleke, 2019; Attree *et al*., 2021).

Aunque estas variantes genéticas solo se han observado en el hemisferio sur, el movimiento humano y el comercio aumentan el riesgo de propagación de las OTUs, es por este motivo que es necesario comprender su impacto en la economía y la industria avícola para prevenir una mayor resistencia a los anticoccidiales y

aprovechar el potencial de las OTUs como candidatas a vacuna anticoccidial (Venkatas y Adeleke, 2019).

Cuadro 1. Sitios de predilección de las infecciones por *Eimeria*, nivel patogenicidad y número de fases de esquizogonia

Especie	Sitio de predilección en el tracto intestinal	Nivel de patogenicidad	Número de esquizogonia
Eimeria brunetti	Ciego y recto	Alta	3
Eimeria necatrix	Yeyuno, íleon y ciego	Alta	3
Eimeria tenella	Ciego	Alta	3
Eimeria acervulina	Duodeno e íleon	Media	4
Eimeria maxima	Yeyuno e íleon	Media	2-más de 3
Eimeria mitis	Íleon	Baja	4
Eimeria praecox	Duodeno y yeyuno	Baja	2

Adaptado de Nawarathme *et al*. (2021) y Mesa *et al*. (2021)

Las consecuencias económicas de la coccidiosis están relacionadas con mermas en la producción animal (mayor conversión alimenticia, disminución del crecimiento y mortalidad acelerada) y costos relacionados con el tratamiento y prevención (Noack *et al*., 2019; Blake *et al*., 2020; Martins *et al*., 2022).

En el 2022 se produjeron 123,631,334.72 toneladas de carne de pollo a nivel mundial (FAOSTAT, 2022). Se espera que en las próximas décadas la producción de pollos aumente, resaltando la importancia de los patógenos que los afectan en la seguridad alimentaria y agroeconomía mundial (Blake *et al*., 2020).

Según su importancia económica, la coccidiosis aviar ha sido considerada como una de las tres principales enfermedades de las aves de corral en el Reino Unido, y entre las diez principales enfermedades veterinarias en los países pobres del sur de Asia; se ha estimado que el costo global de la coccidiosis en pollos fue de 10.36 billones de libras esterlinas en el 2016 incluyendo pérdidas durante la producción y costos por profilaxis y tratamiento (Bennett y IJpelaar, 2005; Blake *et al*., 2020).

En una encuesta del 2022 entre veterinarios de empresas productoras de pollos de engorde en los Estados Unidos (EU), clasificó a la coccidiosis como la enfermedad más importante en la producción de pollos de engorde y en ponedoras de reemplazo criadas sin jaulas, y la segunda más importante en aquellas criadas en jaulas (USAHA, 2022).

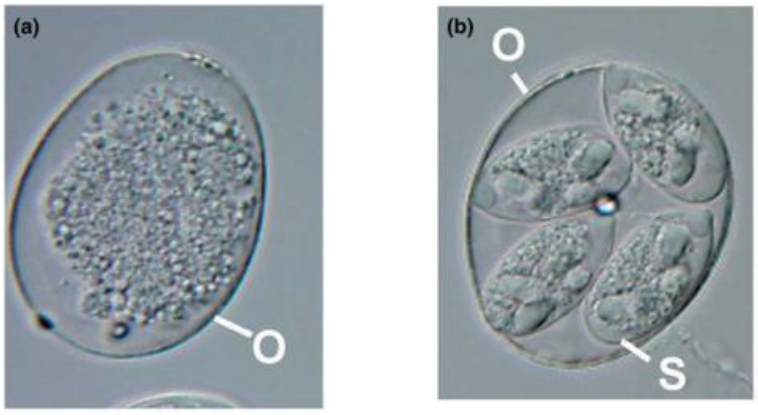
2.2 Etiología de la coccidiosis

2.2.1 Ooquiste

El ooquiste se forma después de la reproducción sexual y es el resultado de la fertilización del macrogamonte (gameto femenino del ciclo de vida) y microgamonte (gameto masculino) (Burrell *et al*., 2020; Dubey, 2020). El ooquiste es la forma madura dentro del ciclo de vida, que se excreta en las heces y es resistente al ambiente. Los ooquistes de *Eimeria* miden entre 10 a 108 µm y varían en forma, tamaño y color dependiendo de la especie (Dubey, 2020).

Basado en la habilidad infecciosa hay dos tipos de ooquistes: no esporulado (no infectiva) y esporulado (infectiva) (Belli *et al*., 2006; Lal *et al*., 2009; Randima *et al*., 2021) (Figura 1). Los ooquistes no esporulados contienen una masa central (cigoto, esporonto) con un núcleo ubicado centralmente visto como un área clara mediante microscopía óptica, el esporonto puede ocupar todo el ooquiste, dependiendo de la especie. El esporonto está encerrado en una pared resistente, de hasta 11 µm de espesor, pero en la mayoría de las especies de *Eimeria* la pared tiene entre 1 y 3 µm de espesor. La pared del ooquiste tiene dos o tres capas y puede ser incolora, de color amarillo pálido, rosáceo o marrón oscuro, con una superficie lisa, picada o rugosa y es permeable al intercambio gaseoso (Dubey, 2020).

a) b)



c)

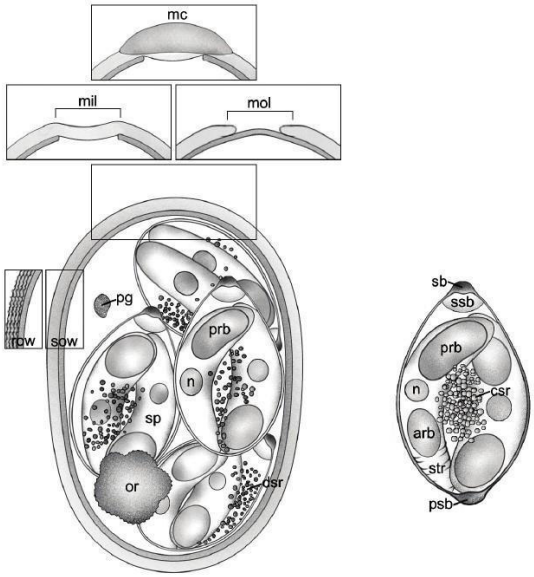


Figura 1. Ooquiste de *Eimeria* spp. a) Ooquiste no esporulado b) Ooquiste esporulado c) Dibujo lineal de un ooquiste esporulado que detalla estructuras principales: (pg) gránulo polar; (or) residuo de ooquiste; (row) pared exterior rugosa o (sow) lisa; micropilo en capa interna (mil) o capa externa (mol); (mc) tapa de micropilo; (sb) cuerpo de Stieda; (ssb) cuerpo substieda; (psb) cuerpo parastieda; (csr) residuo de esporoquiste compacto o (dsr) difuso; (sp) esporozoíto; (prb) cuerpo refringente posterior y (arb) anterior del esporozoíto; (n) núcleo de esporozoíto; y (str), estrías de esporozoítos. Adaptado de Belli *et al*., 2006 y Berto *et al*., 2014.

La maduración de los ooquistes (esporulación) es un proceso aeróbico que ocurre en el medio ambiente. Depende de tres factores, la presencia de oxígeno, temperatura y humedad (Dubey, 2020; López *et al*., 2020a). En caso de *E. maxima* la esporulación es óptima a 23°C de temperatura y 16% de humedad (Waldenstedt *et al*., 2001).

Durante la esporulación temprana, el esporonto se encoge y se divide en cuatro esporoblastos, cada uno con un núcleo polar. Después de la división mitótica, de cada esporoblasto se forma un esporoquiste que contiene dos esporozoitos. Los esporoquistes pueden ser circulares, ovalados, piriformes o alargados y pueden contener una estructura similar a un tapón en un polo, el cuerpo de Stieda. En algunas especies de *Eimeria*, también puede estar presente un cuerpo substiedal, debajo del cuerpo de Stieda. Una masa residual, el residuo de ooquiste, está presente en algunas especies de *Eimeria*, y su presencia o ausencia en especies esporuladas pueden tener valor taxonómico (Dubey, 2020).

Los esporozoitos suelen tener forma de plátano y contienen un núcleo vesicular central, gránulos de almacenamiento y uno o más cuerpos refringentes de distintos tamaños (Dubey, 2020); sin embargo, también contienen muchas características y orgánulos clásicos de las células eucariotas típicas, como la mitocondria, el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, así como otras características específicas del filo como el conoide, apicoplasto, micronemas y roptrios (Burrell *et al*., 2020).

La anoxia, la sequía y las temperaturas superiores a 40 °C son perjudiciales, y los ooquistes no esporulados son más susceptibles a temperaturas extremas que los esporulados. La supervivencia de los ooquistes esporulados depende de las reservas de energía almacenadas (polisacáridos) en sus esporozoitos. Los ooquistes esporulados son muy resistentes a los desinfectantes más utilizados. Los ooquistes

pueden permanecer viables y potencialmente infecciosos por largos periodos incluso después de la eliminación de la capa externa mediante tratamiento con lejía (solución de hipoclorito de sodio al 5% - 6%) (Peek y Landman, 2011; Dubey, 2020).

2.2.2 Ciclo de vida

El ciclo de vida de la coccidia involucra etapas de multiplicación asexual y sexual, con tres fases de desarrollo: la formación de esquizogonia (agamogonia/merogonia), gametogonia (formación de gametos para la reproducción sexual) y esporogonia, mientras que la trasmisión se produce por vía fecal-oral y se inicia la infección con la ingestión de ooquistes esporulados, en la etapa denominada esquizogonia (Figura 2) (Allen y Fetterer, 2002; Swayne *et al*., 2020; Mesa *et al*., 2021).

La estructura y permeabilidad de la pared del ooquiste es alterado por el microambiente enzimático del tracto digestivo y la acción mecánica de la musculatura (Chapman, 1978; Mesa *et al*., 2021). Los esporozoitos contenidos en cada esporoquiste eliminan el tapón de proteínas y carbohidratos (cuerpo de Stieda), permitiendo así que los esporozoitos salgan a la cavidad del ooquiste (Mesa *et al*., 2021). En el proceso llamado exquistamiento, los esporozoitos son liberados hacia la luz intestinal a través del micropilo de los ooquistes (López *et al*., 2020a). Así mismo, la exposición a las sales biliares y tripsina/quimotripsina son considerados clave para el exquistamiento. No todos los ooquistes se exquistan y los ooquistes esporulados intactos pueden excretarse en las heces y conservar su infectividad (Dubey, 2020).

En los parásitos apicomplejos, el proceso de invasión del esporozoito a la célula hospedadora se puede dividir en reorientación apical, formación de una estructura de unión móvil, invaginación activa y formación de la vacuola parasitófora (Tyler y Boothroyd, 2011; Burrell *et al*., 2020).

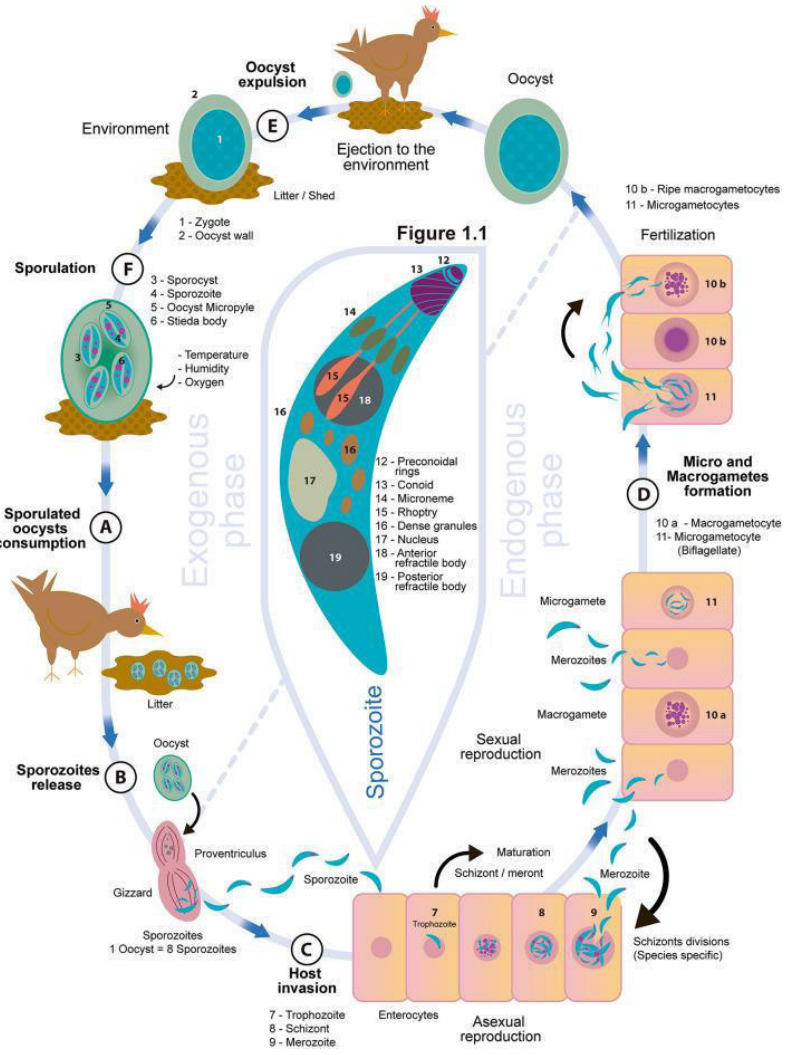


Figura 2. Ciclo de vida de *Eimeria* spp (Mesa *et al*., 2021)

Todos los Apicomplexa contienen genes que codifican proteínas localizadas en la superficie de las etapas invasivas, desempeñando un papel clave en la unión, la invasión y la provocación de respuesta inmune del huésped. La mayoría de estas proteínas están anclados a la superficie del parásito mediante un anclaje glicosil-fosfatidil-inositol (GPI), los cuales median fuertes efectos inmunomoduladores en el sistema inmunológico del huésped (Tachado *et al*., 1999; Liu *et al*., 2016; Britez *et al*., 2023).

Uno de los antígenos de superficie más importantes y estudiados en el género *Eimeria* son los conocidos como antígenos de superficie anclados a la membrana por GPI (SAG), estos están presentes en estadios invasivos (esporozoitos y merozoitos), interactuando con el huésped antes de la invasión (Tabarés *et al*., 2004; Britez *et al*., 2023). Además de las proteínas SAG, existen otras proteínas secretadas por orgánulos especializados (micronemas y roptrias) que también participan en el reconocimiento de la célula huésped y el inicio del proceso de invasión (Carruthers y Tomley, 2008; Britez *et al*., 2023).

Las ondas de secreción de estas proteínas son esenciales para el movimiento, invasión, la formación de la vacuola parasitófora, control de la expresión del gen del huésped y la salida de los zoitos hijos de las células infectadas. Estos procesos son determinantes clave de virulencia para la mayoría de las especies de Apicomplexa (Dubremetz *et al*., 1998; Besteiro *et al*., 2011; Burrell *et al*., 2020).

Los esporozoítos invaden los enterocitos, transformándose en trofozoítos e iniciando un período de alimentación parasitaria que dura aproximadamente entre 12 a 48 horas (Rose *et al*., 1984; Mesa *et al*., 2021). Luego se forma la vacuola parasitófora, el trofozoíto se agranda y el núcleo empieza con múltiples divisiones asexuales (Tierney y Mulcahy, 2003). Tres días después de la infección aproximadamente, el esquizonte maduro se rompe y libera merozoitos, los cuales pueden infectar otras células epiteliales intestinales y formar generaciones adicionales de esquizontes (Figura 3) (Ahmad *et al*., 2016).

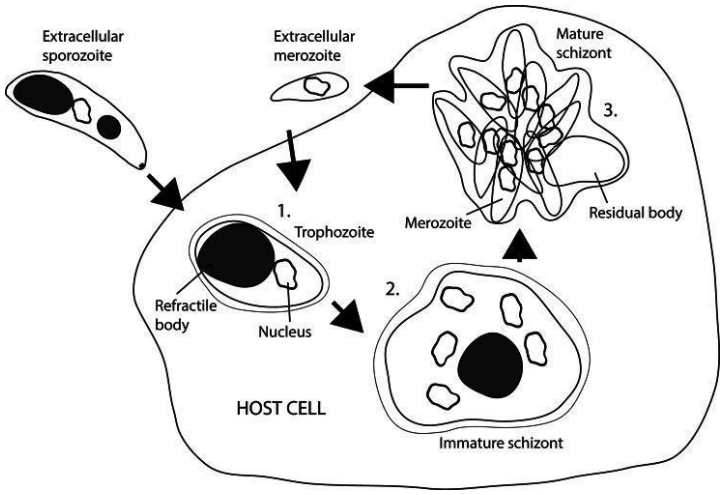


Figura 3. Esquizogonia. 1) Desarrollo de trofozoitos después de la invasión de esporozoitos. 2) Esquizonte inmaduro, los núcleos se multiplican mediante varias rondas de mitosis. (3) Esquizonte maduro, la última ronda de división coincide con la gemación de los merozoitos en la superficie del parásito. Los merozoitos se liberan e inician una nueva ronda de esquizogonia (o gametogonia) (Adaptado de Burrell *et al*., 2020)

El número de fases de reproducción asexual (Cuadro 1) es característico de cada especie de *Eimeria* y se cree que está programado genéticamente (Ahmad *et al*., 2016). Cada esporozoito produce aproximadamente 1000 merozoitos y su proceso puede repetirse de 2 a 4 veces (Lee *et al*., 2022). Mientras los esquizontes de primera generación se producen en las glándulas de Lieberkühn, la segunda y tercera generación de esquizontes se producen en los enterocitos de las vellosidades y las etapas sexuales se encuentran en la lámina propia (Figura 4) (Dubey, 2020).

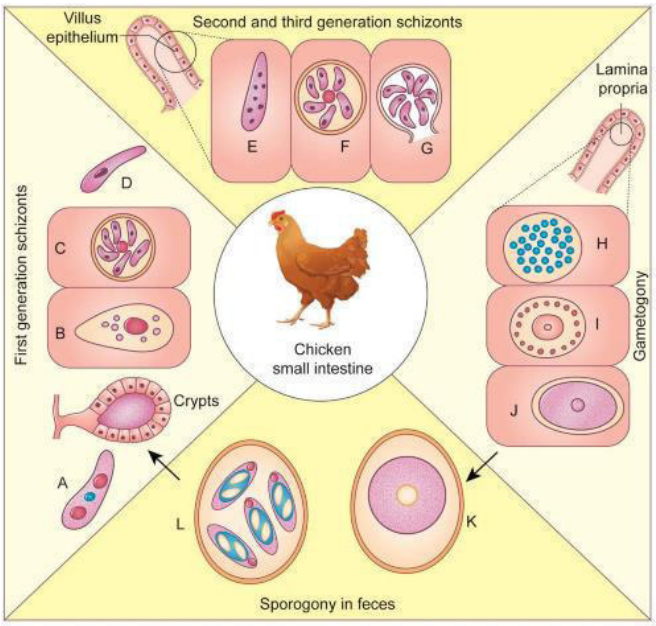


Figura 4. Lugar de desarrollo de la fase asexual (esquizogonia) y sexual de *Eimeria* (Dubey, 2020)

Después de la fase asexual, inicia la fase de reproducción sexual o gametogonia, la cual se desarrolla en tres eventos. La primera es la gametocitogénesis, aquí los gametocitos se producen a partir de merozoitos. En la segunda los micro y macrogametos haploides se diferencian de los gametocitos (Tewari y Maharana, 2011), generando alteraciones en la célula huésped, las cuales se distorsionan y pierde su estructura columnar (Hammond *et al*., 1963; López *et al*., 2020a).

Los micro y macrogametocitos son diferentes morfológicamente. El macrogametocito crece rápidamente y forma un solo macrogameto, con gránulos de polisacáridos y gotitas de lípidos; mientras que el microgametocito madura, se rompe y libera muchos microgametos biflagelados (Lee y Millard, 1971; Mesa *et al*., 2021). Según la especie la cantidad de microgametos producidos varía, por ejemplo, *E. acervulina* puede producir entre 20 y 30, y *E. maxima* 100 o más (Scholtyseck *et al*., 1972; Mesa *et al*., 2021).

