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

Programas y evaluación de eficiencia de vacunación contra coccidia en reproductoras

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médica Veterinaria

AUTOR

Jessenia Rossana JAUREGUI DAVILA

ASESOR

Mg. María Eliana Icochea D´Arrigo

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

Jauregui J. Programas y evaluación de eficiencia de vacunación contra coccidia en reproductoras [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	Jessenia Rossana Jauregui Davila
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47947388
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	María Eliana Icochea D´Arrigo
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09161133
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7102-0584
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Rosa Isabel González Véliz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10300467
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Raúl Hector Rosadio Alcántara
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08661836
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Nadia Edith Fuentes Neira
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10501310
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.4.1.6 Patología aviar
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	No aplica

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

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

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

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

En el auditorio principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día martes 28 de mayo de 2024, a las 11**:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral **Nº016-PROGR-TUTORIA /FMV-2024**, integrado por los siguientes profesores:

Blga. Mg. GONZÁLEZ VÉLIZ ROSA ISABEL	**Presidente del Jurado**
MV. Mg. ICOCHEA D'ARRIGO MARIA ELENA	**Tutora**
MV. FUENTES NEIRA, NADIA EDITH	**Miembro del Jurado**
MV. PhD ROSADIO ALCÁNTARA RAÚL HECTOR	**Miembro del Jurado**

Luego de la instalación del Jurado a cargo del Presidente y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Doña: **JESSENIA ROSSANA JAUREGUI DAVILA**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinaria, procedió a la sustentación pública de la Tesina:

"PROGRAMAS Y EVALUACIÓN DE EFICIENCIA DE VACUNACIÓN CONTRA COCCIDIA EN AVES REPRODUCTORAS"

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

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

Siendo las **12:15 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 GONZALEZ VELIZ Rosa Isabel FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 05.06.2024 10:38:04 -05:00

……
González Véliz Rosa Isabel: Blga. Mg. Prof. Asociado, DE

UNMSM Firmado digitalmente por ICOCHEA D'ARRIGO Maria Eliana FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 05.06.2024 10:35:11 -05:00

……
Icochea d'Arrigo María Elena: MV. Mg. Prof. Principal, TC

UNMSM Firmado digitalmente por FUENTES NEIRA Nadia Edith FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 05.06.2024 07:45:55 -05:00

……
Fuentes Neira, Nadia Edith: MV. Prof. Auxiliar T.C.

UNMSM Firmado digitalmente por ROSADIO ALCANTARA Raul Hector FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 05.06.2024 18:17:13 -05:00

……
Rosadio Alcántara Raúl Héctor**:** MV. PhD. Prof. Principal, TC

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, María Eliana Icochea D´Arrigo en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal No 016-PROGR-TUTORIA /FMV-2024 de la tesis/monografía/informe de investigación/trabajo académico, cuyo título es "**PROGRAMAS Y EVALUACIÓN DE EFICIENCIA DE VACUNACIÓN CONTRA COCCIDIA EN REPRODUCTORAS**", presentado por el bachiller/magíster/egresado/licenciado/estudiante JESSENIA ROSSANA JAUREGUI DAVILA DNI 47947388 para optar el grado/título/especialidad 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 16 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

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





Firma del Asesor

DNI: 09161133

Nombres y apellidos del asesor: María Eliana Icochea D´Arrigo

Proyecto Tesina Final - Jessenia Jauregui (2).pdf

INFORME DE ORIGINALIDAD

16%	16%	0%	2%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	7%
2	docplayer.es Fuente de Internet	7%
3	Submitted to Universidad Nacional Mayor de San Marcos Trabajo del estudiante	1%
4	ri-ng.uaq.mx Fuente de Internet	1%

Excluir citas	Activo	Excluir coincidencias	< 40 words
Excluir bibliografía	Activo		

DEDICATORIA

*A mis padres **Tomas y Rossana**, mis hermanos **Richard y Sebastian**. Mi agradecimiento será infinito por todo su amor, sacrificio, apoyo, enseñanzas y comprensión que me impulsan a superarme día a día.*

*A mi abuelo **William**, mi inspiración y motivación para ingresar al mundo de la avicultura desde la infancia. "Primero la bioseguridad".*

A mis familia que siempre estuvo para darme el soporte cuando fue necesario y a Dios por iluminar siempre mi camino.

AGRADECIMIENTO

A la Dr. Eliana Icochea, mi mentora y asesora de tesis, quien confió en mí y brindó consejos durante toda mi etapa de pre y post grado.