Finalmente, los microgametocitos fertilizan los macrogametocitos, produciendo cigotos diploides. La meiosis ocurre dentro del ooquiste, seguida de la mitosis para producir los esporozoítos infecciosos (Tewari y Maharana, 2011; López-*et al*., 2020a). El ciclo de vida de *Eimeria* toma entre 4 – 7 días (Mcdougald, 1998; Allen y Fetterer, 2002; Shirley *et al*., 2005).

2.3 Patogenicidad

Se ha demostrado que el grado de infección y los signos clínicos de la coccidiosis están influenciados por múltiples factores, incluida la especie de *Eimeria*, la dosis infectiva, las interacciones huésped-parásito, las condiciones ambientales y localización del parásito dentro de la pared del intestino (profunda, mediana o superficial) (Mesa *et al*., 2021).

La patogenicidad varía de moderada a severa en las diferentes *Eimeria* (Tewari y Maharana, 2011). Algunas especies pueden provocar pérdida de líquidos y disminución de la absorción de nutrientes (*E. acervulina* y *E. mitis*), hinchazón de la pared intestinal con petequias y pérdida del epitelio (*E. brunetti* y *E. maxima*) o destrucción completa de las vellosidades, que producen hemorragias y muerte (*E. necatrix* y *E. tenella*) (Joyner y Long, 1974; Chapman, 2014; Mesa *et al*., 2021). Así mismo, provoca un estado desequilibrado de oxidantes/antioxidantes y, por tanto, se produce estrés oxidativo (Williams, 2005; Mares *et al*., 2023).

La infección por coccidia es autolimitante y depende del número de ooquistes esporulados ingeridos. En *E. tenella* por ejemplo la inoculación experimental con 10^4 o más ooquistes esporulados puede causar morbilidad, mortalidad y una reducción considerable del aumento de peso, lo que la convierte en una de las especies más patógenas, así mismo, la inoculación con 10^3 ooquistes esporulados es suficiente para producir signos de infección como heces con sangre (Swayne *et al*., 2020).

En un estudio realizado en la que se aisló *E.tenella* y analizó su patogenicidad, los resultados mostraron que la tasa de mortalidad fue entre 20 y 100 % cuando son infectados con 5 x 10^3, 5 x 10^4 y 5 x 10^5 ooquistes esporulados y con una infección de 5 x 10^2 ooquistes esporulados todas las aves sobrevivieron (Sun *et al.*, 2023).

El huésped es un factor fundamental en las infecciones por *Eimeria*. Algunas especies de *Eimeria* son altamente inmunogénicas y las infecciones primarias pueden estimular la inmunidad protectora a desafíos posteriores por parásitos homólogos (Lillehoj H y Lillehoj E, 2000). En un trabajo en la que se utilizaron dos líneas de pollos SC (B^2B^2) y FP ($B^{15}B^{21}$) desafiadas con diferentes dosis de ooquistes esporulados de *E. tenella* se demostró que en desafíos posteriores a diferentes edades la línea FP fue más resistente que la línea SC a la infección. Además, se determinó que los animales más viejos demostraban inmunidad total contra *Eimeria* (Lillehoj,1988). Similares resultados fueron encontrados en el trabajo realizado por Sun *et al*. (2023) donde se demostró que la taza de infección en pollos jóvenes (<40 días) fue significativamente más alta que en pollos viejos (60-90 días).

La edad, raza, condición corporal y los protocolos de bioseguridad son factores que contribuyen a la aparición de coccidiosis en la granja por lo que las estrategias de control deben considerar estos factores (Wondimu *et al*., 2019; Mesa *et al*., 2021).

2.4 Signos clínicos

Los signos clínicos se presentan en dos formas, la subclínica y clínica. La coccidiosis subclínica se manifiesta principalmente por un aumento de peso deficiente y eficiencia reducida en la conversación alimenticia que da lugar a la mayor proporción de pérdida económica (Abebe y Gugsa, 2018). Mientras que la coccidiosis clínica se caracteriza por una mayor alteración del epitelio intestinal y del tejido conectivo subyacente de la mucosa que da como resultado los signos clínicos

que son pérdida de peso, ingesta reducida de alimento, pérdida de color amarillo en patas y pico, plumas erizadas, depresión, coloración pálida de la cresta, acurrucamiento, párpados caídos/somnolencia, diarrea con heces con sangre, deshidratación y un mayor número de mortalidad (Graat *et al*., 1996; Yu y Heo, 2021).

2.5 Diagnóstico

El diagnóstico de coccidiosis está basado en los signos clínicos, coprología y análisis patomorfológico y patohistológico (Conway y Mckenzie, 2007). También son utilizados métodos bioquímicos y moleculares (Morris y Gasser, 2006).

2.5.1 Examinación del score de lesiones

La puntuación de lesiones es una técnica desarrollada para proporcionar una clasificación numérica de las lesiones intestinales macroscópicas causadas por coccidios (Conway y Mckenzie, 2007). La técnica ideada por Johnson y Reid es la más utilizada y consiste en asignar una puntuación de 0 a 4 a un ave, donde 0 = sano, sin signos de infección, 1 = lesiones leves, 2 = lesiones moderadas, 3 lesiones severas y 4 = lesiones extremadamente severas en los sitios de predilección de las especies de *Eimeria* (Cuadro 1) (Johnson y Reid, 1970). Está técnica es laboriosa, subjetiva y necesita de personal con experiencia para obtener de resultados precisos, sin embargo, sigue siendo la técnica más utilizada (Shirley *et al*., 2005; Conway y Mckenzie, 2007).

2.5.2 Detección de ooquistes en heces

Los ooquistes de *Eimeria* se pueden obtener fácilmente a partir de las heces de aves infectadas, por lo que el uso de la característica de los ooquistes es un método no invasivo para determinar la especie causante en aves (Yu y Heo, 2021).

- **Técnica cualitativa**

El método más utilizado es el método de concentración por flotación. El principio de este método permite que los huevos floten hasta la superficie de la solución de mayor gravedad específica (solución saturada de sal o azúcar) que se concentra en la parte superior y deja los desechos en la parte inferior (Conway y Mckenzie, 2007; Yu y Heo, 2021).

Un método alternativo que utiliza la morfología de los ooquistes en la identificación de especies de *Eimeria* es el método computacional llamado COCCIMORPH . Entre los parámetros que utiliza el software para identificación se encuentran la curvatura, geometría y textura de los ooquistes (Fatoba y Adeleke, 2018).

- **Técnica cuantitativa**

Se utiliza para determinar el número de ooquistes por gramo de heces (OPG) así como el porcentaje de esporulación y tamaño de los ooquistes (Conway y Mckenzie, 2007; Yu y Heo, 2021). La detección cuantitativa de los parásitos gastrointestinales en heces de aves es usualmente realizada usando el método McMaster, el cual ha sido la técnica de referencia para la mayoría de los estudios parasitológicos en granjas avícolas (Bortoluzzi *et al*., 2018).

MINI-FLOTAC ha sido desarrollado como un método nuevo para el diagnóstico cuantitativo de parásitos intestinales en varios hospederos mamíferos, siendo considerada como una técnica alternativa al método de McMaster, especialmente en casos cuando se necesita de mayor precisión y exactitud (Bortoluzzi *et al*., 2018). En un estudio comparativo entre las técnicas de Mini-Flotac y McMaster se demostró un promedio de OPG más alto con Mini-Flotac que McMaster, así mismo se demostró una sensibilidad de 86% para Mini-Flotac (Lozano *et al*., 2021).

2.5.3 Método de histopatología

Los métodos habituales en histopatología son satisfactorios para el examen rutinario de tejidos infectados con coccidios. La tinción de secciones con hematoxilina y eosina y otras tinciones pueden demostrar las etapas de desarrollo de los coccidios (Swayne *et al*., 2020).

Se dispone de técnicas especializadas para la identificación de etapas específicas: la tinción con reactivo de Schiff da un color rojo brillante con el polisacárido relacionado con el cuerpo refringente y con los cuerpos formadores de pared en el macrogameto. Los anticuerpos monoclonales conjugados con marcadores fluorescentes como la fluoresceína son muy útiles en la investigación porque se pueden identificar fácilmente etapas específicas de partes de las células (Swayne *et al*., 2020).

2.5.4 Diagnóstico molecular

Aunque todavía se utilizan métodos tradicionales como la puntuación de lesiones y la detección de ooquistes en las heces, los métodos de biología molecular son aplicables en la mayoría de las investigaciones, ya que los métodos tradicionales mencionados anteriormente requieren mucho tiempo y, en el caso de la detección de ooquistes, es difícil distinguir qué tipo de ooquiste es (Yu y Heo, 2021).

Recientemente, se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en la amplificación del ADN para la identificación precisa de las especies de *Eimeria* implicadas en infecciones únicas o mixtas. Los ensayos de PCR han ganado popularidad sobre los métodos tradicionales debido a su dependencia de la secuencia genómica de las especies de *Eimeria* (Mares *et al*., 2023).

2.6 Manejo y bioseguridad

Las medidas de manejo adecuadas son esenciales en las granjas avícolas para salvaguardar la salud y el bienestar de los pollos y mantener la máxima producción de productos alta calidad (Dhaka *et al*., 2023).

Es un desafío mantener los pollos libres de coccidiosis debido a la naturaleza omnipresente, gran capacidad de propagación y gran habilidad reproductiva de la coccidia. Así, todas las prácticas de manejo y bioseguridad deben ser encaminados a reducir al máximo la carga de contaminación por el parásito en la granja y si la infección ya se ha producido suprimir la multiplicación y propagación de la enfermedad (Nawarathne *et al*., 2021).

La limpieza y desinfección de las instalaciones, la ventilación adecuada y el uso de agua limpia son algunos medios eficaces para mantener las condiciones adecuadas de la cama y reducir la esporulación de ooquistes (Ahmad *et al*., 2022).

2.7 Vacunación

La vacunación es un elemento crucial en la estrategia de control de la coccidiosis ya que estimula la respuesta inmune y brinda protección contra futuros desafíos de *Eimeria* spp. (Lee *et al*., 2022; Ahmad *et al*., 2024). Debe realizarse de forma adecuada para que sea eficaz y garantice la protección de las aves (Attree *et al*., 2021), ya que una administración antihigiénica o insuficiente, pueden dar lugar a un rendimiento subóptimo en comparación con el cuidado preventivo brindado a las aves (Williams, 2005; Ahmad *et al*., 2024).

Las vacunas pueden administrarse por vía oral (a través de un gel comestible o en el agua de bebida) vía ocular o vía spray en la incubadora. Sin embargo, su

elevado costo ha dificultado la implantación generalizada de la vacunación (Soutter *et al*., 2020; Martins *et al*., 2022).

La infección por *Eimeria* estimula la respuesta del huésped que inicia con una respuesta inmune no específica (mediada por macrófagos, granulocitos, células asesinas naturales (NK) y factores solubles como proteínas séricas). Esto precede al desarrollo de una respuesta inmune de memoria específica de antígeno mediada por linfocitos y sus secreciones, en forma de anticuerpos y citoquinas (Yun *et al*., 2000; Tellez *et al*., 2014).

La primera línea de defensa de las aves cuando son desafiados a parásitos intestinales como *Eimeria* es el tejido linfoide asociado al intestino (GALT) (Tellez *et al*., 2014), el cual cumple tres funciones principales en la defensa del huésped: procesamiento de antígenos y presentación de epítopos inmunogénicos, liberación de anticuerpos intestinales y activación de la inmunidad mediada por células (Tellez *et al*., 2014; Lee *et al*., 2022). Así, los órganos linfoides especializados de GALT como las Placas de Peyer, bolsa de Fabricio y tonsilas cecales han evolucionado para proteger al huésped de invasores patógenos (Lillehoj y Trout, 1996).

La respuesta inmune del huésped que se lleva a cabo en GALT está regulada por mecanismos complejos, que incluyen secreción de citoquinas, estimulación de linfocitos y activación de células inmunes residentes (Dalloul y Lillehoj, 2006; Lee *et al*., 2022). El reconocimiento de antígenos y activación inmune involucra la lámina propia de las placas de Peyer contenidas en GALT (Tellez *et al*., 2014). GALT contiene linfocitos B y T, que desempeñan un papel fundamental en la inmunidad adquirida contra la coccidiosis (Lillehoj H y Lillehoj E, 2000; Lee *et al*., 2022).

La respuesta inmune humoral se expresa a través de las inmunoglobulinas Ig M, Ig Y e Ig A, que en el caso de *Eimeria* es una respuesta débil. Es así que la

inmunidad mediada por células se convierte en una fuente de control de esta enfermedad (Yun *et al*., 2000). En esta situación, las citocinas como las moléculas de interferón y las interleucinas ayudan a mediar en la diferenciación de las células T colaboradoras en reposo (Th0) en Th1 y Th2. Th1 es específico para resolver patógenos intracelulares mientras que Th2 es específico para extracelulares (López *et al*., 2020b; Zaheer *et al*., 2022).

Se ha demostrado que varias citocinas y quimiocinas desempeñan un papel fundamental en respuesta inmunológica contra coccidiosis. Estas incluyen IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, 17 e IL-18, IFN-γ, factor de crecimiento transformante (TGF)-β1–4, factor de necrosis tumoral (TNF)-α, superfamilia 15 de TNF-α (TNFSF15) y factor TNF-α inducido por lipopolisacáridos (LITAF) (Kim *et al*., 2019).

La administración de medicamentos anticoccidiales se ha utilizado durante mucho tiempo como un método de control eficaz, sin embargo, la resistencia demostrada a estos y la presión pública/ legislativa que exige su uso reducido en la producción de alimentos se ha intensificado (Karavolias *et al*., 2018; Soutter *et al*., 2020). Así mismo la clasificación de los ionóforos como antibióticos en países como EU ha reducido aún más el uso de medicamentos anticoccidiales, debido a la demanda de productos "sin antibióticos" por lo que el uso de la vacunación se promueve actualmente. Esto ha llevado a que en EU por ejemplo más del 40% de los productores incluyan la vacunación en uno o más ciclos de producción al año (Chapman y Jeffers, 2014).

Las vacunas contra *Eimeria* han ganado una importancia considerable a lo largo del tiempo en virtud de que previenen eficazmente la enfermedad sin desarrollar resistencia en cepas de campo como si ocurre con el tratamiento anticoccidial convencional (Sander *et al*., 2019). Las primeras vacunas contra los coccidios

utilizaron ooquistes de *E. tenella* vivos, naturales y esporulados, y se comercializaron a partir de 1950 basándose en observaciones de que la administración de dosis bajas de ooquistes durante varios días inducía inmunidad protectora contra la exposición homóloga. Con el tiempo, a estas vacunas se incorporaron más especies de *Eimeria* y se han utilizado ampliamente (William, 2002; Soutter *et al*., 2020).

Las vacunas anticoccidiales de segunda generación utilizan ooquistes derivados de líneas atenuadas de *Eimeria*, la mayoría de los cuales han sido seleccionados por un ciclo de vida abreviado denominado "desarrollo precoz" (Shirley y Bedrník, 1997). Esto consiste en la selección de ooquistes que se producen al comienzo del período patente que da como resultado líneas de parásitos con períodos prepatentes más cortos, con rondas de esquizogonia menores y una producción de ooquistes reducida (McDonald y Shirley, 1987). Las líneas de parásitos precoces exhiben una patogenicidad reducida, pero conservan su inmunogenicidad (McDonald y Ballingall, 1983; Soutter *et al*., 2020).

2.7.1 Vacuna no atenuada

Estas vacunas utilizan cepas de parásitos derivados localmente sin ninguna modificación por lo que siguen siendo totalmente virulentas y se consideran no atenuadas (Attree *et al*., 2021). La primera vacuna comercial de este tipo fue lanzada en 1952 en EU con el nombre de Coccivac® y contenía ooquistes de *E. tenella* (Attree *et al*., 2021). En 1985, el Dr. Eng-Hong desarrolló Immucox, que consiste en ooquistes esporulados de *E. acervulina, E. tenella* y *E. maxima* con o sin *E. necatrix* y *E. brunetti*. (Lee, 1987). Se comercializó por primera vez en Canadá, pero ahora se utilizan formulaciones actualizadas en más de 40 países (Akanbi y Taiwo, 2020).

2.7.2 Vacuna atenuada

El objetivo de la atenuación de este tipo de vacunas es disminuir la patogenicidad de la coccidia y, por lo tanto, sus efectos dañinos sobre el huésped

(Jeffers, 1975). La irradiación, el tratamiento químico, selección por precocidad y el pasaje seriado en embriones de pollo son algunos de los métodos utilizados para la atenuación (Tellez *et al*., 2014; Nawarathne *et al*., 2021).

Entre las vacunas desarrolladas de este tipo tenemos Paracox®, Eimerivax®, Hipracox®, Eimerivac Plus® e Immuner Gel-Coc® (Attree *et al*., 2021). A diferencia de las vacunas vivas no atenuadas, las vacunas vivas atenuadas tienen un margen de seguridad mucho mayor, incluso si se administran con una sobredosis diez veces mayor. Sin embargo, ambos tipos de vacunas son eficaces induciendo un grado significativo de protección inmune contra *Eimeria* (Shirley *et al*., 2005; Attree *et al*., 2021).

En Europa sólo están autorizadas vacunas atenuadas, mientras que, en el resto del mundo, el uso de vacunas no atenuadas es más común (Shirley *et al*., 2005; Attree *et al*., 2021). En Perú se encuentran registradas ante SENASA y disponibles para comercialización 18 vacunas contra coccidiosis (Cuadro 2).

Cuadro 2. Vacunas contra coccidiosis registradas en SENASA

Tipo de vacuna	**Fabricante**	**Nombre comercial**	**Composición de la vacuna**
No atenuada	Huvepharma (EU)	ADVENT	*E. acervulina* cepa PZAC38, *E.maxima* cepa M19NOV990622, *E.tenella* cepa PZT18-391
No atenuada	Laboratorios Bio-Vet S.A. (Brasil)	BIO-COCCIVET R	*E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mitis, E. necatrix, E. praecox ,E. tenella*
No atenuada	Intervet Inc. (MSD Animal Health) (EU)	COCCIVAC D	*E.acervulina, E. brunetti, E. hagani, E. maxima, E. mivati, E. necatrix, E. praecox ,E. tenella*

No atenuada	Intervet Inc. (MSD Animal Health) (EU)	COCCIVAC D2	*E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mivati, E. necatrix, E. tenella*
No atenuada	Intervet Inc. (MSD Animal Health) (EU)	COCCIVAC-B	*E.acervulina, E. maxima, E. mivati, E. tenella*
No atenuada	Laboratorios Hipra S.A (España)	EVALON	*E. acervulina* cepa 003, *E. brunetti* cepa 034, E. maxima cepa 013, *E. necatrix* cepa 033, *E. tenella* cepa 004
No atenuada	Intervet Inc. (MSD Animal Health) (USA)	FORTEGRA	*E.* a*cervulina, E. maxima, E. maxima* MFP*, E. mivati, E. tenella*
No atenuada	Ceva Animal Health Inc. (Canadá)	IMMUCOX	*E.acervulina, E. maxima, E. necatrix, E. tenella, E. brunetti*
No atenuada	Ceva Animal Health Inc. (Canadá)	IMMUCOX 3	*E.acervulina, E. maxima , E.tenella*
No atenuada	Ceva Animal Health Inc. (Canadá)	IMMUCOX 5	*E. acervulina, E. brunetti, E.maxima, E. necatrix, E.tenella*
No atenuada	Laboratorio Bio-Vet Ltda. (Vaxxinova) (Brasil)	VAXXON COCCIVET	*E. acervulina, E. maxima* 159, *E. maxima* 47, *E.maxima* 52, *E. mitis, E. praecox, E. tenella*
No atenuada	Laboratorio Bio-Vet Ltda. (Vaxxinova) (Brasil)	VAXXON COCCIVET R	*E. acervulina* BV 45, *E. brunetti* I BV 300, *E. maxima* BV 47, *E. maxima* BV 52, *E. mitis* BV 44, *E. necatrix* BV 302, *E. praecox* BV 41, *E. tenella* BV 25
Atenuada	Laboratorios Hipra S.A (España)	EVANOVO	*E. acervulina* cepa 044, *E. maxima* cepa 013, *E. praecox* cepa 007, *E. tenella* cepa 004
Atenuada	Laboratorios Hipra S.A (España)	EVANT	*E. acervulina* cepa 003, *E.maxima* cepa 013, *E. mitis* cepa 006, *E. praecox* cepa 007, *E.tenella* cepa 004
Atenuada	Laboratorios Bio-Vet S.A. (Brasil)	BIO-COCCIVET	*E. tenella, E. acervulina, E. maxima* 47, 52, 159, *E. mitis, E. praecox*

Atenuada	Bipharm Instituto de Investigación de Biofarmacéuticas y de Medicamentos Veterinarios a.s. (Rep.Checa)	LIVACOX Q	*E. acervulina, E. maxima, E. necatrix, E. tenella*
Atenuada	Bipharm Instituto de Investigación de Biofarmacéuticas y de Medicamentos Veterinarios a.s. (Rep.Checa)	LIVACOX T	*E. acervulina, E. maxima, E.tenella*
Atenuada	Intervet UK Ltd. (MSD Animal Health) (Reino Unido)	PARACOX VACCINE	*E. acervulina* HP, *E. brunetti* HP, *E.maxima* CP, *E. maxima* MFP, *E. mitis* HP, *E. necatrix* HP, E. praecox HP, E. *tenella* HP

Fuente: (Adaptado de: SIGIA-SENASA, 2024)

Un método de vacunación sustitutivo a las vacunas vivas se muestra mediante vacunas de proteínas subunitarias. Se han realizado experimentos para identificar y purificar proteínas inmunogénicas de diferentes etapas del ciclo de vida de *Eimeria* y los ensayos inmunogénicos han dado resultados variables. Un obstáculo importante en la preparación de vacunas de subunidades es la ausencia de inmunidad cruzada contra otras especies de *Eimeria* (Ahmad *et al*., 2016; Zaheer *et al*., 2022). Por lo tanto, se está dando prioridad a las vacunas de tercera generación con material de ADN o ARN sobre las vacunas de segunda generación (subunitarias) y de primera generación (atenuadas y no atenuadas) para el control de *Eimeria* (Mathis *et al*., 2018; Zaheer *et al*., 2022).

Las vacunas de ADN se basan en la inmunización con un plásmido que contiene la información genética de uno o varios genes que codifican para proteínas

inmunogénicas de determinado patógeno. Estas vacunas estimulan la inmunidad celular al introducir un segmento de ADN del parásito al hospedador (Venkatas y Adeleke, 2019). En el trabajo realizado en la que se utilizó la proteína EtMIC2 de *E. tenella* anclado a la cepa de *Lactobacillus plantarum* se demostró la eficacia de este tipo de vacuna de ADN contra *E. tenella*. Esto fue evidenciado con el aumento del peso corporal, células T CD4+ y CD8+, respuesta inmune humoral y citocinas, así como también se observó menor puntuación de lesiones en el ciego y eliminación de ooquistes (Huang *et al*., 2020).

La administración de vacunas "*in ovo*" es el avance más reciente en vacunación. Este proceso consiste en el depósito de la vacuna en la cavidad amniótica del embrión entre los 18 y 19 días de incubación. Gracias a esta técnica, las vacunas se pueden administrar con precisión y repetibilidad (Williams, 2002; Martins *et al*., 2022). En un trabajo donde se administró la vacuna comercial Inovocox EMI (conteniendo ooquistes de *E. acervulina, E. maxima* y *E. tenella*) a huevos de pollos de engorde Ross 708 a los 18.5 días de incubación se demostró que la vacuna estimula el sistema inmunológico tempranamente para brindar protección contra futuros desafíos de coccidias. Así mismo se demostró que la vacuna no afecta la embriogénesis ni la calidad del pollito al nacer (Sokale *et al*.,2017).

2.8 Fármacos anticoccidiales

Desde 1950 es común criar pollos de engorde y pavos con anticoccidiales; y de acuerdo con Agri Stats Inc. a finales de 1990, el 99% de pollos de engorde fueron criados con drogas anticoccidiales en una o más fases, y esta práctica prevalece en muchos mercados (Mesa *et al*., 2021). El método preferido para controlar la coccidiosis en aves es la profilaxis ya que cuando aparecen los signos clínicos suele ser demasiado tarde para evitar las consecuencias de la infección con el tratamiento (Chapman, 2009).

En 1948 fue descrito por primera vez el concepto de prevención e involucró el uso de la sulfaquinoxalina en el alimento de las aves (Usman *et al*., 2011). Otros anticoccidiales fueron introducidos posteriormente, hasta que en 1970 apareció la monensina como primer ionóforo contra la coccidiosis (Hafez, 2008).

Las ventajas del control quimioprofiláctico incluyen la facilidad de su administración, ya que la mayoría son incorporados en el alimento o agua de bebida permitiendo una administración directa y rápida (Al-Sheikhly y Al-Saieg, 1980; Attree *et al*., 2021). Otra ventaja es que, el uso de ionóforos como medicamento quimioprofiláctico contra coccidiosis ha mostrado tener actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas como *Clostridium perfringens* causante de la enteritis necrótica (Liu *et al*., 1976; Al-Sheikhly y Al-Saieg, 1980; Attree *et al*., 2021).

Una de las desventajas más importantes en el control quimioprofiláctico es la resistencia a los anticoccidiales (Cuckler y Malanga, 1955; Chapman *et al*., 2013). El periodo de retiro también es una desventaja, ya que su retirada durante el período de mayor aumento de peso inmediatamente antes del sacrificio deja a los pollos vulnerables a una infección no controlada (Peek y Landman, 2011). La preocupación de los consumidores por los residuos químicos en los productos alimenticios y la presión por una producción "libre de medicamentos", particularmente libre de antibióticos, es otra desventaja (Williams, 1998; Peek y Landman, 2011; Kadykalo *et al*., 2018).

Se ha demostrado que existe interés en el conocimiento sobre el uso de anticoccidiales, tal como lo demostró Kandeel *et al*. (2023) en su estudio bibliométrico realizado, donde concluyó que desde que apareció el primer artículo sobre medicamentos anticoccidiales en 1949, ha habido oleadas distintas de publicaciones y citas siendo el periodo entre 2002 y 2021 donde se experimentó la mayor cantidad de publicaciones y citas.

La clasificación de los anticoccidiales y las políticas sobre su uso varían de una zona del mundo a otra. En Europa, los anticoccidiales están actualmente regulados por el Reglamento (CE) nº 1831/2003 y están clasificados como aditivos alimentarios. No se consideran productos veterinarios y por tanto no requieren prescripción veterinaria (Diario oficial de la Unión Europea, 2005).

Un informe elaborado por la Comisión Europea en 2008 concluyó que el uso de anticoccidiales como medida preventiva para controlar la coccidiosis en la producción avícola moderna es esencial; ya que la eliminación de su uso tendría grave repercusión económica; y que el uso de otras alternativas no ofrece las mismas ventajas que los anticoccidiales (European Commission, 2008).

En la Unión Europea (UE), once anticoccidiales están autorizados como aditivos alimenticios para aves y se dividen en ionóforos poliéter (lasalocid, monensina, maduramicina, narasina, salinomicina, semduramicina) producidos por diferentes bacterias, y las de origen sintético (decoquinato, diclazuril, halofuginona, nicarbazina, robenidina) que abarcan sustancias estructuralmente diversas (Cuadro3) (Rybicki, 2020; Martins *et al*., 2022).

Cuadro 3. Anticoccidiales autorizados como aditivos alimenticios en la Unión Europea

Componente	Categoría	Dosis ppm	Modo de acción	Año de intro-ducción
Lasalocid	Ionóforo divalente	75-125 (Avatec)	Alteración del equilibrio iónico a través de las membranas biológicas y, por tanto, del potencial de membrana, estimulación de la actividad de la ATPasa mitocondrial.	1977
Maduramicina	Ionóforo glicosídico monovalen-te	5-6 (Cygro)	Alteración del equilibrio iónico a través de membranas biológicas mediante la formación de complejos con cationes liposolubles.	1989
Monensina	Ionóforo monovalen-te	100-110 Elancoban, Coxidin, Monimax (con nicarbazina)	Se combina con cationes de sodio y potasio para formar complejos liposolubles que provocan el influjo de NA+ y la alteración de la permeabilidad de la membrana para dar lugar a la lisis celular osmótica.	1971
Narasina	Ionóforo monovalen-te	60-80 Monteban Maxiban (con nicarbazina)	Forma complejos liposolubles dinámicamente reversibles con cationes que alteran los gradientes iónicos	1986

			transmembrana y los potenciales eléctricos. Comúnmente utilizado en combinación con nicarbazina	
Salinomicina	Ionóforo monovalente	44-66 (Sacox)	Cationes monovalentes que se unen de forma compleja, en particular iones de potasio, y promueven el flujo hacia las mitocondrias y el citoplasma de las células	1983
Semduramicina	Ionóforo glicosídico monovalente	25 (Aviax)	Alteración del equilibrio iónico a través de membranas biológicas mediante la formación de complejos con cationes liposolubles.	1995
Decoquinato	Sintético	30 (Deccox)	Inhibición del transporte de electrones mitocondriales del parásito y por tanto de la respiración.	1967
Diclazuril	Sintético	1 (Coxiril, Clinacox)	Interferencia en el ácido nucleico y la síntesis de la pared del parásito que produce paredes engrosadas de ooquistes incompletos, alteración del potencial transmembrana mitocondrial	1990

Halofuginona	Sintético	3 Stenorol	No conocida	1975
Nicarbazina	Sintético	125 Maxiban (con narasina) Monimax (con monensina)	Actúa como ionóforo de calcio aumentando la actividad de la lipoproteína lipasa, interfiere con el metabolismo del colesterol y la formación de la membrana vitelina.	1955
Robenidina	Sintético	33 Robenz	Fosforilación de la cadena respiratoria, inhibición de la ATPasa y la fosforilación oxidativa e interferencia del metabolismo energético, prevención del desarrollo de merozoitos.	1972

Fuente: Attree *et al*. (2021)

En EU los anticoccidiales están regulados como aditivos alimentarios y no requieren prescripción veterinaria (USFDA, 2024). En Perú, según Resolución Directoral 0088-2016-MINAGRI-SENASA-DIAIA (SENASA, 2016) los fármacos utilizados como anticoccidiales están clasificados como productos farmacológicos (antiparasitarios internos) los cuales precisan ser vendidos bajo receta de Médico Veterinario.

Los anticoccidiales, según su acción, pueden ser divididos en coccidiostatos y coccidicidas. Los coccidiostatos detienen el desarrollo del parásito, de forma reversible y su retirada de la dieta puede llevar a la reaparición de la enfermedad y los coccidicidas matan o dañan irreversiblemente al parásito (Peek, 2010). La mayoría se estos son sintéticos se caracterizan por diferentes mecanismos de acción como la inhibición de la respiración mitocondrial, inhibición de la vía de ácido fólico,

inhibición competitiva de la absorción de tiamina, alteración de la función de la membrana celular, otros modos de acción o también por mecanismos no conocidos (Peek y Landman, 2011; Nawarathne *et al*., 2021). A continuación, explicamos algunos de estos mecanismos.

2.8.1 Inhibición de la respiración mitocondrial

Uno de los principales objetivos de los anticoccidiales es la cadena respiratoria, que se diferencia de los vertebrados ya que los ooquistes de *Eimeria* utilizan predominantemente succinato o malato más piruvato para consumir oxígeno (Wang, 1978).

Inhiben la respiración de la coccidia por bloqueo del transporte de electrones en la mitocondria. La acción de estos compuestos suele ser reversible, y se cree que el objetivo se encuentra entre la coenzima Q y el citocromo B de la respiración mitocondrial (Peek Landman, 2011; Rosenthal *et al*., 2021). Debido a la falta de resistencia cruzada, se cree que el mecanismo de acción de los compuestos de esta clase es ligeramente diferente entre ellos, por lo que a menudo se utilizan en combinación (Ching Chung Wang, 1976; Noack *et al*., 2019; Felici *et al*., 2021).

2.8.1.1 Quinolonas

Las quinolonas fueron introducidas en 1970 y desde entonces han sufrido modificaciones en su núcleo para mejorar el espectro y farmacocinética. Las quinolonas detienen el desarrollo de los esporozoitos (Chapman, 1997; Peek y Landman, 2011). El decoquinato que forma parte de este grupo ha demostrado efecto anticoccidial en esquizontes de primera generación de *E. tenella*, ya que afectan la esporulación si se administra en niveles inferiores a sus niveles coccidiostáticos (Riviere y Papich, 2018). Así mismo, tiene efecto sinérgico con el clopidol en bajas concentraciones, e inhibe el trasporte electrónico más efectivamente que si se

administra por separado (Fry y Williams, 1984). El uso de las quinolonas y su combinación con clopidol ha disminuido debido al desarrollo de resistencia (Chapman, 1997).

2.8.1.2 Clopidol

El clopidol es el único piridinol que se utiliza como anticoccidial. Es activo contra la etapa de esporozoitos, lo que permite la penetración de la célula huésped, pero no el desarrollo del parásito al inhibir la producción de energía mitocondrial. Tiene efecto anticoccidial contra la esquizogonia de segunda generación, la gametogonia y esporulación. Después de su retirada, los esporozoitos pueden reanudar su desarrollo. En los pollos que reciben este agente se desarrolla poca inmunidad anticoccidial (Riviere y Papich, 2018; Noack *et al*., 2019). El clopidol inhibe la cadena de transporte de electrones en diferente lugar que las quinolonas, pero el sitio de inhibición no ha sido determinado, por lo que cepas resistentes a las quinolonas son sensibles al clopidol y viceversa (Chapman, 1997).

En un estudio realizado en la que se comparó los parámetros productivos de pollos de engorde suplementados con clopidol y maduramicina después del desafío de *Eimeria*, se encontró que la suplementación con estos anticoccidiales a una dosis de 500 ppm/T de alimento protegió a las aves desafiadas logrando reducir mortalidad, lesiones, número de ooquistes por gramo mejorando así el rendimiento productivo en comparación con el grupo control no tratado (Salas, 2022).

2.8.1.3 Toltrazuril

Toltrazuril es una de las triazinas que actúa sobre las etapas intracelulares del ciclo de vida del parásito que se encuentran en esquizogonia y gametogonia. (Haberkorn y Stoltefuss, 1987; Noack *et al*., 2019). Enzimas de la cadena respiratoria

como la succinato-citocromo C reductasa, la NADH oxidasa y fumarato reductasa son inhibidas por el toltrazuril, así como las enzimas implicadas en la síntesis de pirimidina (Harder y Haberkorn, 1989; Noack *et al*., 2019). Además, se altera la división nuclear en esquizontes y microgamontes, así como los cuerpos formadores de pared en macrogamontes (Mehlhorn *et al*., 1984; Noack *et al*., 2019).

2.8.2 Inhibición de la vía del ácido fólico

Interfieren con la síntesis del ácido fólico por antagonismo competitivo, impidiendo la síntesis de ácido nucleico y la división celular (Lebkowska y Kowalski, 2010; Noack *et al*., 2019). Mientras que las células huésped pueden absorber y utilizar ácido fólico, se cree que los coccidios, al igual que otros parásitos apicomplejos, no pueden hacerlo y, por lo tanto, deben sintetizar este cofactor (Chapman y Rathinam, 2022).

2.8.2.1 Sulfonamidas

Tienen un amplio espectro de acción contra bacterias gram negativas, gram positivas y protozoos. Inhibe la replicación celular de la *Eimeria* (*E. brunetti* y *E. maxima*) limitando la presencia del ácido para-aminobenzoico (PABA), el cual es crucial para producción de ácido fólico durante las fases esquizogonia y sexual (Lebkowska y Kowalski, 2010; Peek y Landman, 2011).

Las sulfonamidas actúan inhibiendo específicamente la enzima dihidropteroato sintetasa, impidiendo así la síntesis de dihidrofolato. Un paso posterior en la vía implica la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato a través de la enzima dihidrofolato reductasa; esta enzima es inhibida por otros fármacos como la pirimetamina, la trimetoprima y la ormetoprim (Wang, 1975; Chapman y Rathinam, 2022).

En EU las sulfonamidas son usadas raramente en producción de pollos de engorde por su alto potencial de residuos (Noack *et al*., 2019; USFDA, 2024.). En Europa, no están aprobadas para la prevención de coccidiosis en aves (Noack *et al*., 2019).

2.8.2.2 Etopabato

Su actividad es idéntica a las sulfonamidas, ya que interfiere con el PABA en especial en *E. maxima* y *E. brunetti*. Como carece de actividad contra las etapas cecales de *E.tenella*, a menudo se usa combinado con amprolio (Peek y Landman, 2011; Noack *et al*., 2019).

2.8.3 Inhibición competitiva de la absorción de tiamina

2.8.3.1 Amprolio

En un análogo de la tiamina e inhibe competitivamente la absorción de tiamina por los esquizontes de *E. tenella* de segunda generación. La tiamina se convierte en pirofosfato de tiamina en la célula y esta coenzima participa en muchas reacciones importantes del metabolismo de carbohidratos (James, 1980; Chapman, 1997). El amprolio carece del grupo hidroxietilo que posee la tiamina por lo que no puede pirofosforilarse y por lo tanto las reacciones no se llevan a cabo (Rogers, 1962; Chapman, 1997). Como tiene poca actividad contra algunas *Eimeria* spp., para ampliar su espectro de actividad se utiliza en combinación con etopabato o sulfaquinoxalina (Rychen *et al*., 2018).

2.8.4 Alteración de la función de membrana celular

Dentro de este grupo encontramos a los ionóforos los cuales son componentes liposolubles (con múltiples grupos éter cíclicos) producidos principalmente como subproductos del proceso de fermentación de *Streptomyces* spp. o *Actinomadura* spp.

con propiedades anticoccidiales durante las etapas sexual y asexual del ciclo de vida de *Eimeria* (Tellez *et al*., 2014).

El uso de los ionóforos ha sido la principal opción para controlar la coccidiosis durante muchos años ya que la resistencia a ellos se desarrolla lentamente y porque no suprimen completamente el desarrollo del parásito, permitiendo así el desarrollo de inmunidad en el huésped después de la primera exposición (Dubey, 2020).

Los ionóforos se clasifican en dos grupos: ionóforos neutros e ionóforos carboxílicos. Los ionóforos carboxílicos contienen un grupo carboxílico, anillos de tetrahidropirano y tetrahidrofurano, y varios grupos hidroxilo y cetona. Estos a la vez se pueden dividir en tres subgrupos: ionóforos monovalentes (salinomicina, monensina y narasina), ionóforos monovalentes glicosídicos (maduramicina y semduramicina) y ionóforos divalentes (lasalocid) (Antoszczak *et al*., 2019; Ekinci *et al*., 2023).

Los ionóforos tienen la capacidad de unirse selectivamente a cationes metálicos, principalmente alcalinos, y transportarlos desde el entorno extracelular a hacia el interior de las células, donde libera el catión transportado, esto es logrado gracias a su estructura ya que poseen en su parte interna una cavidad polar hidrofílica (bolsa) donde se unen los cationes, y la parte externa es una estructura hidrofóbica que permite que el ionóforo atraviese fácilmente la bicapa de fosfolípidos (Ekinci *et al*., 2023).

La selectividad (afinidad) de unión de los ionóforos a los cationes está relacionada con su estructura y al tamaño de la bolsa polar, dentro de la cual solo se pueden unir cationes con radios estrictamente definidos (Cuadro 4) (Antoszczak *et al*., 2019). Como resultado, se altera el gradiente natural de concentración de sodio/potasio (equilibrio iónico) lo que conduce a cambios en el pH intracelular,

aumento de la presión osmótica, formación de vacuolas, lesiones mitocondriales, hinchazón celular por la entrada de agua y, finalmente muerte celular (Antoszczak *et al*., 2019).

Cuadro 4. Selectividad de cationes metálicos de los ionóforos. Adaptado de Nawarathne *et al*. (2021).