Al equipo del Laboratorio de Patología Aviar de la FMV-UNMSM: las dras Rosa, Gina, Kathy, y también a las dras Giovanna y Ofelia por su apoyo incondicional y amistad.

A mi querida Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM, siempre orgullosa de mi alma mater.

A mis grandes amigos Lesly, Winnie, Freshia, Victor, Marco, Jonathan, Juan, Lore y demás compañeros, por los lindos recuerdos y aprendizajes.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO iii

ÍNDICE iv

LISTA DE CUADROS vi

LISTA DE FIGURAS vii

RESUMEN viii

ABSTRACT 9

I. INTRODUCCIÓN 10

II. ESTADO DEL ARTE 13

2.1. AGENTE ETIOLÓGICO 13

2.2. CICLO BIOLOGICO 14

2.3. INMUNOLOGÍA DE LA COCCIDIOSIS EN AVES 21

2.3.1. Respuesta inmune del intestino frente a Eimeria 22

2.4. CONTROL DE LA COCCIDIOSIS 24

III. VACUNAS CONTRA COCCIDIA 26

3.1. TIPOS DE VACUNAS COMERCIALES 27

3.1.1. Vacunas vivas 27

3.1.1.1. Vacuna viva atenuadas 29

3.1.1.1.1. Vacuna viva atenuada por precocidad 30

3.1.1.2. Vacuna viva no atenuadas 31

3.1.2. Vacuna recombinantes 31

3.2. ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS CONTRA COCCIDIA 32

3.3. CONTROL FUTURO MEDIANTE VACUNACIÓN 34

IV. EXPERIENCIAS CON UN PROGRAMA DE VACUNACIÓN CONTRA COCCIDIA 36

V. OBJETIVOS 40

VI. METODOLOGÍA 41

VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES 42
VIII. REFERENCIAS 44

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1: Características de las siete especies de Eimeria……..21

Cuadro 2. Principales vacunas comerciales en el mundo……...30

Cuadro 3: Métodos de administración de vacunas contra coccidia……34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de vida de una especie de Eimeria con cuatro generaciones de esquizogonia……16

Figura 2. El ciclo de vida de una especie típica de Eimeria……18

RESUMEN

La coccidiosis es una enfermedad parasitaria causada por un protozoario intracelular del género Eimeria, es uno de los principales responsables de ocasionar procesos diarreicos en diferentes especies debido a la destrucción de los enterocitos en el huésped. La coccidiosis es una enfermedad muy presente en la industria avícola a nivel mundial, genera un impacto directo en los parámetros productivos, desuniformidad en la pigmentación, costos fijos en el tratamiento hasta mortalidad de las aves afectadas, generando cuantiosas pérdidas económicas dentro de la industria avícola a nivel mundial. Debido a este motivo hay muchas referencias bibliográficas en las que se intenta comprender la forma más efectiva de generar una inmunidad que proteja a las aves frente a las múltiples especies de coccidias existentes. Se tiene como conclusión que la inmunidad celular es pieza clave para una eficiente protección debido a las características de la propia Eimeria, por lo que se han desarrollado desde hace varias décadas atrás la vacunación con cepas de Eimeria vivas, siendo de mayor uso en aves de vida larga ya que las medicaciones requeridas serían de uso prolongado. Existen diferentes tipos de vacunas, ya sea por la cantidad de ooquistes por dosis, si los ooquistes son no atenuados o atenuados y los tipos de especies incluidos en la solución vacunal. Las vacunas presentes en el mercado para la prevención de coccidiosis en reproductoras son Paracox, Livacox, Evalon, Huveguard, Coccivac y Immucox. El objetivo de este trabajo es presentar diferentes programas y evaluar la eficiencia de vacunación contra coccidia en reproductoras en el Perú, detallando las características propias de ellas.

Palabras clave: Coccidiosis, coccidia, vacunación, no atenuado, atenuado

ABSTRACT

Coccidiosis is a parasitic disease caused by an intracellular protozoan of the genus Eimeria, it is one of the main responsible for causing diarrheal processes in different species due to the destruction of enterocytes in the host. Coccidiosis is a very present disease in the poultry industry worldwide, it generates a direct impact on production parameters, unevenness in pigmentation, fixed costs in treatment and even mortality of affected birds, generating large economic losses within the poultry industry. Worldwide. Due to this reason, there are many bibliographical references in which an attempt is made to understand the most effective way to generate an immunity that protects birds against the multiple species of coccidia. The conclusion is that cellular immunity is a key element for efficient protection due to the characteristics of Eimeria itself, which is why vaccination with live strains of Eimeria has been developed several decades ago, being of greatest use in poultry. long life since the medications required will be of prolonged use. There are different types of vaccines, either due to the number of oocysts per dose, whether the oocysts are non-attenuated or attenuated and the types of species included in the vaccine solution. The vaccines on the market for the prevention of coccidiosis in breeders are Paracox, Livacox, Evalon, Huveguard, Coccivac and Immucox. This work aims to present different programs and evaluate the efficiency of vaccination against coccidia in breeders in Peru, detailing their characteristics.