Tipo de ionóforo	Nombre del ionóforo	Metales iónicos asociados
Ionóforo monovalente	Salinomicina	K^+, Na^+, Cs^+
	Monensina	Na^+, K^+, Rb^+, Cs^+, Li^+
	Narasina	K^+, Na^+
Ionóforo divalente	Lasalocid	Ba^{+2}, Sr^{+2}, Ca^{+2}, Mg^{+2}
Ionóforo monovalente glicosídico	Maduramicina	Na^+, Ma^{+2}
	Semduramicina	Na^+, Ca^{+2}

Los ionóforos transportan los cationes a través de tres mecanismos que son: transporte electroneutral (biológico), electrogénico y biomimético (Figura 5) (Huczynski, 2012; Ekinci *et al*., 2023). La estructura química de los ionóforos y el entorno celular determinan los mecanismos de transporte (Kart y Bilgili, 2008; Ekinci *et al*., 2023).

En el transporte electroneutral el ionóforo libera un protón (H+) de su grupo carboxilo a la parte externa de la membrana biológica, y el catión metálico se une al ionóforo cargado negativamente. Este catión es liberado en la parte interna de la membrana, gana un protón y vuelve a su forma estable. En este mecanismo, el catión o el hidrógeno se une al ionóforo y se produce una sal neutra, el ionóforo se reemplaza

a sí mismo como una forma ácida y solo las moléculas de catión sin carga se transportan a través de la membrana lipídica (Versini *et al*., 2018; Ekinci *et al*., 2023).

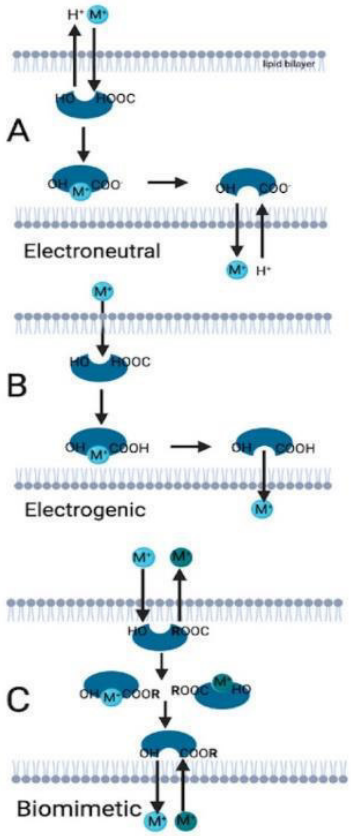


Figura 5. Mecanismo de transporte de los ionóforos. A) Transporte electroneutral, B) Transporte electrogénico, C) Transporte biomimético (Ekinci *et al*., 2023).

Los mecanismos electrogénicos y biomiméticos son similares porque ambos pueden operar sin el microambiente básico/alcalino de la célula y permite el transporte de moléculas sin desprotonación del ionóforo (Huczynski, 2012). En el transporte electrogénico, un ionóforo descargado transporta el catión desde la parte externa a la interna de la bicapa lipídica (Ekinci *et al*., 2023).

El transporte biomimético consiste básicamente en imitar las características biológicas y fisiológicas de los organismos vivos (Rybicki, 2020). El ionóforo

contiene un grupo radical como éster y amida, que intercambia dos cationes metálicos. Un catión se mueve hacia la parte interna de la membrana lipídica, mientras que el otro catión se mueve hacia la parte externa simultáneamente (Huczynski, 2012; Ekinci *et al*., 2023). A mediados y finales de la década de 1980, cepas resistentes de *Eimeria* a los ionóforos se documentaron en EU y la resistencia a los ionóforos ahora es común (Riviere y Papich, 2018).

2.8.4.1 Ionóforos monovalentes

2.8.4.1.1 Monensina

Es un producto de la fermentación de *Streptomyces cinnamonensis*, fue descrito por primera vez en 1967 como un componente de amplio espectro efectivo contra *Eimeria*. Forma complejos liposolubles con el sodio y potasio, lo que incrementa la permeabilidad de la membrana a estos iones. Es capaz de trasportar iones de sodio a través de las membranas de forma electrogénica y electroneutral (Mollenhauer *et al*., 1990; Noack *et al*., 2019).

2.8.4.1.2 Salinomicina

Fue aislado de *Streptomyces albus*. Tiene afinidad por iones alcalinos, especialmente por el potasio, interfiriendo con su potencial transmembrana y facilitando su salida de la mitocondria y citoplasma. Salinomicina es la menos tóxica de todos los ionóforos (Noack *et al*., 2019; Oehme y Pickrell, 1999).

2.8.4.1.3 Narasina

Es obtenido de *Streptomyces aureofaciens*, estructuralmente similar a la salinomicina, diferenciándose sólo en la presencia de un grupo metilo en la narasina (Riviere y Papich, 2018). No afecta la producción ni a la calidad de los huevos. No debe administrarse a pavos adultos. La tiamulina puede interferir con el metabolismo de la narasina en pollos y causar supresión de peso (Riviere y Papich, 2018). La

combinación de nicarbazina y narasina ha demostrado tener efecto sinérgico (Noack *et al*., 2019).

2.8.4.2 Ionóforos glicosídicos monovalentes

2.8.4.2.1 Maduramicina

Fue aislado de la bacteria *Actinomadura yumaensis.* Tiene afinidad por iones metálicos monovalentes o divalentes alterando así el electropotencial de membrana. Se usa ampliamente en producción comercial de pollos de engorde. La maduramicina es el más tóxico de los ionóforos en animales y humanos. Podría causar defectos cardiovasculares graves, ya que inhibe la proliferación e induce la apoptosis en los mioblastos (Maron *et al*., 2016; Noack *et al*., 2019).

2.8.4.2.2 Semduramicina

Fue aislado de *Actinomadura roserufa.* (Tynan *et al*., 1992). Ha demostrado tener amplio espectro de actividad contra *Eimeria* equivalente a la salinomicina, siendo bien es tolerado cuando es administrado con tiamulina (Ricketts *et al*., 1992).

2.8.4.3 Ionóforos divalentes

2.8.4.3.1 Lasalocid

Fue aislado de *Streptomyces lasaliensis*, actúa aumentando la concentración de Na+ y Ca2+ en la célula; esto conduce a una salida simultánea de iones K+. La sobrecarga de cationes Ca2+ altera el funcionamiento de las mitocondrias; esto disminuye la producción de energía y conduce a la necrosis. También se considera que una alta concentración de Ca2+ es una causa de apoptosis debido a la activación de endonucleadas específicas. Además, una alta proporción de entrada y salida de iones Na+ altera las concentraciones fisiológicas de iones en ambos lados de la membrana celular. Para restablecer un estado normal se requiere un mayor gasto

energético de ATPasas. Sin embargo, cuando esta proporción es demasiado alta, la célula no es capaz de mantener un gradiente iónico adecuado. Al final, altas concentraciones de Na+ y Ca2+ hacen que la ósmosis aumente, que la célula se hinche y explote (Rybicki, 2020).

2.8.5 Otros modos de acción

2.8.5.1 Nicarbazina

La nicarbazina es un complejo equimolar de 4,4′-dinitrocarbanalida (DNC) y 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina (HDP) (Chapman, 1994a)**.** Estos componentes se absorben por separado del tracto digestivo y ambos son necesarios para la actividad anticoccidial (Riviere y Papich, 2018). Se comportan independientemente uno del otro, DNC es el componente anticoccidial activo mientras que HDP no tiene actividad anticoccidial. La absorción de DNC mejora considerablemente cuando los dos componentes forman complejos. El DNC es altamente insoluble en agua, mientras que HDP es soluble y actúa eficazmente como transportador de DNC permitiendo su absorción después de la disociación (FAO, 2022). Se ha demostrado que DNC inhibe la reducción de NAD ligada al succinato en las mitocondrias del corazón de res, además inhibe una transhidrogenasa dependiente de energía y la acumulación de iones Ca2+ en las mitocondrias del hígado de rata. Se desconoce el verdadero modo de acción de este fármaco (Chapman, 1997).

Nicarbazina tiene un pequeño margen de seguridad. Las aves medicadas tienen un mayor riesgo de sufrir estrés por calor debido a la alteración del equilibrio de iones y agua en condiciones climáticas cálidas y húmedas. Además, es tóxico para ponedoras (Keshavarz y McDougald, 1981), ya que puede provocar baja en la producción de huevo, disminución en el peso de éste, pérdida de pigmentación de la cáscara de huevos marrones, cáscara delgada y yema alterada (Sumano y Gutiérrez, 2010)

2.8.5.2 Diclazuril

Al igual que el toltrazuril, el diclazuril pertenece a la clase química de las triazinas. En un análogo nucleósido ya que se cree que afecta la síntesis de ácidos nucleicos, interfiriendo con la diferenciación normal de las etapas endógenas asexual y sexual del parásito (Verheyen *et al*., 1989). Además, se ha demostrado que el diclazuril produce una regulación negativa de la expresión de genes EtMIC, los cuales están relacionados con la invasión de los merozoitos a la célula huésped (Zhou *et al*., 2010).

2.8.6 Modo de acción no conocidos

2.8.6.1 Halofuginona

La halofuginona es un alkaloide originalmente aislado de la planta *Dichroa febrifuga* con un modo de acción desconocido, que afecta especialmente a la primera generación de la esquizogonia (Peek y Landman, 2011; Ribiere y Papich, 2018).

La halofuginona se transmite a los huevos de gallinas que han sido alimentadas con halofuginona durante 1 semana, pero no se han asociado con la administración efectos adversos sobre la producción o la calidad de los huevos (Riviere y Papich, 2018). Se ha demostrado que la halofuginona es un inhibidor de la síntesis de colágeno tipo I en células por lo que puede producir desgarros de la piel de las aves (Riviere y Papich, 2018).

2.8.6.2 Robenidina

La robenidina es un derivado sintético de la guanidina introducido en 1972, que no afecta el desarrollo intracelular inicial de los coccidios, pero si previene la formación de esquizontes maduros (Wong *et al*., 1972; Noack *et al*., 2019). Se presume que su modo de acción consiste interferir con el metabolismo energético

mediante la inhibición de la fosforilación de la cadena respiratoria y las ATPasas, e inhibe la fosforilación oxidativa (Wong *et al*., 1972; Noack *et al*., 2019).

2.8.7 Combinación de componentes

La combinación de anticoccidiales es ampliamente utilizada en la industria avícola ya que se cree que prolonga la vida útil de los mismos (Chapman Jeffers, 2014). Existen varias razones que justifican el uso de las combinaciones de anticoccidiales, entre ellas la reducción de toxicidad, eficacia contra diferentes etapas del ciclo de vida del parásito, mayor eficacia por la sinergia, amplio espectro de acción y reducción de resistencias (Chapman y Rathinam, 2022).

Las primeras combinaciones de fármacos anticoccidiales que se investigaron, introducidas en la década de 1950, fueron sulfonamidas y diversas diaminopirimidinas como pirimetamina, diaveridina y ormetropim (Horton-Smith *et a*l., 1960; Chapman y Rathinam 2022). Otras combinaciones fueron investigadas como el uso de sulfonamidas y compuestos como roxarsone, nitromida y aklomida, pero ya no están disponibles al haber sido reemplazadas por fármacos más eficaces (Ryley y Betts, 1973). En algunos países de la UE, las sulfonamidas y sus combinaciones se han retirado debido a preocupaciones sobre la posibilidad de residuos en tejidos comestibles y resistencia transferible a los medicamentos (Noack *et al*., 2019; Chapman y Rathinam 2022).

En la década de 1960, se introdujo el amprolio en combinación con etopabato, sulfaquinoxalina y pirimetamina (Amprol Plus, Pancoxin y Supacox respectivamente) principalmente para obtener un amplio espectro de actividad de especies, pero también para combatir el desarrollo de resistencia (Chapman, 1980). En la década de 1970 se introdujo una combinación de quinolona metil benzocuato y

clopidol (Lerbek), demostrándose su acción sinérgica que el uso por separado (Ryley, 1975; Joyner y Norton, 1978).

También han aparecido combinaciones de nicarbazina con ionóforos. Las más conocidas son las de nicarbazina y los ionóforos maduramicina, monensina, narasina y semduramicina (Callender y Jeffers, 1980) (Vereecken *et al*., 2020). Las concentraciones empleadas de estos componentes están por debajo de las que se usan cuando se administran por si solos, concluyéndose su acción sinérgica (Tonkinson y Callender, 1987; Chapman y Rathinam 2022).

En un estudio reciente se comparó la efectividad de la monensina y narasina y la combinación de ambas en el control de *Eimeria acervulina*, *E. maxima* y *E.tenella* demostrándose una eficacia parcial cuando se usó una concentración de 40 ppm de nicarbazina o monensina en contraste con lo encontrado para la combinación de 40 ppm de monensina+40 ppm nicarbazina la cual proporcionó un completo control a la infección (Vereecken *et al*., 2020). Así mismo, en un estudio realizado en la que se comparó la combinación de nicarbazina y salinomicina en pollos de engorde se demostró la eficacia de esta combinación en el control de coccidiosis y mejores parámetros productivos a una dosis de 40 ppm en los grupos tratados (Zavala *et al*., 2018).

Actualmente, en los principales países productores de aves de corral, las combinaciones de ionóforos con nicarbazina se encuentran entre los fármacos más utilizados para el control de la coccidiosis en pollos de engorde. Una ventaja de esta combinación es que cualquier parásito móvil (esporozoito, merozoito) que escape a la acción del ionóforo es posteriormente afectado por la nicarbazina debido a su acción sobre las generaciones de merontes (Chapman y Rathinam 2022) (Cuadro 5).

Cuadro 5. Combinación de medicamentos que han sido usados en algunos países para el control de la coccidiosis en aves.

Combinación	Concentración (ppm)	Nombre comercial	Vía de administración
Sulfaquinoxalina + pirimetamina	83.3 + 8.5	Whitsyn® *	Alimento
Sulfaquinoxalina + diaveridina	80.6 + 20	Solquin®	Agua
Sulfaquinoxalina + ormetropim	125 + 75	Rofenaid®	Alimento
Sulfanitran + roxarsone + aklomida	200 + 50 + 250	Novastat® *	Alimento
Sulfanitran + roxarsone + nitromida	300 + 50 + 250	Unistat® *	Alimento
Sulfaquinoxalina + sulfametazina + sulfamerazina	0.04-0.025 %	PoultrySulfa® *	Alimento
Amprolio + etopabato	125 + 8	Amprolmix®	Alimento
Amprolio + sulfaquinoxalina + etopabato	100+60+5	Pancoxin® *	Alimento
Amprolio + sulfaquinoxalina + etopabato + pirimetamina	100+60+5+5	Supacox®	Alimento
Metil benzocuato + clopidol	8.35+100	Lerbek®	Alimento

Narasina nicarbazina	+	50+50	Maxiban®	Alimento
Maduramicina nicarbazina	+	7.5+80	Gromax®	Alimento
Maduramicina diclazuril	+	5+2.5	Atozuril®	Alimento
Monensina nicarbazina	+	40+40	Monimax®	Alimento
Salinomicina nicarbazina	+	50+50	Salinocarb ®	Alimento

Adaptado de Chapman y Rathinam (2022). Las combinaciones con un asterisco no están disponibles actualmente o ya no se utilizan comercialmente.

La industria avícola utiliza tres tipos de programas contra la coccidiosis que incluye la combinación de componentes: programas de medicamentos únicos, "shuttle program" y programas de rotación (Martins *et al*., 2022). Los programas de medicamentos únicos consisten en el uso del mismo medicamento en la alimentación de una parvada. El uso prolongado de este tipo de programas da lugar a una disminución gradual de la eficacia debido a la selección de cepas resistentes (Noack *et al*., 2019). El "Shuttle program", consiste en utilizar un tipo de medicamento sintético en el alimento inicial, otro en la dieta de crecimiento, luego un tercer tipo en la dieta de finalización y, finalmente, un cuarto tipo durante el periodo de retiro (Ziam *et al*., 2020; Martins *et al*., 2022). Con este programa se busca que cualquier resistencia desarrollada a un medicamento sea eliminada por otro y viceversa (Martins *et al*., 2022).

En cambio, los programas de rotación implican el uso de dos o más medicamentos en forma alternada en parvadas sucesivas, incluida la alternancia de un medicamento sintético en el alimento inicial y/o de crecimiento lo que preservará

su eficacia y ayudará a reducir la incidencia de cepas resistentes a los ionóforos (Martins *et al*., 2022).

En la UE, aparte del producto combinado sintético/ionóforo Maxiban®, rara vez se utilizan productos sintéticos. Por el contrario, en EU los anticoccidiales sintéticos se emplean a menudo en programas rotativos con ionóforos, en ocasiones, estos también se combinan con la vacunación. (Noack *et al*., 2019). Por lo que el uso de herramientas como las pruebas de sensibilidad a los anticoccidiales son recomendables para elaborar programas de rotación racionales y aportar beneficios a la producción (Kraieski *et al*., 2021).

En la Figura 6 se presenta una propuesta de Chapman y Jeffers (2015) para un programa de rotación que involucra combinaciones de fármacos y vacunas.

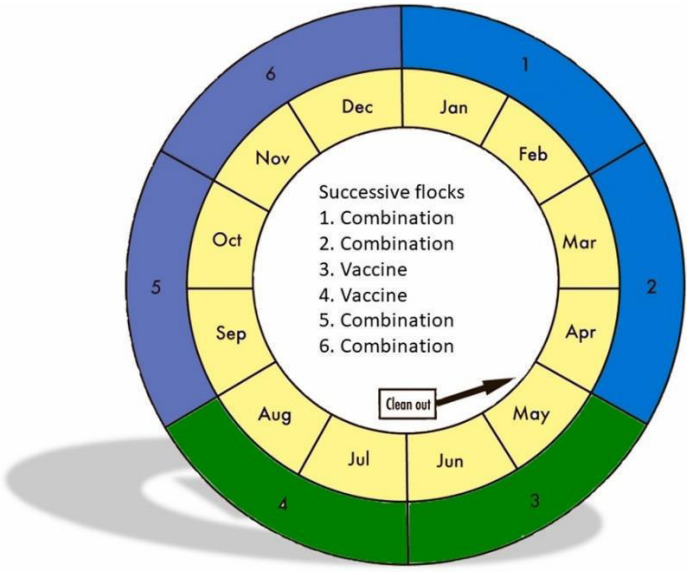


Figura 6. Programa de rotación que comprende un ciclo anual de producción de pollos en el que participan seis parvadas que reciben combinaciones de medicamentos y vacunas (Chapman y Jeffers, 2015).

Se ha demostrado que el uso de vacunas que contienen cepas de *Eimeria* que nunca han estado expuestas a medicamentos anticoccidiales pueden repoblar galpones de pollos de engorde con cepas sensibles a estos anticoccidiales, lo que permitiría una restauración de la sensibilidad (Chapman y Rathinam 2022). Por ejemplo, se ha informado de restauración de la sensibilidad a la monensina, la salinomicina y el diclazuril después del uso de la vacuna viva no atenuada Coccivac (Chapman, 1994b; Chapman y Jeffers, 2015) y a la monensina y al diclazuril después del uso de la vacuna atenuada Paracox-5 (Peek y Landman, 2006). Recientemente, se ha demostrado la restauración de la sensibilidad a una variedad de fármacos, incluidos Maxiban y Monimax, después del uso de la vacuna atenuada Advent (Vereecken *et al*., 2021).

2.8.8 Incompatibilidad

Los fármacos anticoccidiales son seguros si son administrados a las dosis recomendadas, pero pueden llegar a ser tóxicos si se administra simultáneamente con algún fármaco que sea incompatible o en especies no indicadas (Sumano y Gutiérrez, 2010) (Cuadro 6).

Cuadro 6. Incompatibilidades entre anticoccidiales y otros fármacos

Ingrediente activo	**Efecto**
Amprolio	Sin efectos registrados
Lasalocid	No compatible con sulfadimetoxina o cloranfenicol
Semduramicina	Sin efectos registrados
Diclazuril	Sin efectos registrados
Robenidina	Sin efectos registrados
Maduramicina	Sin efectos registrados. A 5 ppm en alimento es compatible con tiamulina administrada a 125 o 250 ppm vía agua por 3 a 5 días.

Monensina	Se reporta incompatibilidad en aves con clorfenicol, eritromicina, oleandomicina, sulfaclorpirazina, sulfadimetoxina, sulfametacina, sulfaquinoxalina, tiamulina, troleandomicina
Narasina	Incompatible en aves con cloranfenicol, ertitromicina, sulfaclorpirazina, sulfadimetoxina, sulfaquinoxalina, tiamulina.
Nicarbazina	Sin efectos registrados
Salinomicina	Incompatible con cloranfenicol, eritromicina, sulfaclorpirazina, sulfadimetoxina, sulfaquinoxalina, tiamulina
Halofuginona	Sin efectos registrados

Adaptado de Sumano y Gutiérrez (2010)

En 1979, Meingassner y otros autores encontraron que la tiamulina incrementaba de modo significativo la actividad anticoccidial de los ionóforos, excepto la del lasalocid y maduramicina (Sumano y Gutiérrez, 2010). Se cree que la tiamulina podría inhibir el mecanismo de biotransformación oxidativa de los ionóforos, sin embargo, el mecanismo molecular exacto de interacción entre los ionóforos y la tiamulina aún no se ha comprendido completamente (Ekinci *et al*., 2023). La administración de tiamulina junto con ionóforos causa daño muscular y cardiomiopatías en pollos de engorde (Madej *et al*., 1993).

También se ha demostrado que la administración conjunta de los ionóforos salinomicina, monensina o maduramicina con florfenicol en pollos de engorde disminuye la concentración en el plasma de este último, concluyéndose que estos ionóforos pueden reducir la eficacia terapéutica del florfenicol (Wang *et al*., 2012).

La toxicidad de los ionóforos varía según la especie y edad. Se ha informado que las aves adultas son más susceptibles, en particular los pavos adultos, que suelen verse más afectados que los pollos de engorde (Hoop, 1998). En el cuadro 7 se muestran las dosificaciones de algunos fármacos anticoccidiales en aves domésticas.

Cuadro 7. Usos de anticoccidiales en diversas aves domésticas

	Maduramicina	Lasalocid	Monensina	Narasina	Salinomicina	Semduramicina	Nicarbazina
Dosis recomendada (ppm)	5	90-120	100-120	70	60	25	125
Gallinas y ponedoras	S	S	S	S	IN	S	T
Pavos jóvenes	S	S	S	IN	IN	S	ND
Pavos adultos	S	S	IN	T	T	S	ND
Codornices	S	S	IN	S	S	ND	ND

S=seguro en esa especie a la dosis indicada; ND= información no disponible; IN= interacciones negativas como depresión de crecimiento, baja postura o mortalidad; T=tóxico. Adaptado de Sumano y Gutiérrez (2010)

2.9 Productos naturales

Se han desarrollado estrategias alternativas de control de la coccidiosis para reducir el uso de fármacos veterinarios en la cadena de suministro de alimentos. Entre las alternativas naturales para el control de coccidiosis tenemos el uso de plantas, aceites esenciales y ácido orgánicos (Abd El-Hack *et al*., 2022).

La identificación de las diferentes etapas del ciclo de vida de la *Eimeria* y sus correspondientes patologías proporciona una idea de donde se puede controlar la coccidiosis (Saeed y Alkheraije, 2023). Por ejemplo, reduciendo la ingesta de ooquistes esporulados (El-Shall *et al*., 2022) con sustancias esporicidas que matan los esporoquistes o detienen el proceso de esporulación in vitro (Kasem *et al*., 2019). También se puede controlar reduciendo el ingreso de esporozoitos/merozoitos dentro de la célula y el otro método importante es reduciendo el daño causado por *Eimeria* deteniendo el estrés oxidativo y la inflamación de las células y mejorando el sistema

inmunológico. Estos dos últimos están relacionados con el uso de productos naturales (Dalgaard *et al*., 2022; Khatlab *et al*., 2019; Saeed y Alkheraije, 2023).

2.9.1 Plantas y sus componentes

Se han registrado más de 300.000 especies de plantas a nivel mundial pero menos del 1% han sido explorados para uso contra enfermedades protozoarias (Willcox y Bodeker, 2016).

Las plantas contienen múltiples componentes activos (fitoquímicos) y aceites esenciales que han demostrado controlar el desarrollo de esporozoitos, ooquistes y detener la replicación de la *Eimeria*. Así mismo han demostrado su acción antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora del hospedero para el control de la coccidiosis (Saeed y Alkheraije, 2023).

En el Cuadro 8 se muestran algunas de las plantas y sus componentes identificados contra la coccidiosis (Bozkurt *et al*., 2013; Muthamiselvan *et al*., 2016; Saeed y Alkheraije, 2023).

Cuadro 8. Plantas y fitoquímicos utilizados contra coccidiosis

Planta	**Componente**	**Mecanismo**	**Especie de *Eimeria***
Artemisia annua	Artemisinina	Inhibición de la formación de la pared del ooquiste y la esporulación mediante estrés oxidativo.	Et, Ea, Ema
Pinus radiata, Emblica officinalis	Taninos	Inhibición de la esporulación	Et, Ea, Ema
Camellia sinensis	Selenio	(daño del citoplasma (esporonto)	Et, Ea, Ema

Allium sativum	Alicina	Inhibición de los esporozoitos	Et
Bidens pilosa	Poliacetileno	Inhibición de esporozoitos, modulación inmune	Et
Curcuma longa	Curcumina		Et, Ema
Berberis lyceum	Berberina	Inhibición de esporozoitos por estrés oxidativo	Et
Linum usitatissimum	Ácido grasos N-3	Estrés oxidativo	Et
Ageratum conyzoides	Flavonoides		Et
Vernonia amygdalina	Vernoniosido		Et
Carica papaya	Papaína	Digestión de esporozoitos en ciego	Et
Origanum vulgare	Betaína	Estabilización de la estructura y función intestinal	Et, Ea, Ema
Origanum compactum	Aceite esencial (carvacrol, timol, terpineno-γ)	Destrucción de esporozoitos	Especies *Eimeria*
Yucca schidigera	Saponinas		Et, Ea, Ema
Quillaja saponaria	Saponinas		Et, Ea, Ema
Artemisia absinthium	Aceite esencial (β-tujona, 1,8-cineol y p-cimeno)	Prevención de desarrollo de ooquiste	Especies *Eimeria*
Rosmarinus officinalis	Aceite esencial (cineol, α-pineno y acetato de bornilo)	Antioxidante y destrucción de ooquistes	Ooquistes de *Eimeria*
Mikania cordifolia, Morinda citrofilia, Malvaviscus arboreus, Cyamopsis tetragonoloba	Saponinas	Destrucción de ooquistes	Et

Syzygium aromaticum (clavo de olor)	Aceite esencial (eugenol y acetato de eugenilo)		Et
Melaleuca alternifolia	Aceite esencial (terpinen-4-ol y terpinene-γ)		Ooquistes de *Eimeria*
Camellia sinensis	Aceite esencial (limoneno y linalool)		Ooquistes de *Eimeria*
Thymus vulgaris	Aceite esencial (timol y p-cimeno)		Ooquistes de *Eimeria*
Olea europeaea	Ácido maslínico	Antioxidante	Et
Grape seed	Proantocianidina		Et
Dichroa febrifuga	Febrifugina	Inhibición de la multiplicación	Et
Moringa oleifera	Flavonoides		Et, Ea, Ema, En, Eb
Musa paradisiaca	Flavonoides		Et
Triticum aestivum	Arabinoxilanos	Estimulación inmune	Et, Ea, Ema, En
Cinnamomum cassia	Cinamaldehido		Et, Ea, Ema
Aloe vera	Acemanano		*Eimeria* spp.
R.fraxinea	Lectina		Ea
Althaea officinalis	Taninos		*Eimeria* spp.
Echinacea purpurea	Ácido chicórico		*Eimeria* spp.
Prunus salicina	Componentes fenólicos		Ea
Alium sativum	Tiosulfinato de propilo	Inmunidad protectiva	Ea

Et: *E. tenella*; Ea: *E. acervulina*; Ema: *E. maxima*; Eb: *Eimeria brunetti*; En: *E. necatrix*. Adaptado de Muthamiselvan *et al*. (2016) y Saeed *et al*. (2023)

En el mercado existen productos comerciales elaborados a base de plantas y sus componentes como Peptasan® (*Acacia concinna, Saccharum officinarum*), Norponin XO^2® (Yucca *schidigera, Trigonella foenum-graecum)*, OregoStim®

(aceite esencial de *Origanum vulgare*), Garlicon 40® (*Allium* spp.), Cocci-Guard® (extracto de saponinas) que han demostrado su efectividad contra la coccidiosis (Saeed *et al*., 2023).

En Perú, según Resolución Directoral 0088-2016-MINAGRI-SENASA-DIAIA (SENASA, 2016) los productos naturales a base de plantas se encuentran clasificados como alimentos (aditivos zootécnicos). Los aditivos zootécnicos incluyen productos que influyen positivamente sobre la productividad o fisiología de los animales sanos, los cuales no precisan ser vendidos bajo receta de Médico Veterinario. A continuación, se detallan algunos de los componentes más importantes de las plantas:

2.9.1.1 Saponinas

Las saponinas son un grupo de fitoquímicos que se encuentran en muchas plantas y son bien conocidas por sus propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antiinflamatorias y anticoccidiales (Nguyen *et al*., 2020).

El colesterol es el principal unidad funcional y estructural de la membrana celular de las Eimerias. Las saponinas interactúan con el colesterol y perforan la membrana celular. De esta forma las saponinas pueden matar los esporozoitos o merozoitos de *Eimeria* (Felici *et al*., 2023).

Las saponinas también tienen propiedades antioxidantes, es decir pueden reducir las patologías asociadas al estrés oxidativo, que está muy presente en la coccidiosis (Lim *et al*., 2020; Saeed y Alkheraije, 2023). Se ha demostrado también que las saponinas pueden estimular el sistema inmunológico, permitiendo la diferenciación y activación de células inmunes y aumentar los niveles de anticuerpos (Nguyen *et al*., 2020; Saeed *et al*., 2023).

En un estudio realizado en la que compararon el efecto de las saponinas procedentes de *Yucca schidigera* y *Trigonella foenum-graecum* con una anticoccidial químico-ionóforo se encontró que hubo similares resultados en el recuento de ooquistes por gramo, lesiones intestinales y parámetros productivos, concluyéndose que las saponinas pueden reemplazar eficientemente a los anticoccidiales en la alimentación de las aves (Rodriguez *et al*., 2019).

Similares resultados fueron encontrados en un estudio en la que se comparó el efecto anticoccidial de las saponinas provenientes de la planta *Acacia concinna* (Peptasan®) y salinomicina en pollos de engorde desafiados con *Eimeria*, encontrándose que el uso de Peptasan® mejoró el rendimiento productivo, disminuyó la mortalidad y número de ooquistes, así como también incrementó la pigmentación de los pollos tratados, concluyéndose que este producto puede ser tan eficaz como la salinomicina en controlar la coccidiosis (Sanchez *et al*., 2019).

En otro estudio realizado en la que se comparó el efecto del anticoccidial ionóforo (monensina) y una mezcla comercial de las plantas *Yucca schidigera* y *Trigonella foenum-graecum* (NorponinXO2), también se encontró que la suplementación con este último es tan eficaz como la monensina en el control de la coccidiosis (Benarbia *et al*., 2022).

2.9.1.2 Taninos

Los taninos son un grupo heterogéneo natural de compuestos fenólicos con estructuras diversas que comparten sus capacidades para unirse y precipitar proteínas. (Huang *et al*., 2018; Hayat *et al*., 2020). Se encuentran naturalmente en plantas, cortezas, semillas, láminas de madera y pieles de frutas como compuestos de defensa (Kumar *et al*., 2020; Choi y Kim, 2020). Existen dos tipos de taninos: los hidrolizables

con sus derivados ácido gálico y ácido elágico y los condensados, los cuales pueden coagular las paredes celulares bacterianas y afectar sus péptidos (Huang *et al*., 2018).

Las unidades peptídicas forman parte de la pared del ooquiste de *Eimeria*; así, los taninos perforan la pared de los ooquistes y los desnaturalizan (Ishaq *et al*., 2022) Estudios han demostrados la eficacia de las plantas taníferas contra la coccidiosis, las cuales se pueden atribuir a su acción inmunomoduladora, antioxidante y anticoccidial directa (Kaushalendra *et al*., 2022; Shetshak *et al*., 2021; Perin *et al*., 2019).

En un estudio realizado en la que se suplementó a pollos de engorde desafiados con *E.maxima* con ácido tánico a una dosis de 500 – 2750 mg/kg se demostró su eficacia anticoccidial al disminuir la eliminación de ooquistes y mejorar la digestibilidad de los nutrientes y la integridad intestinal en pollos (Choi *et al*., 2022).

2.9.1.3 Flavonoides

Los flavonoides son una clase diversa y amplia de compuestos fenólicos y constituyen uno de los más frecuentes de estos compuestos (Jahromi, 2019). Dependiendo del tipo y clase de flavonoides pueden presentar diferentes modos de acción (Saeed y Alkheraije, 2023).

Durante la producción de trifosfato de adenosina (ATP) para generar energía para las células, se producen especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS) como subproductos de esta reacción redox celular. ROS y RNS son compuestos beneficiosos para las funciones celulares y respuesta inmune, pero la concentración desequilibrada de estas conducirá al estrés oxidativo que puede causar trastornos crónicos y degenerativos (Tungmunnithum *et al*., 2018). Es aquí donde los flavonoides actúan reduciendo el estrés oxidativo (Scicutella *et al*., 2021). También

son capaces de penetrar las membranas celulares y provocar la muerte de esporozoitos y ooquistes (Murshed *et al*., 2022).

En un estudio realizado en la que se utilizó miricetina (flavonoide natural) como suplemento del alimento en pollos desafiados a *Eimeria* spp., se encontró que el uso de este compuesto mejoró la tasa de crecimiento y conversión alimenticia en comparación con el grupo control. Así mismo, demostró su capacidad antioxidante y reducción de las lesiones intestinales y excreción de ooquistes (El-Ghareeb *et al*., 2023).

2.9.1.4 Compuestos de azufre

Los podemos encontrar en la familia del ajo (*Allium* spp.) y cannabis (Iciek *et al*., 2009; Oswald *et al*., 2021). Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del ajo resultan de los compuestos azufrados que contienen como alicina, sulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo (Chung, 2006; Saeed y Alkheraije, 2023).

Se ha atribuido el potencial anticoccidial del ajo con su actividad inmunoestimuladora. Así mismo, se ha informado que los compuestos azufrados del ajo inhiben la esporulación de *Eimeria* spp. pero el modo de acción aún no está claro (Adjei-Mensah y Atuahene, 2023). El uso del ajo y sus derivados azufrados ha demostrado tener eficacia anticoccidial en sus diversas formas (aceites esenciales, extractos y polvos) (Waqas, 2018; Udo y Abba, 2018).

2.9.2 Suplementación con aceite esenciales

Algunos de los aceites esenciales comunes incluyen el orégano, carvacrol, timol y cinamaldehído que han demostrado actividad antimicrobiana, antifúngica y antiprotozoaria contra *Eimeria* (Bozkurt *et al*., 2012, 2016). Las propiedades biológicas de los aceites esenciales se han atribuido a las moléculas contenidas en su

composición y aunque podrían considerarse como buenos aliados, presentan algunas limitaciones debido a tu alta variabilidad en términos de composición, concentración y contaminantes potenciales (Felici *et al*., 2023).

Por ejemplo, los aceites esenciales derivados de *Oregano* spp y *Allium* spp. han sido estudiados por sus propiedades anticoccidiales en pollos infectados con *Eimera*, teniendo resultados muy similares al uso de fármacos anticoccidiales (Felici *et al*., 2023). En un estudio realizado en la que se utilizó aceite esencial de orégano y ajo suplementado al alimento de pollos de engorde, se encontró que los pollos tratados con esta combinación obtuvieron una mejor ganancia de peso, conversión alimenticia y disminución de la eliminación de ooquistes en comparación al grupo control, lo cual se correlaciona con el estudio in vitro previo realizado usando la línea celular Madin-Darby (MDBK) en la que se encontró que el uso de estos aceites inhibía la invasión de los esporozoitos, concluyéndose que la crianza de pollos sin fármacos anticoccidiales es posible (Sidiropoulou *et al*., 2020).

Resultados similares fueron encontrados por Gordillo Jaramillo *et al*. (2021) quien reportó que la combinación de los aceites esenciales de orégano y *Citrus* spp. en pollos de engorde redujo la cantidad de ooquistes y aumentó la concentración de ácidos grasos volátiles.

Así mismo, en un estudio in vitro realizado en la que se utilizaron aceites esenciales derivados de la albaca, ajo, orégano y tomillo se encontró que estos aceites esenciales fueron más efectivos que los fármacos anticoccidiales (salinomicina, amprolio) en prevenir la invasión de *E.tenella*, así como también se demostró que ocasionaron anomalías morfológicas en los esporozoitos, siendo los aceites esenciales del orégano y ajo los que ocasionaron mayor alteración (Felici *et al*., 2023).

III. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue revisar y recopilar información científica sobre los métodos de control y prevención convencionales y alternativos utilizados frente a la coccidiosis aviar, resaltando los fármacos, vacunas y plantas.

IV. METODOLOGÍA

La revisión utilizó Google Scholar como motor de búsqueda principal, pero también se utilizaron diversas plataformas de búsqueda científica y/o páginas web de revistas indexadas (Elsevier, Springer, MDPI, PubMed, Frontiers). Los criterios de selección se basaron en artículos publicados en inglés o español y que incluía una geografía global. Se utilizaron las siguientes palabras clave de búsqueda: "coccidiosis poultry/chickens", “cycle life *Eimeria*”, “treatment coccidiosis poultry/chickens”, “anticoccidial drug poultry/chickens”, “herbal control coccidiosis poultry/chickens” natural anticoccidial poultry/chickens”, “vaccines coccidiosis poultry/chickens”, “plants against coccidiosis” Luego se examinaron los títulos y resúmenes de los artículos resultantes para determinar su relevancia para la revisión. En total se utilizaron 193 referencias de un total de 250 para realizar el trabajo. También se realizó la búsqueda en páginas de entidades gubernamentales (SENASA-Perú) para extraer información relevante como los productos registrados con indicación para coccidiosis en aves. Con base en una revisión de la literatura, se formularon las conclusiones.

V. CONCLUSIONES

- El uso de los fármacos anticoccidiales siguen siendo la mejor opción para el tratamiento de la coccidiosis en pollos de engorde por su fácil manejo, obtención y bajo costo en comparación con otras alternativas a pesar de que no se han desarrollado nuevos anticoccidiales desde 1995 (semduramicina).
- El uso de vacunas ha demostrado ser una buena alternativa al uso de fármacos anticoccidiales ya que, hasta el momento, no se conoce de problemas de resistencia, además ha demostrado restaurar la sensibilidad a estos fármacos cuanto son utilizados en programas rotacionales, incluso se utiliza en huevos embrionados con muy buenos resultados.
- El uso de plantas y sus componentes está siendo investigado como una alternativa natural eficaz en controlar la coccidiosis, ya que viene mostrando tener acción directa sobre el parásito (alterando la formación de la pared del ooquiste, inhibiendo la esporulación o por destrucción de los esporozoitos) y una acción indirecta sobre el tracto intestinal con efecto antioxidante, inmunomodulador o antiinflamatoria. Saponinas, taninos, flavonoides y compuestos de azufre han sido identificados como los responsables de actividad anticoccidial en diversas plantas; sin embargo, el desarrollo de productos naturales capaces de reemplazar eficazmente a los fármacos a resultado poco contundente hasta la fecha, y se enfrenta a desafíos significativos sobre todo por la variabilidad de los recursos naturales.
- En Perú se encuentran registrados en SENASA 196 fármacos anticoccidiales, siendo la nicarbazina y salinomicina los principios activos más registrados, encontrándose en 32 y 30 productos respectivamente; así mismo 18 vacunas (12 no atenuadas y 6 atenuadas) contra la coccidiosis aviar.
- Existen productos naturales a base de plantas registrados en Perú como aditivos zootécnicos, algunos de ellos especifican su acción anticoccidial como parte de sus efectos para mejorar la productividad.