Keywords: Coccidiosis, coccidia, vaccination, non-attenuated, attenuated

I. INTRODUCCIÓN

La industria avícola es una de las actividades productivas más rentables en la explotación pecuaria en nuestro país, generando la principal fuente de proteína en nuestra alimentación, este crecimiento obliga a las empresas avícolas a estar constantemente evolucionando para cubrir la alta demanda en el mercado interno. Además, la carne de pollo tiene un menor impacto medio ambiental en comparación con otras fuentes de proteína animal como son la carne de cerdo y res (Fiala, 2008). La coccidiosis es una enfermedad parasitaria entérica de gran importancia a nivel mundial, ya que al afectar directamente en el epitelio intestinal genera en las aves infectadas un impacto en la eficiencia de la conversión alimenticia, la tasa de crecimiento corporal, la homogeneidad del lote y la producción de huevos, mala absorción de nutrientes, enteritis y en casos severos la muerte, comprometiendo la productividad económica y el bienestar animal (Blake *et al.,* 2020).

La coccidiosis intestinal es causado por parásitos protozoarios del género Eimeria, dentro de la familia taxonómica Eimeridae, filo Apicomplexa (Levine, 1982). Este filo contiene otros protozoarios de importancia médica humana y animal, incluyendo al parásito de la malaria *Plasmodium* spp., los organismos zoonóticos *Cryptosporidium parvum* y *Toxoplasma gondii* y el más recientemente descrito *Neospora caninum*, que es una causa importante de aborto en el ganado vacuno. La mayoría de los apicomplexos son parásitos intracelulares obligados que se transmiten a nuevas células huésped mediante múltiples etapas de invasión extracelular (Shirley *et al.,* 2005). Los ooquistes presentan un complejo apical que contiene diferentes orgánulos que permiten la movilización y capacidad de replicarse en las células del hospedador.

Esta infección se produce al ingerir los ooquistes infectantes, su ciclo biológico se produce dentro de los enterocitos, destruyendo las vellosidades intestinales generando un síndrome diarreico agudo o crónico, dependiendo del estado inmunológico del huesped puede autolimitarse o evolucionar a una forma grave (Becerril, 2014).

Diferentes tipos de Eimerias afectan a la industria avícola, entre ellas las más importantes *Eimeria maxima, Eimeria tenella,* y *Eimeria acervulina* (Conway y McKenzie, 2007). Las lesiones en el intestino varían según la especie de Eimeria presente, las enteritis hemorrágicas son causadas principalmente por *Eimeria tenella*, *Eimeria necatrix* y *Eimeria brunetti*; mala absorción de nutrientes es causado por *Eimeria acervulina* o *Eimeria maxima*, y las enteritis de menor grado son causados por *Eimeria mitis* y *Eimeria praecox* (Reid *et al.,* 2014).

La producción avícola ha experimentado un gran desarrollo en los últimos 50 años, la tasa de crecimiento de las aves ha optimizado los índices de conversión alimenticia (ICA han disminuido y los días promedio de producción se han reducido en sistemas intensivos) (Dierick *et al.,* 2019). De manera similar, la producción de huevos ha cambiado, incluyendo ciclos de postura más largos y productivos (Bain *et al.,* 2016). Los sistemas de crianza y manejo de aves de crianza intensiva también han evolucionado para mejorar el riesgo sanitario, el bienestar animal y la productividad. Se ha desarrollado mayor investigación sobre la coccidiosis en los pollos, ya que es la explotación comercial en donde este parásito causa uno de los principales problemas debido a las propias características de crianza en altas densidades y campañas continuas. La importancia económica de la coccidiosis se atribuye a la disminución de la producción animal (mayor conversión alimenticia, depresión del crecimiento y aumento de la mortalidad), además, los costos involucrados en el tratamiento y la prevención (Peek y Landman, 2011).