VI. REFERENCIAS

1. Abebe E, Gugsa G. 2018. A Review on Poultry Coccidiosis. J. Sci.Technol. 3(1):1-12
2. Adjei-Mensah B, Atuahene CC. 2023. Avian coccidiosis and anticoccidial potential of garlic (Allium sativum L.) in broiler production: a review. Journal of Applied Poultry Research, 32(1):1-13
3. Abd El-Hack ME, El-Saadony MT, Salem HM, El-Tahan AM, Soliman MM, Youssef BA, Taha A. E, Soliman SM, Ahmed AE, El-kott AF, Al Syaad KM, Swelum AA. 2022. Alternatives to antibiotics for organic poultry production: types, modes of action and impacts on bird's health and production. Poultry Science, 101(4): 1-20
4. Ahmad R, Yu YH, Hsiao FS, Su CH, Liu HC, Tobin I, Zhang G, Cheng YH. 2022. Influence of Heat Stress on Poultry Growth Performance, Intestinal Inflammation, and Immune Function and Potential Mitigation by Probiotics. Animals: An Open Access Journal from MDPI, 12(17):1-17
5. Ahmad R, Yu YH, Hua KF, Chen WJ, Zaborski D, Dybus A, Hsiao SH, Cheng YH. 2024. Management and control of coccidiosis in poultry — A review. Animal Bioscience, 37(1): 1-15
6. Ahmad TA, El-Sayed BA, El-Sayed LH. 2016. Development of immunization trials against *Eimeria* spp. Trials in Vaccinology, 5: 38–47.
7. Akanbi OB, Taiwo VO. 2020. The effect of a Local isolate and Houghton strain of *Eimeria tenella* on clinical and growth parameters following challenge in chickens vaccinated with IMMUCOX® and LIVACOX® vaccines. Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology, 44(2): 395–402.
8. Allen PC, Fetterer RH. 2002. Recent Advances in Biology and Immunobiology of *Eimeria* Species and in Diagnosis and Control of Infection with These Coccidian Parasites of Poultry. Clinical Microbiology Reviews, 15(1): 58-65

9. Al-Sheikhly F, Al-Saieg A. 1980. Role of Coccidia in the occurrence of necrotic enteritis of chickens. Avian Diseases, 24(2), 324–333.
10. Antoszczak M, Steverding D, Huczyński A. 2019. Anti-parasitic activity of polyether ionophores. European Journal of Medicinal Chemistry, 166, 32–47.
11. Attree E, Sanchez-Arsuaga G, Jones M, Xia D, Marugan-Hernandez, V, Blake D, Tomley 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, 2(1): 1-16
12. Belli SI, Smith NC, Ferguson DJ. 2006. The coccidian oocyst: a tough nut to crack! Trends in Parasitology, 22(9), 416–423.
13. Berto BP, Mcintosh D, Lopes, CW. 2014. Studies on coccidian oocysts (Apicomplexa: Eucoccidiorida). Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro de Parasitologia Veterinaria, 23(1):1–15.
14. Benarbia M, Gaignon P, Manoli C, Chicoteau, P. 2022. Saponin-Rich Plant Premixture Supplementation Is as Efficient as Ionophore Monensin Supplementation Under Experimental *Eimeria* spp Challenge in Broiler Chicken. Frontiers in Veterinary Science, 9 (Artículo:946576).
15. Bennett R, IJpelaar J. 2005. Updated estimates of the costs associated with thirty four endemic livestock diseases in Great Britain: A note. Journal of Agricultural Economics, 56(1):135–144.
16. Besteiro S, Dubremetz JF, Lebrun M. 2011. The moving junction of apicomplexan parasites: a key structure for invasion. Cellular Microbiology, 13(6): 797–805.
17. Blake DP, Knox J, Dehaeck B, Huntington B, Rathinam T, Ravipati V, Ayoade S, Gilbert W, Adebambo AO, Jatau ID, Raman M, Parker D, Rushton J, Tomley FM. 2020. Re-calculating the cost of coccidiosis in chickens. Veterinary Research, 51(1): 1–14.

18. Bortoluzzi C, Paras KL, Applegate TJ, Verocai GG. 2018. Comparison between McMaster and Mini-FLOTAC methods for the enumeration of *Eimeria maxima* oocysts in poultry excreta. Veterinary Parasitology, 254: 21–25.
19. Bozkurt M, Selek N, Küçükyilmaz K, Eren H, Güven E, Çatli AU, Çinar M.2012. Effects of Dietary supplementation with a herbal extract on the performance of broilers Infected with a mixture of *Eimeria* species. British poultry science 53(3): 325-332.
20. Bozkurt M, Giannenas I, Küçükyilmaz K, Christaki E, Florou-Paneri P. 2013. An update on approaches to controlling coccidia in poultry using botanical extracts. British poultry science 54 (6): 713-727.
21. Bozkurt M, Ege G, Akşit H, Tüzün AE, Küçükyılmaz K, Borum AE, Uygu M, Akşit D, Aypak S, Şimşek E, Seyrek K, Koçer B, Bintaş E, Orojpour A. 2016. Effect of anticoccidial monensin with oregano essential oil on broilers experimentally challenged with mixed *Eimeria* spp. Poult Sci 95 (8):1858-1868.
22. Britez JD, Rodriguez AE, Di Ciaccio L, Marugán-Hernandez V, Tomazic ML. 2023. What Do We Know about Surface Proteins of Chicken Parasites *Eimeria*? Life (Basel, Switzerland), 13(6): 1-22.
23. Burrell A, Tomley FM, Vaughan S, Marugan-Hernandez V. 2020. Life cycle stages, specific organelles and invasion mechanisms of *Eimeria* species. Parasitology, 147(3): 263-278.
24. Callender M, Jeffers T. 1980. Anticoccidial Combinations Comprising Nicarbazin and the Polyether Antibiotics. Ely Lily and Co. assignee. US Pat.N°4,218,438.
25. Carruthers VB, Tomley FM. 2008. Microneme proteins in apicomplexans. Subcellular Biochemistry, 47: 33–45.
26. Chapman HD. 1978. Studies on the excystation of different species of *Eimeria* in vitro. Zeitschrift Für Parasitenkunde Parasitology Research, 56(2): 115–121.

27. Chapman H. 1980. Studies on the sensitivity of field isolates of *Eimeria maxima* to combinations of anticoccidial drugs. Avian Pathol., 9(1): 67–76.
28. Chapman, HD. 1994a. A review of the biological activity of the anticoccidial drug nicarbazin and its application for the control of coccidiosis in poultry. Poult Sci Rev 5: 231-243.
29. Chapman HD. 1994b. Sensitivity of field isolates of *Eimeria* to monensin following the use of a coccidiosis vaccine in broiler chickens. Poultry Science, 73(3): 476–478.
30. Chapman HD. 1997. Biochemical, genetic and applied aspects of drug resistance in *Eimeria* parasites of the fowl. Avian Pathology: Journal of the W.V.P.A, 26(2): 221–244.
31. Chapman HD. 2009. A landmark contribution to poultry science-Prophylactic control of coccidiosis in poultry. Poultry Science, 88(4):813–815.
32. Chapman HD. 2014. Milestones in avian coccidiosis research: A review. Poultry Science, 93(3): 501-511.
33. Chapman HD, Barta JR, Blake D, Gruber A, Jenkins M, Smith NC, Suo X, Tomley FM. 2013. A selective review of advances in coccidiosis research. Advances in Parasitology, 83:93-171.
34. Chapman HD, Rathinam T. 2022a. Focused review: The role of drug combinations for the control of coccidiosis in commercially reared chickens. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance 18: 32–42.
35. Chapman H, Jeffers T. 2014. Vaccination of chickens against coccidiosis ameliorates drug resistance in comercial poultry production. Int.J. Parasitol.Drugs Drug Resist., 4(3):214–217.
36. Chapman H, Jeffers T. 2015. Restoration of sensitivity to salinomycin in *Eimeria* following 5 flocks of broiler chickens reared in floor-pens using drug programs and vaccination to control coccidiosis. Poultry Sci., 94, 943-946.
37. Ching W. (1976). Inhibition of the respiration of *Eimeria tenella* by quinolone coccidiostats. Biochemical Pharmacology, 25(3):343-349.

38. Choi J, Kim WK. 2020. Dietary Application of Tannins as a Potential Mitigation Strategy for Current Challenges in Poultry Production: A Review. Animals 2020, Vol. 10, Page 2389, 10(12): 2389.
39. Choi J, Tompkins Y, Teng P, Gogal R, Kim W. 2022. Effects of tannic Acid Supplementation on Growth Performance, Oocyst Shedding and Gut Health of in Broilers Infected with *Eimeria maxima*. Animals 2022 12(1378): 1-17
40. Chung L. 2006. The antioxidant properties of garlic compounds: allyl cysteine, alliin, allicin, and allyl disulfide. J. Med.Food, 9: 205-213.
41. Conway DP, Mckenzie EM. 2007. Poultry Coccidiosis, diagnostic and testing procedures. 3rd ed. USA. Blackwell Publishing.p17-47.
42. Cuckler AC, Malanga CM. 1955. Studies on drug resistance in Coccidia. The Journal of Parasitology, 41(3): 302–311.
43. Dalgaard T S, Rebel MJ, Bortoluzzi C, Kogut MH. 2022. Factors modulating the avian immune system. Avian Immunology, 419-435.
44. Dalloul RA, Lillehoj HS. 2006. Poultry coccidiosis: recent advancements in control measures and vaccine development. Expert Review of Vaccines, 5(1): 143–163.
45. Dhaka P, Chantziaras I, Vijay D, Bedi JS, Makovska I, Biebaut E, Dewulf J. 2023. Can Improved Farm Biosecurity Reduce the Need for Antimicrobials in Food Animals? A Scoping Review. Antibiotics, 12(5): 1-22
46. Dubey, J. 2020. Coccidiosis in Livestock, Poultry, Companion Animals, and Humans. 1ª ed. USA: CRCPress.1-36 p.
47. Dubremetz JF, Garcia-Réguet N, Conseil V, Fourmaux MN. 1998. Apical organelles and host-cell invasion by Apicomplexa. International Journal for Parasitology, 28(7):1007-1013.
48. El-Ghareeb W, Kishawy A, Anter R, Gouda A, Abdelaziz W, Alhawas B, Meligy A, Abdel-Raheem S, Ismail H, Ibrahim D. 2023. Novel Antioxidant Insights of Myricetin on the Performance of Broiler Chickens and Alleviating Experimental Infection with *Eimeria* spp.: Crosstalk between Oxidative Stress and Inflammation. Antioxidants 12, 1026: 1-19

49. Ekinci IB, Chłodowska A, Olejnik M. 2023. Ionophore Toxicity in Animals: A Review of Clinical and Molecular Aspects. International Journal of Molecular Sciences, 24(2):1-14.
50. El-Shall NA, Abd El-Hack ME, Albaqami NM, Khafaga AF, Taha AE, Swelum AA, El-Saadony, MT, Salem HM, El-Tahan AM, AbuQamar SF, El-Tarabily KA, Elbestawy AR.2022. Phytochemical control of poultry coccidiosis: a review. Poultry Science, 101(2) 101542:1-23.
51. European Commission. (2008). Report from the Commission to the Council and the European parliament on the use of coccidiostats and histomonostats as feed additives. Commission of the European Communities. [Internet], [27 abril 2024]. Disponible en : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/?uri=CELEX:52008DC0233
52. Diario oficial de la Unión Europea. (2005). Reglamento (CE) No 183/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo. [Internet], [27 abril 2024]. Disponible en: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2005/183/oj
53. Food an Agriculture Organization of the United States (FAO). 2022. Residue Evaluation of certain Veterinary Drugs. FAO JECFA Monographs. In Monograph 28: 91-93
54. FAOSTAT. 2022. Food and Agriculture Organization of the United States Nations. [Internet], [23 marzol 2022). Disponible en: Https://Www.Fao.Org/Faostat/Es/#data/QCL/Visualize.
55. Fatoba AJ. y Adeleke MA.2018. Diagnosis and control of chicken coccidiosis: a recent update. Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology, 42(4): 483-493.
56. Felici M Tugnoli B, Piva A, Grilli E. 2021. In Vitro Assessment of Anticoccidials: Methods and Molecules. Animals: An Open Access Journal from MDPI, 11(7): 1-19
57. Felici M, Tugnoli B, Ghiselli F, Baldo D, Ratti C, Piva A, Grilli E.2023. Investigating the effects of essential oils and pure botanical compounds against *Eimeria tenella* in vitro. Poultry Science, 102(10):1-11

58. Fry M, Williams RB. 1984. Effects of decoquinate and clopidol on electron transport in mitochondria of *Eimeria tenella* (Apicomplexa: Coccidia). Biochemical Pharmacology, 33(2): 229-240.
59. Gordillo FX, Kim DH, Lee SH, Kwon SK, Jha R, Lee KW. 2021. Role of oregano and Citrus species-based essential oil preparation for the control of coccidiosis in broiler chickens. Journal of Animal Science and Biotechnology, 12(1): 1-9.
60. Graat, AM., Ploeger HW, Henken AM, De Vries Reilingh G, Noordhuizen TM, Van Beek, GM. 1996. Effects of initial litter contamination level with *Eimeria acervulina* on population dynamics and production characteristics in broilers. Veterinary Parasitology, 65(3–4): 223-232.
61. Haberkorn A, Stoltefuss J. 1987. Studies on the activity spectrum of toltrazuril, a new anticoccidial agent. Vet Med Rev, 1: 22-32.
62. Hafez MH. 2008. Poultry Coccidiosis: prevention and control approaches. Arch. Fur Geflugelk, 72: 2-7.
63. Hammond DM, Andersen FL, Miner ML. 1963. The occurrence of a second asexual generation in the life cycle of *Eimeria bovis* in calves. Journal of Parasitology, 49: 428-434.
64. Han M, Hu W, Chen T, Guo H, Zhu J, Chen, F. 2022. Anticoccidial activity of natural plants extracts mixture against *Eimeria tenella*: An in vitro and in vivo study. Frontiers in Veterinary Science, 9,1066543:1-14.
65. Harder A, Haberkorn A. 1989. Possible mode of action of toltrazuril: studies on two *Eimeria* species and mammalian and Ascaris suum enzymes. Parasitology Research, 76(1): 8-12.
66. Hayat J, Akodad M, Moumen A, Baghour M, Skalli A, Ezrari S, Belmalha S. 2020. Phytochemical screening, polyphenols, flavonoids and tannin content, antioxidant activities and FTIR characterization of Marrubium vulgare L. from 2 different localities of Northeast of Morocco. Heliyon, 6(11).
67. Hoop R. 1998. Salinomycin toxicity in layer breeders. Veterinary Record, 142(20): 550.

68. Horton-Smith C, Long P, Collier H. 1960. Potentiation of sulfadimidine by 2,4 diamino-6,7-di-isopropylpteridine an other 6,7-disubstituted 2,4-diaminopteridines against *Eimeria* infections of chicks. Br.J. Pharmacol., 15(2): 298-303.
69. Huang HB, Jiang YL, Zhou FY, Shi CW, Yang WT, Wang JZ, Kang YH, Cao X, Wang CF, Yang GL. 2020. A potential vaccine candidate towards chicken coccidiosis mediated by recombinant Lactobacillus plantarum with surface displayed EtMIC2 protein. Experimental Parasitology, 215, 107901.
70. Huang Q, Liu X, Zhao G, Hu T, Wang Y. 2018. Potential and challenges of tannins as an alternative to in-feed antibiotics for farm animal production. Animal Nutrition, 4(2): 137-150.
71. Huczynski A. 2012. Polyether Ionophores-Promising Bioactive Molecules for Cancer Therapy. Bioorg.Med.Chem. Lett, 22: 7002-7010.
72. Iciek M, Kwiecień I, Włodek L. 2009. Biological properties of garlic and garlic-derived organosulfur compounds. Environmental and Molecular Mutagenesis, 50(3): 247-265.
73. Ishaq A, Sani D, Abdullhi S, Jatau I. 2022. In vitro anticoccidial activity of ethanolic leaf extract of citrus Aurantium L. against *E. tenella* oocysts. Sokoto J Vet Sci., 20: 37-43.
74. Jahromi SG. 2019. Extraction Techniques of Phenolic Compounds from Plants. En: Soto-Hernández Marcos, García-Mateos Rosario, Palma-Tenango Mariana eds. Plant Physiological Aspects of Phenolic Compounds. Disponible en: https://www.intechopen.com/chapters/66822
75. James S.1980. Thiamine uptake in isolated schizonts of *Eimeria tenella* and the inhibitory effects of amprolium. Parasitology, 80(2): 313-322.
76. Jeffers TK.1975. Attenuation of *Eimeria tenella* through selection for precociousness. Journal of Parasitology, 61(6): 1083-1090.
77. Johnson J, Reid WM. 1970. Anticoccidial drugs: lesion scoring techniques in battery and floor-pen experiments with chickens. Experimental Parasitology, 28(1): 30-36.

78. Joyner L, Norton C. 1978. The activity of methyl benzoquate and clopidol against *Eimeria maxima*; synergy and drug resistence. Parasitology, 76(3): 369-377.
79. Joyner LP, Long, PL. 1974. The specific characters of the *Eimeria*, with special reference to the Coccidia of the fowl. Avian Pathology, 3(3): 145-157.
80. Kadykalo S, Roberts T, Thompson M, Wilson J, Lang M, Espeisse O. 2018. The value of anticoccidials for sustainable global poultry production. International Journal of Antimicrobial Agents, 51(3): 304-310.
81. Kandeel M, Morsy MA, Abd El-Lateef HM, Marzok M, El-Beltagi HS, Al Khodair, KM, Albokhadaim I, Venugopala KN, Al-Rasheed M, Ismail MM. 2023. A century of "anticoccidial drugs": bibliometric analysis. Frontiers in Veterinary Science, 10, 1157683: 1-10.
82. Karavolias T, Salois M, Watkins K. 2018. Raised without antibiotics: impact on animal welfare and implications for food policy. Translational Animal Science, 2: 337-348.
83. Kart A, Bilgili A. 2008. Ionophore Antibiotics: Toxicity, Mode of Action and Neurotoxic Aspects of Carboxylic Ionophores. J. Animal.Vet.Adv., 748–751.
84. Kasem S, Helal I, Mira N, Amer S. 2019. Evaluating the in vitro efficiency of rosmarinus officinalis extracts formalin and sodium hypochlorite os sporulation of E. tenella oocysts. Jokull J., 69: 36-54.
85. Kaushalendra K, Ravi Ranjan K, Sanjay K, Nirala R, Savita K, Sahu S. 2022. Significance of tannins as an alternative to antibiotic growth promoters in poultry production. The Pharma Innovation Journal, 11: 1435-1440.
86. Keshavarz K, McDougald L. 1981. Influence of anticoccidial drugs on losses of broiler chickens from heat stress and coccidiosis. Poultry Sciences, 60(11): 2423-2428.
87. Khatlab A, Del Vesco A, De Oliveira A, Fernandes R, Gasparino E. 2019. Dietary supplementation with free methionine or methionine dipeptide mitigates intestinal oxidative stress induced by *Eimeria* spp. challenge in broiler chickes. J Anim Sci Biotechnol., 10: 1-17.

88. Kim WH, Chaudhari AA, Lillehoj HS. 2019. Involvement of T Cell Immunity in Avian Coccidiosis. Frontiers in Immunology, 10(Artículo 2732):1-8
89. Kraieski AL, Salles BC., Muniz EC., Nascimento VJ, Lima AJ, Santos IL, Madeira BN. (2021). Sensitivity of field isolates of *Eimeria acervulina* and *E. maxima* from three regions in Brazil to eight anticoccidial drugs. Poultry Science, 100(8): 1-9.
90. Kumar S, Abedin MM, Singh AK, Das S. 2020. Role of Phenolic Compounds in Plant-Defensive Mechanisms. Plant Phenolics in Sustainable Agriculture: Volume 1, 1: 517-532.
91. Lal K, Bromley E, Oakes R, Prieto JH, Sanderson SJ, Kurian D, Hunt L, Yates J R, Wastling JM, Sinden RE, Tomley FM. 2009. Proteomic comparison of four *Eimeria tenella* life cycle stages: unsporulated oocyst, sporulated oocyst, sporozoite and second- generation merozoite. Proteomics, 9(19): 4566-4576.
92. Lebkowska BI, Kowalski CJ. 2010. Sulfachlorpyrazine residues depletion in turkey edible tissues. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 33(4): 389-395.
93. Lee DL, Millard BJ. 1971. The structure and development of the macrogamete and oocyst of *Eimeria acervulina*. Parasitology, 62(1): 31-34.
94. Lee EH. 1987. Vaccination against coccidiosis in commercial roaster chickens. Canadian Veterinary Journal, 28(7): 434-436.
95. Lee Y, LuM, Lillehoj HS. 2022. Coccidiosis: Recent Progress in Host Immunity and Alternatives to Antibiotic Strategies. Vaccines, 10(2):1-25
96. Lillehoj H. 1988. Influence of inoculation dose, inoculation schedule, chicken age, and host genetics on disease susceptibility and development of resistence to *Eimeria tenella* infection. Avian Diseases, 32: 437-444.
97. Lillehoj HS, Lillehoj EP. 2000. Avian coccidiosis. A review of acquired intestinal immunity and vaccination strategies. Avian Diseases, 44(2):408-425.
98. Lillehoj HS, Trout JM. 1996. Avian gut-associated lymphoid tissues and intestinal immune responses to *Eimeria* parasites. Clinical Microbiology Reviews, 9(3): 349-360.

99. Lim JG, Park HM, Yoon KS. 2020. Analysis of saponin composition and comparison of the antioxidant activity of various parts of the quinoa plant (Chenopodium quinoa Willd.). Food Science & Nutrition, 8(1): 694-702.
100. Liu CM, Evans R, Fern L, Theron H, Jenkins E, Liu M, Palleroni NJ, Barbara LP, Sello LH, Stempel A, Tabenkin B, Westley JW, Philip AM. 1976. Studies on a new polyether antibiotic, Ro 21-6150. The Journal of Antibiotics, 29(1): 21-28.
101. Liu S. Wang L, Zheng H, Xu Z, Roellig DM, Li N, Frace MA, Tang K, Arrowood MJ, Moss DM, Zhang L, Feng Y, XiaoL. 2016. Comparative genomics reveals Cyclospora cayetanensis possesses coccidia-like metabolism and invasion components but unique surface antigens. BMC Genomics, 17(1): 1-17
102. López S, Chaparro JJ, Gómez LM. 2020a. Overview of Poultry *Eimeria* Life Cycle and Host-Parasite Interactions. Frontiers in Veterinary Science 7: 1-8
103. López S, Silva MR, Chaparro JJ, Velásquez ZD, Taubert A, Hermosilla C. 2020b. Optimized excystation protocol for ruminant *Eimeria bovis*- and *Eimeria* arloingi-sporulated oocysts and first 3D holotomographic microscopy analysis of differing sporozoite egress. Parasitology International, 76, 102068.
104. Lozano J, Anaya A, Rinaldi L, Cringoli G, Gomes L, Oliveira M, Paz-Silva A, Rebelo MT, Madeira De Carvalho L. 2021. Diagnosis of coccidiosis by *Eimeria* spp. in free-range chickens using Mini-FLOTAC and McMaster techniques-preliminary results. Sci Parasitol, 22(1): 13-18.
105. Madej J, Mazurkiewicz M, Kuryszko J, Gawel A. 1993. Histological and Ultrastructural Examination of Muscles in Broilers Administered Tiamulin Together with Ionophoric Anticoccidial. Arch.Vet.Pol 33: 5-17.
106. Mares MM, Al-Quraishy S, Abdel-Gaber R, Murshed M. 2023. Morphological and Molecular Characterization of *Eimeria* spp. Infecting Domestic Poultry Gallus in Riyadh City, Saudi Arabia. Microorganisms, 11(3):1-11.

107. Maron MI, Magle CT, Czesny B, Turturice BA, Huang R, Zheng W, Vaidya AB, Williamson KC. 2016. Maduramicin Rapidly Eliminates Malaria Parasites and Potentiates the Gametocytocidal Activity of the Pyrazoleamide PA21A050. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 60(3): 1492-1499
108. Martins R, Silva L, Pereira A, Esteves A, Duarte S, Pena A. 2022. Coccidiostats and Poultry: A Comprehensive Review and Current Legislation. Foods 11(18): 1-20.
109. Mathis GF, Newman LJ, Fitz-Coy S, Lumpkins B, Charette R, Fuller L. 2018. Comparison of breeder/layer coccidiosis vaccines: Part 1 -precocity and pathogenicity. Journal of Applied Poultry Research, 27(1): 33–37.
110. McDonald V, Ballingall S. 1983. Further investigation of the pathogenicity, immunogenicity and stability of precocious *Eimeria acervulina*. Parasitology, 86 (Pt 3) (3): 361-369.
111. McDonald V, Shirley MW. 1987. The endogenous development of virulent strains and attenuated precocious lines of *Eimeria tenella* and *E. necatrix*. Journal of Parasitology, 73(5): 993-997.
112. Mcdougald LR. 1998. Intestinal protozoa important to poultry. Poultry Science, 77(8): 1156-1158.
113. Mehlhorn H, Ortmann-Falkenstein G, Haberkorn A. 1984. The effects of sym. Triazinones on developmental stages of *Eimeria tenella*, E. maxima and E. acervulina: a light and electron microscopical study. Zeitschrift Fur Parasitenkunde 70(2):173-182.
114. Mesa C, Navarro JL, López S, Chaparro JJ, Gómez LM.2021. Chicken Coccidiosis: From the Parasite Lifecycle to Control of the Disease. Frontiers in Veterinary Science 21:8:787653
115. Mollenhauer HH, James D, Rowe LD. 1990. Alteration of intracellular traffic by monensin; mechanism, specificity and relationship to toxicity. Biochimica et Biophysica Acta, 1031(2): 225-246.

116. Morris GM, Gasser RB.2006. Biotechnological advances in the diagnosis of avian coccidiosis and the analysis of genetic variation in *Eimeria*. Biotechnology Advances, 24(6): 590-603.
117. Murshed M, Al-Quraishy S, Qasem MA. 2022. In vitro: Anti-coccidial activity of Calotropis procera leaf extract on *Eimeria papillata* oocysts sporulation and sporozoite. Open Chemistry, 20(1): 1057–1064.
118. Muthamiselvan T, Kuo T, Wu Y, Yang W. 2016. Herbal Remedies for Coccidiosis Control: A review of Plants, Compounds, and Anticoccidial Actions.Evidence-Based Complementary and Alternative Molecular. Review Article 2657981: 1-19
119. Nawarathne SR, Yu M, Heo JM. 2021. Poultry Coccidiosis-A Concurrent Overview on Etiology, Diagnostic Practices, and Preventive Measures. Korean Journal of Poultry Science, 48(4): 297-318.
120. Nguyen L, Farcas A, Socaci S, Tofana M, Diaconeasa Z, POP O. 2020. An overview of saponins-a bioactive group. Bull UASVM Food Sci Technol, 77: 25-36.
121. Noack S, Chapman HD, Selzer PM. 2019. Anticoccidial drugs of the livestock industry. Parasitology Research, 118(7): 2009-2026.
122. Oehme F, Pickrell J. 1999. An analysis of the chronic oral toxicity of polyether ionophore antibiotics in animals. Vet Hum Toxicol, 41(4): 251-257.
123. Oswald WH, Ojeda MA, Pobanz RJ, Koby KA, Buchanan AJ, Del Rosso J, Guzman MA, Martin, TJ. 2021. Identification of a New Family of Prenylated Volatile Sulfur Compounds in Cannabis Revealed by Comprehensive Two-Dimensional Gas Chromatography. ACS Omega, 6(47):31667-31676.
124. Peek H. 2010. Resistence to Anticoccidial Drugs: Alternative Strategies to Control Coccidiosis in Broilers. In Doctoral dissertation. Países Bajos: University Utrecht. 25p
125. Peek HW, Landman JM. 2006. Higher incidence of *Eimeria* spp. field isolates sensitive for diclazuril and monensin associated with the use of live coccidiosis vaccination with paracox-5 in broiler farms. Avian Diseases, 50(3): 434-439.

126. Peek HW, Landman WJ. 2011. Coccidiosis in poultry: anticoccidial products, vaccines and other prevention strategies. The Veterinary Quarterly, 31(3):143-161.

127. Pender CM, Kim S, Potter TD, Ritzi MM, Young M, Dalloul RA. 2016. Effects of in ovo supplementation of probiotics on performance and immunocompetence of broiler chicks to an *Eimeria* challenge. Beneficial Microbes, 7(5): 699-705.

128. Perin G, Baldissera MD, Fernandes M, Barreta M, Casagrande RA, Griss, LG, Fortuoso BF, Volpato A, Stefani LM, Boiago MM, De Cristo TG, Santiani F, Da Silva AS. 2019. Effects of tannin-containing diets on performance, gut disease control and health in broiler chicks. Animal Production Science, 59(10): 1847-1857.

129. Randima S, Yu M, Min J. 2021. Poultry Coccidiosis-A Concurrent Overview on Etiology, Diagnostic Practices, and Preventive Measures. J.Poult.Sci., 48(4): 297-318.

130. Reid AJ, Blake DP, Ansari HR, Billington K, Browne HP, Bryant J, Dunn M, Hung SS, Kawahara, F, Miranda-Saavedra D, Malas TB, Mourier T, Naghra H, Nair M, Otto TD, Rawlings ND, Rivailler, P, Sanchez-Flores A, Sanders M, Pain A.2014. Genomic analysis of the causative agents of coccidiosis in domestic chickens. Genome Research, 24(10): 1676- 1685

131. Ricketts AP, Glazer EA, Migaki TT, Olson JA. 1992. Anticoccidial efficacy of semduramicin in battery studies with laboratory isolates of coccidia. Poultry Science, 71(1): 98-103.

132. Riviere J, Papich M. 2018. Veterinary Pharmacology y Therapeutics. 10th ed. Wiley Blackwell. 1128-1159 p.

133. Rodríguez I, Honorio C, León Z, Alarcón W. 2019. Efecto de un anticoccidial natural a base de saponinas de Yucca schidigera y Trigonella foenum-graecum sobre el control de coccidiosis en pollos de carne. Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú, 30(3): 1196–1206.

134. Rogers EF. 1962. Thiamine antagonists. Annals of the New York Academy of Sciences, 98(2): 412–429.
135. Rose ME, Lawn AM, Millard BJ. 1984. The effect of immunity on the early events in the life-cycle of *Eimeria tenella* in the caecal mucosa of the chicken. Parasitology, 88(2): 199-210.
136. Rosenthal F, Koch F, Spolders M, Pieper R. 2021. [Accidental feeding of the coccidiostat nicarbazin in layer breeder flocks - A case report]. Tierarztliche Praxis. Ausgabe G, Grosstiere/Nutztiere, 49(1): 51-58.
137. Rybicki MJ. 2020. Coccidiostats in treating coccidiosis. Zywnosc. Nauka. Technologia. Jakosc/Food. Science Technology. Quality, 27(4): 127-137.
138. Rychen G, Aquilina G, Azimonti G, Bampidis V, Bastos M. de L., Bories G, Chesson A, Cocconcelli PS, Flachowsky G, Kolar B, Kouba M, López-Alonso M, López Puente S, Mantovani A, Mayo B, Ramos F, Saarela M, Villa RE, Wallace RJ, Gropp J. 2018. Safety and efficacy of COXAM® (amprolium hydrochloride) for chickens for fattening and chickens reared for laying. EFSA Journal. European Food Safety Authority, 16(7): 1-28
139. Ryley J. 1975. Lerbek, a synergistic mixture of methyl benzoquate and clopidol for the prevention of chicken coccidiosis. Parasitology, 70:377–384.
140. Ryley JF, Betts MJ. 1973. Chemotherapy of chicken coccidiosis. Advances in Pharmacology and Chemotherapy, 11(C): 221-293.
141. Saeed Z, Alkheraije KA. 2023. Botanicals: A promising approach for controlling cecal coccidiosis in poultry. Frontiers in Veterinary Science, 10.
142. Salas MA. 2022. Comparación del rendimiento productivo de pollos de engorde suplementados con los anticoccidiales Clopidol y Maduramicina. Tesis de Médico Veterinario Lima: Univ.Nac.Mayor de San Marcos.
143. Sánchez C, Castañeda JA, Trejo L, Mendoza GD, Gloria A. 2019. Evaluation of a Feed Plant Additive for Coccidiosis Control in Broilers Herbals for Coccidiosis Control. Brazilian Journal of Poultry Science, 21(1):1-6

144. Sander VA, Corigliano MG, Clemente M. 2019. Promising plant-derived adjuvants in the development of coccidial vaccines. Frontiers in Veterinary Science, 6(Artículo 20): 1-15
145. Scholtyseck E, Mehlhorn H, Hammond DM. 1972. Electron microscope studies of microgametogenesis in Coccidia and related groups. Zeitschrift Fur Parasitenkunde, 38(2): 95-131.
146. Scicutella F, Mannelli F, Daghio M, Viti C, Buccioni A. 2021. Polyphenols and Organic Acids as Alternatives to Antimicrobials in Poultry Rearing: A Review. Antibiotics (Basel, Switzerland), 10(8).
147. SENASA. 2016. Resolución Directoral 0088-2016- MIDAGRI-SENASA-DIAIA. Disponible: https://www.senasa.gob.pe/senasa/descargasarchivos/2014/11/R.D.-088-2016.pdf
148. Sistema Integrado de Gestión de Insumos Agropecuarios (SIGIA)-Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA).2024. Lima. [Internet], [31 marzo 2024], [14 febrero 2024]. Disponible en: https://servicios.senasa.gob.pe/SIGIAWeb/ip_productoprincipal.html
149. Shetshak MA, Jatau ID, Suleiman MM, Ameh MP, Gabriel A, Akefe IO. 2021. In Vitro Anticoccidial Activities of the Extract and Fractions of Garcinia kola (Heckel h.) Against *Eimeria tenella* Oocyst. Recent Patents on Biotechnology, 15(1), 76-84.
150. Shirley MW, Bedrník P. 1997. Live attenuated vaccines against avian coccidiosis: Success with precocious and egg-adapted lines of *Eimeria*. Parasitology Today (Personal Ed.), 13(12): 481-484.
151. Shirley MW, Smith AL, Tomley FM. 2005. The biology of avian *Eimeria* with an emphasis on their control by vaccination. Advances in Parasitology, 60: 285-330.
152. Sidiropoulou E, Skoufos I, Marugan V, Giannenas I, Bonos E, Aguiar K, Lazari D, Tzora A. 2020. In vitro Anticoccidial Study of Oregano and Garlic Essential Oils and Effects on Growth Performance, Fecal Oocyst Output, and

Intestinal Microbiota in vivo. Frontiers In Veterinary Science, 7 (Article 420):1-11

153. Sokale AO, Zhai W, Pote LM, Williams CJ, Peebles ED. 2017. Effects of coccidiosis vaccination administered by in ovo injection on the hatchability and hatching chick quality of broilers, Poultry Science, 96(3): 541-547.
154. Soutter F, Werling D, Tomley FM, Blake DP. 2020. Poultry Coccidiosis: Design and Interpretation of Vaccine Studies. Frontiers in Veterinary Science, 7(Artículo 101): 1-12
155. Sumano H, Gutiérrez L. 2010. Farmacología clínica en aves comerciales. 4ta ed. Mc Graw Hill.458-462 p.
156. Sun H, Su X, Fu Y, Hao L, Zhou W, Zhou Z, Huang J, Wang Y, Shi T. 2023. Pathogenicity and drug resistance of the *Eimeria tenella* isolate from Yiwu, Zhejiang province, eastern China. Poultry Science, 102(8), 102845.
157. Swayne D, Boulianne M, Logue C, McDougald L, Nair V, Suarez D. 2020. Diseases of poultry. 14th ed. Wiley Blackwell. 1193 p.
158. Tabarés E, Ferguson D, Clark J, Soon PE, Wan KL, Tomley F. 2004. *Eimeria tenella* sporozoites and merozoites differentially express glycosylphosphatidylinositol-anchored variant surface proteins. Molecular and Biochemical Parasitology, 135(1): 123-132.
159. Tachado SD, Mazhari-Tabrizi R, Schofield L. 1999. Specificity in signal transduction among glycosylphosphatidylinositols of Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei, Trypanosoma cruzi and Leishmania spp. Parasite Immunology, 21(12): 609-617.
160. Tellez G, Shivaramaiah S, Barta J, Hernandez-Velasco X, Hargis B. 2014. Coccidiosis: recent advancements in the immunobiology of *Eimeria* species, preventive measures, and the importance of vaccination as a control tool against these Apicomplexan parasites. Veterinary Medicine 5: 23-34
161. Tewari AK, Maharana BR. 2011. Control of poultry coccidiosis: Changing trends. Journal of Parasitic Diseases, 35(1): 10-17.

162. Tierney J, Mulcahy G. 2003. Comparative development of *Eimeria tenella* (Apicomplexa) in host cells in vitro. Parasitology Research, 90(4): 301-304.
163. Tonkinson L, Callender M. 1987. Anticoccidial efficacy of various ratios of narasin and nicarbazin. Poultry Sci., 66 (Suppl. 1) 187.
164. Tungmunnithum D, Thongboonyou A, Pholboon A, Yangsabai A.2018. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. Medicines (Basel, Switzerland), 5(3): 93.
165. Tyler JS, Boothroyd JC. 2011. The C-Terminus of Toxoplasma RON2 Provides the Crucial Link between AMA1 and the Host-Associated Invasion Complex. PLoS Pathogens, 7(2): 1-12
166. Tynan EJ, Nelson TH, Davies RA, Wernau WC. 1992. The production of semduramicin by direct fermentation. The Journal of Antibiotics, 45(5): 813-815.
167. Udo E, Abba A. 2018. Comparative Study of In-Vitro Anti-Coccidial Efficacy of Allium Sativum and Carica Papaya. Journal of Zoological Research, 2: 10-14.
168. USAHA. 2024. Report of the USAHA Committee on poultry and other avian species [Internet], [23 marzo 2024]. Disponible en: Https://Www.Usaha.Org/Transmissible-Diseases-of-Poultry-Avian-Species.
169. US Food and Drug Administration (USFDA). 2024. Food additive status list. [Internet], [18 marzo 2024]. Disponible: https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/food-additive-status-list
170. Usman JG, Gadzama UN, Kwaghe AV, Madziga HA. 2011. Anticoccidial Resistence in Poultry: A review. New York Science Journal, 4 (8): 102–109.
171. Venkatas J, Adeleke MA. 2019. Emerging threat of *Eimeria* operational taxonomic units (OTUs) on poultry production. Parasitology, 146(13): 1615-1619.
172. Vereecken M, Dehaeck B, Berge AC, Marien M, Geerinckx M, De Gussem K. 2020. Synergistic effect of a combination of nicarbazin and monensin

against coccidiosis in the chicken caused by *Eimeria* spp. Avian Pathology: Journal of the W.V.P.A, 49(4): 389-393.

173. Vereecken M, Dehaeck B, Rathinam T, Schelstraete W, De Gussem K, Chapman HD. 2021. Restoration of the sensitivity of *Eimeria acervulina* to anticoccidial drugs in the chicken following use of a live coccidiosis vaccine. Veterinary Parasitology, 292, 109416.
174. Verheyen A, Maes L, Coussement 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, 75(8): 604-610.
175. Versini A, Saier L, Sindikubwabo F, Muller S, Cañeque T, Rodriguez R. 2018. Chemical Biology of Salinomycin. Tetrahedron, 74(39): 5585-5614.
176. Waldenstedt L, Elwinger K, Lundén A, Thebo P, Uggla A.2001. Sporulation of *Eimeria maxima* oocysts in litter with different moisture contents. Poultry Science, 80(10): 1412-1415.
177. Wang C. 1978. Biochemical and nutritional aspects of coccidia. Avian Coccidiosis, 135-184.
178. Wang C. 1975. Studies of the mitochondria from *Eimeria tenella* and inhibition of the electron transport by quinolone coccidiostats. Biochimica et Biophysica Acta, 396(2): 210-219.
179. Wang G, Tu P, Chen X, Guo Y, Jiang S. 2012. Effect of three polyether ionophores on pharmacokinetics of florfenicol in male broilers. J.Vet.Pharmacol.Therap. 36:494-501.
180. Waqas M. 2018. Evaluation of Anti-Coccidial Activity of Different Extraction Products of Allium sativum (Garlic) in Broilers. Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society.
181. Willcox ML, Bodeker G. 2004.Traditional herbal medicines for malaria. British Medical Journal, 329(7475):1156-1159
182. William, R. 2002. Fifty years of anticoccidial vaccines for poultry (1952-2002). Avian Diseases, 46: 775-802.

183. Williams RB. 1998. Epidemiological aspects of the use of live anticoccidial vaccines for chickens. International Journal for Parasitology, 28(7): 1089-1098.
184. Williams RB.2002. Anticoccidial vaccines for broiler chickens: pathways to success. Avian Pathology: Journal of the W.V.P.A, 31(4): 317–353.
185. Williams RB. 2005. Intercurrent coccidiosis and necrotic enteritis of chickens: rational, integrated disease management by maintenance of gut integrity. Avian Pathology, 34(3): 159-180.
186. Wondimu A, Mesfin E, Bayu Y. 2019. Prevalence of Poultry Coccidiosis and Associated Risk Factors in Intensive Farming System of Gondar Town, Ethiopia. Veterinary Medicine International, 2019: 1-6
187. Wong DT, Horng JS, Wilkinson JR. 1972. Robenzidene, an inhibitor of oxidative phosphorylation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 46(2): 621-627.
188. Yu M, Heo JM. 2021. A comprehensive overview of coccidiosis in chicken. Animal Industry and Technology, 8(2): 53-63.
189. Yun CH, Lillehoj HS, Lillehoj EP. 2000. Intestinal immune responses to coccidiosis. Developmental and Comparative Immunology, 24(2–3): 303-324.
190. Zaheer T, Abbas RZ, Imran M, Abbas A, Butt A, Aslam S, Ahmad J. 2022. Vaccines against chicken coccidiosis with particular reference to previous decade: progress, challenges, and opportunities. Parasitology Research, 121(10), 2749.
191. Zavala CD, Icochea ED, Cribillero NC, Molina DM. 2018. La combinación salinomicina/nicarbazina como anticoccidial en pollos de engorde. Revista de Investigaciones Veterinarias Del Perú, 29(3): 942-949.
192. Zhou B, Wang H. Wang X, Zhang L, Zhang K, Xue, F. 2010. *Eimeria tenella*: effects of diclazuril treatment on microneme genes expression in second-generation merozoites and pathological changes of caeca in parasitized chickens. Experimental Parasitology, 125(3): 264-270.

193. Ziam H, Abbas A, Abbas R, Raza M, Hussain K, Younis E, Randwan I, Selim A. 2020. Avian Coccidiosis: Recent Advances in Alternative Control Strategies and Vaccine Development. Agrobiol.Rec., 1: 11-25.

VII. ANEXOS

Lista de productos indicados para coccidiosis aviar registrados en SENASA-Perú

Compuesto(s)	Nombre comercial	Clasificación	Titular del producto
Amprolio	AMPROLINE 400 MG/ML	Anticoccidial	SUMINISTROS AVICOLAS S.A.C.
	COCCIDROG	Anticoccidial	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
Clopidol	CLOPIBATT 25	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.
	CLOPIVET 25	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	COCCIMAX - 25	Antiparasitario interno	QUIMTIA S.A.
	CORPIDOL 25	Anticoccidial	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS SAC
	COYDEN NF	Anticoccidial	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
	PROPIDOL 25	Anticoccidial	MONTANA S. A.
Decoquinato	DECCOX 6%	Antiparasitario interno	ZOETIS S.R.L.
	DECCOXIVET G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	DECOQUINATE 6% POWDER	Anticoccidial	NEXXT S.A.C.
Diclazuril	COCCIGAN D SOLUCION ORAL	Antiparasitario interno	ROMEV S.A.C.
	COXIRIL 0.5%	Anticoccidial	VETERQUIMICA PERU S.A.C.

	COXISOL D	Anticoccidial	PHARTEC S.A.C.
	COXIZURIL	Antriprotozoario	LABORATORIO ASVET S.R.L
	DICLACOR	Anticoccidial	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS SAC
	DICLADROG	Anticoccidial	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
	DICLADROG P	Anticoccidial	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
	DICLAMAX	Antiparasitario interno	QUIMTIA S.A.
	DICLAVET	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	DICLAVET 50 G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	DICLAZIL	Antiparasitario interno	ILENDER PERU S A
	PROZURIL 5	Antiparasitario interno	MONTANA S. A.
	VETRIBAC D	Anticoccidial	PHARTEC S.A.C.
	VETRIBAC D SOLUCIÓN	Anticoccidial	PHARTEC S.A.C.
Halofuginona	HALOCOX PX	Anticoccidial	AGROVET MARKET S.A
Maduramicina	APSACOX MADURAMICIN 1%	Anticoccidial	APSA ANDINA SAC
	COCCIL	Anticoccidial	ILENDER PERU S A
	COCCIL 50	Antibiótico	ILENDER PERU S.A
	MADIMPEX	Anticoccidial	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
	MADURABATT	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.

	CYGRO 1%	Antiparasitario interno y externo	ZOETIS S.R.L.
	MADURACOR	Anticoccidial	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS SAC
	MADURAMAX	Anticoccidial	QUIMTIA S.A.
	MADURAMYCIN AMMONIUM 1% GRANULAR	Anticoccidial	NEXXT S.A.C.
	MADURAPRO	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	MADURAVET G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	MADURAVET 50 G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	YUMAMYCIN 1%	Anticoccidial	GLOBALVET S.A.C.
Monensina	AVENSIN GRANULAR 40	Antibacteriano	PBAH PERUANA S.A.C.
	COBIMAX 40	Anticoccidial	QUIMTIA S.A.
	COCCILIBER 20%	Anticoccidial	DISTRIBUCIONES VETERINARIAS LA TORRE S.A.C.
	COXIDIN 200 MICROGANULATE	Anticoccidial	GLOBALVET S.A.C.
	COXIFARM M40	Anticoccidial	ADISENS S.A.C.
	COCCI MONEN-G	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	ELANCOBAN 200	Anticoccidial	J. ORBE ASESORES SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - J. ORBE ASESORES S.A.C.
	MONECYL	Anticoccidial	PREMEZCLAS LATINOAMERICANAS S.A.
	MONENBATT 40	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.

	MONENCIL 20%	Anticoccidial	ILENDER PERU S A
	MONENCIL 40%	Anticoccidial	ILENDER PERU S A
	MONENSINA SODICA 20% GRANULAR	Anticoccidial	NEXXT S.A.C.
	MONENSIVET 200 G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	MONENSIVET 400 G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	RUMENSIN 200	Anticoccidial	J. ORBE ASESORES SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - J. ORBE ASESORES S.A.C.
	MONSIGRAN G200	Antiparasitario interno	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
	MONSIGRAN G400	Antiparasitario interno	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
Narasina	MONTEBAN 100	Anticoccidial	J. ORBE ASESORES SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - J. ORBE ASESORES S.A.C.
Nicarbazina	COCCI NICAR-G	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	COXIFARM NC	Anticoccidial	ADISENS S.A.C.
	NICARBACOR	Antiparasitario interno	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS SAC
	NICARBAMAX 25	Antiparasitario interno	QUIMTIA S.A.
	NICARBAMAX 50	Anticoccidial	QUIMTIA S.A.
	NICARBAT 25	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.
	NICARBAZIL	Antiparasitario interno	ILENDER PERU S A
	NICARBAZIN 250	Antiparasitario interno	ILENDER PERU S A

	NICARBAZIN 400	Antiparasitario interno	ILENDER PERU S A
	NICARBAZINE 25% GRANULAR	Anticoccidial	NEXXT S.A.C.
	NICARMIX 25	Anticoccidial	PBAH PERUANA S.A.C.
	NICARVET 25	Antiparasitario interno	AGROVET S.A.
	NICARVET 250 G	Anticoccidial	AGROVET SOCIEDAD ANONIMA
	NICARVET 500 G	Antiparasitario interno	AGROVET S.A.
	PROCOX 25	Antiparasitario interno	MONTANA S. A.
Semduramicina	AVIAX PREMEZCLA AL 5% / PREMIX	Anticoccidial	PBAH PERUANA S.A.C.
Salinomicina	COXIFARM S	Anticoccidial	ADISENS S.A.C.
	COXISTAC 12% GRANULAR	Anticoccidial	PBAH PERUANA S.A.C.
	PP SALINOMIX 12	Antibiótico	PRO-PREMIX NUTRICION S.R.L.
	SACOX 120 MICROGRANULATE	Anticoccidial	GLOBALVET S.A.C.
	SALIGRAN G 120	Antiparasitario interno y externo	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
	SALINACOX MG	Antiparasitario interno	ILENDER PERU S A
	SALINACOX 240	Antibiótico	ILENDER PERU S.A
	SALINOBATT 12	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.

	SALINOCOR 12	Anticoccidial	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS SAC
	SALINOCOR 6	Anticoccidial	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS SAC
	SALINOFLAB PREMIX 12%	Antibacteriano	FUTURE LAB S.A.C.
	SALINOMYCIN 12% GRANULAR	Antiparasitario interno	NEXXT S.A.C.
	SALINOPHARM 120	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	PRODUMAX 12	Anticoccidial	QUIMTIA S.A.
	PRODUMAX 24	Anticoccidial	QUIMTIA S.A.
	SALINOPRO 12	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	SALINOSENS 12	Antibacteriano	ADISENS S.A.C.
	SALINOVET 120 G	Antiparasitario interno	AGROVET S.A.
	SALINOVET 240 G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	SALINOVIC 12	Anticoccidial	SUMINISTROS AVICOLAS S.A.C.
	SALINOX	Anticoccidial	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS S.A.C.
	SALIX 12 FG	Anticoccidial	ADISENS S.A.C.
	SALOCIN 12%	Anticoccidial	GLOBALVET S.A.C.
Robenidina	APSACOX ROB	Antiparasitario interno	APSA ANDINA SAC
	CYCOSTAT 66 G	Anticoccidial	ZOETIS S.R.L.
	ROBEDILEN	Antiparasitario interno	ILENDER PERU S A

	ROBENIBATT	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.
	ROBENIPRO	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	ROBENIVET 66	Antiparasitario interno	AGROVET S.A.
	ROBIMAX	Antiparasitario interno	QUIMTIA S.A.
	ROBIMAX 33	Anticoccidial	QUIMTIA S.A.
	ROBIMPEX 66	Antiparasitario interno	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
Sulfaquinoxalina	SULFA - Q BIO AVIPLEX GOLD	Antibacteriano	BIO AVIPLEX S.A.C.
	SULFKOX ORAL	Antibacteriano	LABORATORIO ASVET S.R.L
Toltrazuril	ANTICOX 5%	Anticoccidial	LABORATORIOS DE PRODUCTOS VETERINARIOS S.A.C.
	BAYCOX 2.5%	Antiparasitario interno	J. ORBE ASESORES SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - J. ORBE ASESORES S.A.C.
	COXANOVA	Anticoccidial	QUIMTIA S.A.
	COXURIL T 50 OS	Antiparasitario interno	AGROVET MARKET S.A
	LABAZURIL	Antiparasitario interno	LABORATORIO QUIMICO VETERINARIO LABET S.A.C. - LABET S.A.C.
	TOLPROX	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	TOLTRACOX 2.5%	Anticoccidial	PERUVIAN PHARMACEUTICAL S.A.C.
	TOLTRAZYL ORAL	Antibacteriano	PREMEZCLAS LATINOAMERICANAS S.A.

Roxarsone	COCCI AID 50	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	3 NITROCOR 50	Anticoccidial	CORPORACION DE INVERSIONES Y SERVICIOS S.A.C.
	NITROVET 50	Antiparasitario interno	AGROVET S.A.
Zoalene	UNIBAN	Anticoccidial	MONTANA S. A.
Amprolio, sulfaquinoxalina	COCCIDROG S	Anticoccidial	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
Amprolio, Vitamina K3, Sulfaquinoxalina	SULFANOX	Antibiótico-Antiprotozoario	LABORATORIO QUIMICO VETERINARIO LABET S.A.C. - LABET S.A.C.
Clopidol, etopabato	COCCISAN	Antiparasitario interno y externo	VETERQUIMICA PERU S.A.C.
Clopidol, metilbenzoquato	LERBEK	Anticoccidial	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
Diclazuril, salinomicina	COXIFARM PLUS	Anticoccidial	ADISENS S.A.C.
	SALICLAZIL	Anticoccidial	ILENDER PERU S A
Maduramicina, nicarbazina	APSACOX PLUS	Anticoccidial	APSA ANDINA SAC
	COCCIBATT NM	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.
	COCCIVET M-N G	Anticoccidial	AGROVET S.A.
	GROMAX	Anticoccidial	ZOETIS S.R.L.
	MNGROW	Antiparasitario interno	INVERSIONES VETERINARIAS S.A.
	NICOCCIL	Anticoccidial	ILENDER PERU S A
	PROCOX MAD 8.75	Anticoccidial	MONTANA S. A.
	COCCIVET M N 80 G	Anticoccidial	AGROVET S.A.

Monensina, nicarbazina	MONENSIN SODIUM 8% + NICARBAZINE 8% PREMIX	Anticoccidial	NEXXT S.A.C.
	MONIMAX	Anticoccidial	GLOBALVET S.A.C.
Nicarbazina, narasina	MAXIBAN	Anticoccidial	J. ORBE ASESORES SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - J. ORBE ASESORES S.A.C.
Nicarbazina, semduramicina	AVIAX PLUS	Anticoccidial	PBAH PERUANA S.A.C.
Nicarbazina, salinomicina	AVINOVA	Anticoccidial	PREMEZCLAS LATINOAMERICANAS S.A.
	COCCIBATT NS	Anticoccidial	BATTILANA NUTRICION S.A.C.
	COCCIVET S N 80 G	Antiparasitario interno	AGROVET S.A.
	NICARBAZINE 10% + SALINOMYCIN 10% PREMIX	Anticoccidial	NEXXT S.A.C.
	SALINOCARB	Anticoccidial	ILENDER PERU S A
Sulfaquinoxalina, vitamina k3	BIO AVIPLEX FARM SULFA Q	Antibacteriano	BIO AVIPLEX S.A.C.
	K SULF	Antibacteriano	INDUSTRIAS FARMACEUTICAS VETERINARIAS G&T S.A.C.
	QUINOX K	Antibacteriano	AGROFARMA INTERNACIONAL S.A.C.
	QUINOXALIN-K	Antibacteriano	LINEAS VETERINARIAS DEL PERU S.A.C. - LINVET PERU S.A.C.

	SULF-K MK	Antibacteriano	LABORATORIOS VETERINARIA MERKURIA SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - MERKURIA S.A.C.
	SULFAFULL	Anticoccidial	LABORATORIO STYVEN SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA - LASTYVEN S.R.LTDA
	SULFA K LABET	Antibacteriano	LABORATORIO QUIMICO VETERINARIO LABET S.A.C. - LABET S.A.C.
	SULFA K Nº 2	Antibiótico	REPRESENTACIONES AGROPECUARIAS NACIONAL E.I.R.L.
	SULFAVET K	Antibacteriano	FERNANDEZ CHAVESTA ALEX JIMMY
	SULFA K POLVO SOLUBLE	Antibacteriano	REPRESENTACIONES AGROPECUARIAS NACIONAL E.I.R.L.
	SULFAQUINOXALINA SULFAMONT	Anticoccidial	LABORATORIOS BIOMONT S A
	SULFON + K	Antibacteriano	ORGANIZACION VETERINARIA DEL PERU E.I.R.L. - OVET DEL PERU E.I.R.L.
Sulfaquinoxalina, trimetropim	MONOTOPRIM	Antibacteriano	PERUVIAN PHARMACEUTICAL S.A.C.
	MONOTOPRIM T	Antibiótico	PERUVIAN PHARMACEUTICAL S.A.C.

	SULFCOX-K	Antibacteriano	LABORATORIO ASVET S.R.L
	SULFAQUIN - T	Anticoccidial	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
Sulfamonometo-xina, trimetropim	GAMMA TRAX	Antibacteriano	LABORATORIOS VETERINARIOS GAMMAVET S.A.C.
	HEAT 4L	Antibiótico	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
	SULFANOVA	Antibacteriano	QUIMTIA S.A.
	SULFAPRO	Antibiótico	MONTANA S. A.
	SULFATROPIN POLVO	Antibacteriano	LABORATORIO QUIMICO VETERINARIO LABET S.A.C. - LABET S.A.C.
Sulfametoxazol, trimetropim	NIESER TRIMET	Antibacteriano	NIESER PERU S.A.C.
	SULFADROG	Antibacteriano	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
Sulfacloropirida-zina, trimetropim	BIO AVIPLEX FARM SULFACLOROPIRIDAZINA 50% + TRIMETOPRIM 10%	Antibacteriano	BIO AVIPLEX S.A.C.
	PIRACIKIM-T	Antibacteriano	CKM S.A.C.
Sulfametazina, trimetropim	GASOVET	Antibacteriano	CORPORACION ML & L S.A.C.
	GASOVET GOTAS	Antibacteriano	SANIVEG PERU S.A.C.
	SULFATHOPRIM DOBLE	Antibacteriano	ADISENS S.A.C.
Sulfadimetoxina, trimetropim	SULFADIT D	Antibacteriano	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
	COXIFIN STK	Antibacteriano	ANDES COMMERCE CORPORATION

Sulfaquinoxalina, trimetropim, vitamina k3			SOCIEDAD ANONIMA CERRADA ANCOCORP
	DR. GALLITO	Antibacteriano	ALQUERMES SUDAMERICANA S.A.C.
	PROTECTORK-ST	Antibacteriano	REYTA S.A.C.
	SK SULFA	Anticoccidial	QUIMIVET CENTRAL EIRL
	SULFARM T-K	Antibacteriano	LABORATORIOS MARETHFARM S.A.
	SULFAPRIM K	Antibacteriano	LABORATORIO CUVITA S.R.L.
Sulfadimetoxina, Sulfametoxazol, trimetropim	SULFATRIM T	Antibacteriano	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
Sulfadiazina, trimetropim, vitamina k3	CURAMISULFIN K	Antibacteriano	AGROFARMA INTERNACIONAL S.A.C.
Sulfametoxazol, trimetropim, norfloxacina	BIO AVIPLEX FARM SULFATRINOR	Antibacteriano	BIO AVIPLEX S.A.C.
Sulfacloropiridazina, trimetropim, bromhexina	PIRACIKIM-PLUS	Antibiótico	CKM S.A.C.
Sulfacloropiridacina, sulfadimetoxina, trimetropim	SULFADIT C	Antibacteriano	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
Sulfamonometoxina, trimetropim, bromhexina	DAIMEVIC T	Antibacteriano	SUMINISTROS AVICOLAS S.A.C.
	HEAT PLUS	Antibacteriano	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
	SULFAMUNE	Antibiótico	PROMUNE S.A.C

Sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfamonometoxina, trimetropim	CORIVET T	Antibacteriano	PHARMA VET CORPORATION SOCIEDAD ANONIMA CERRADA
	SULFCOX	Antibacteriano	LABORATORIO ASVET S.R.L
	SULFADIT	Antibacteriano	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
Sulfamonometoxina, trimetropim, bromhexina, Vitamina A	GAMMA TRAX A EXTREMO	Antibacteriano	LABORATORIOS VETERINARIOS GAMMAVET S.A.C.
Sulfamonometoxina, sulfadimetoxina, sulfadiazina, trimetropim	MULTISULFA T	Antibacteriano	PERUVIAN PHARMACEUTICAL S.A.C.
Arsanilato de sodio, extracto fluido de cuasia, extracto fluido de genciana, nuez vómica, sulfaquinoxalina, vitamina k3	SULFA TONG	Antibacteriano	BIO TONG DE PRODUCTOS BIOLOGICOS VETERINARIOS E IMPORTACIONES SOCIEDAD ANONIMA CERRADA - BIO TONG S.A.C.
Toltrazuril, vitamina k3	COCCIMEDI	Anticoccidial	PROSEVAR S.A.C.
	TOLCOCX	Anticoccidial	LABORATORIOS BIOMONT S A
	TOTRAL K	Anticoccidial	LABORATORIOS DROGAVET S.A.C.
	VETRAZURIL K SOLUCIÓN ORAL	Antiparasitario interno	AGP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA

Toltrazuril, caolín coloidal, vitamina K3	COXIFIN	Anticoccidial	ANDES COMMERCE CORPORATION SOCIEDAD ANONIMA CERRADA ANCOCORP

Fuente: (Adaptado de: SIGIA-SENASA, 2024)