De igual manera han cambiado los enfoques para el control de la coccidiosis. La vacunación en producción de pollos de engorde aún no está muy implementada, aunque las autoridades legislativas se encuentran en la búsqueda de nuevas tendencias rentables a los medicamentos anticoccidiales, principalmente en países más desarrollados donde, a diferencia de la Unión Europea, los ionóforos son regulados como antibióticos (Blake

et al., 2020). El tratamiento con anticoccidiales es lo más utilizado, hay una variedad de ionóforos y productos químicos que son administrados a las aves mayormente en el alimento de forma rutinaria para controlar, más no erradicar a la *Eimeria spp*. La mayoría de los fármacos anticoccidiales registrados son relativamente de amplio espectro y actúan frente a las siete especies reconocidas de *Eimeria spp*. (Chapman, 1997). La resistencia a los anticoccidiales se desarrolla muy rápido siendo necesario un control constante de la eficacia entre diferentes productos (Peek y Landman, 2011). Anteriormente se optaba por tratamientos anticoccidiales en las reproductoras pesadas, ahora la prevención utilizando vacunas vivas de tipo salvajes (no atenuadas) o atenuadas es la principal forma de profilaxis anticoccidial para ponedoras de reemplazo, ponedoras comerciales y reproductoras pesadas en gran parte del mundo (Sharman *et al.,* 2010). Las diferentes vacunas que existen en el mercado varían de acuerdo con la cantidad de ooquistes presentes por dosis, el estado de atenuación y las especies de ooquistes presentes en la vacuna (Tensa, 2019). Las vacunas que contienen cepas atenuadas por precocidad tienen un ciclo más rápido siendo menos agresivas con el hospedero, pero son menos prolíficas que las cepas no atenuadas (Bruzual, 2021).

Existen diferentes métodos para la aplicación de vacunas vivas contra la coccidiosis; en la planta de incubación, pueden ser administradas vía aspersión líquida, gel e *in ovo*. En granja se debe administrar durante la primera semana de vida mediante gota al pico o al ojo, en el alimento o agua de bebida. (Bruzual, 2021). En la actualidad las vacunas atenuadas contra la coccidiosis son incluidos en todos los programas sanitarios en el sector de producción de huevos, ya sean reproductoras pesadas o livianas, o ponedoras comerciales, a diferencia de la producción en pollos de engorde. Sin embargo, en los últimos años se han introducido algunos productos específicos para pollos de engorde y es muy probable que las ventas de estas vacunas sigan aumentando considerablemente en los próximos años (Shirley *et al.,* 2005).

II. ESTADO DEL ARTE

2.1. AGENTE ETIOLÓGICO

La coccidiosis es una enfermedad causada por protozoarios intracelulares del género Eimeria, reino *Animalia*, Phylum *Apicomplexa*, clase *Sporozoa*, subclase *Coccidea*, suborden *Eimeriina* y familia *Eimeriidae* (Attree *et al*., 2021).

Este parasito tiene una forma circular a ovalada, con un diámetro longitudinal entre 15 a 30 micras, es de transmisión especie especifica afectando a bovinos, caprinos, cerdos, conejos y principalmente a aves mayores de tres semanas de edad. Cada especie de Eimeria produce diferentes grados de patogenicidad, afectando las células epiteliales de secciones específicas del sistema digestivo (intestino delgado, ciegos e intestino grueso) (Quiroz, 2005). Se cuentan con reportes de dos especies de Eimerias en pollos denominadas *Eimeria hagani* y *Eimeria mivati*, pero luego se descubrió que eran *nomina dubia,* lo que es imposible determinar si un espécimen entra en un grupo taxonómico o no (Shirley *et al*., 1983; Chapman, 2003).

Los ooquistes tienen una pared dura de varias capas que los hace relativamente resistentes a la mayoría de los desinfectantes. Sin embargo, las altas temperaturas (>50 °C) y el amoníaco pueden alterar la integridad de los ooquistes (Allen y Fetterer, 2002).

La coccidiosis varía significativamente en cuanto a su gravedad e impacto en la salud individual de los pollos y la productividad de la parvada. Dependiendo de la especie del parásito, la dosis infecciosa, la edad y el estado inmunológico del huésped, los pollos infectados pueden mostrar pocos o ningún signo clínico o pueden sufrir efectos que van desde la reducción del aumento de peso esperado, la conversión alimenticia o la producción de huevos, retraso del crecimiento debido a la malabsorción, enteritis grave y muerte (Attree *et al*., 2021).

2.2. CICLO BIOLOGICO

Las especies de Eimeria son de transmisión horizontal, vía fecal-oral, tienen un ciclo de vida característicos de los coccidios con etapas de desarrollo exógeno (fuera del huésped) y desarrollo endógeno (dentro del huésped) el cual se esquematiza en la Figura 1 (Fayer, 1980; Shirley *et al.,* 2005).

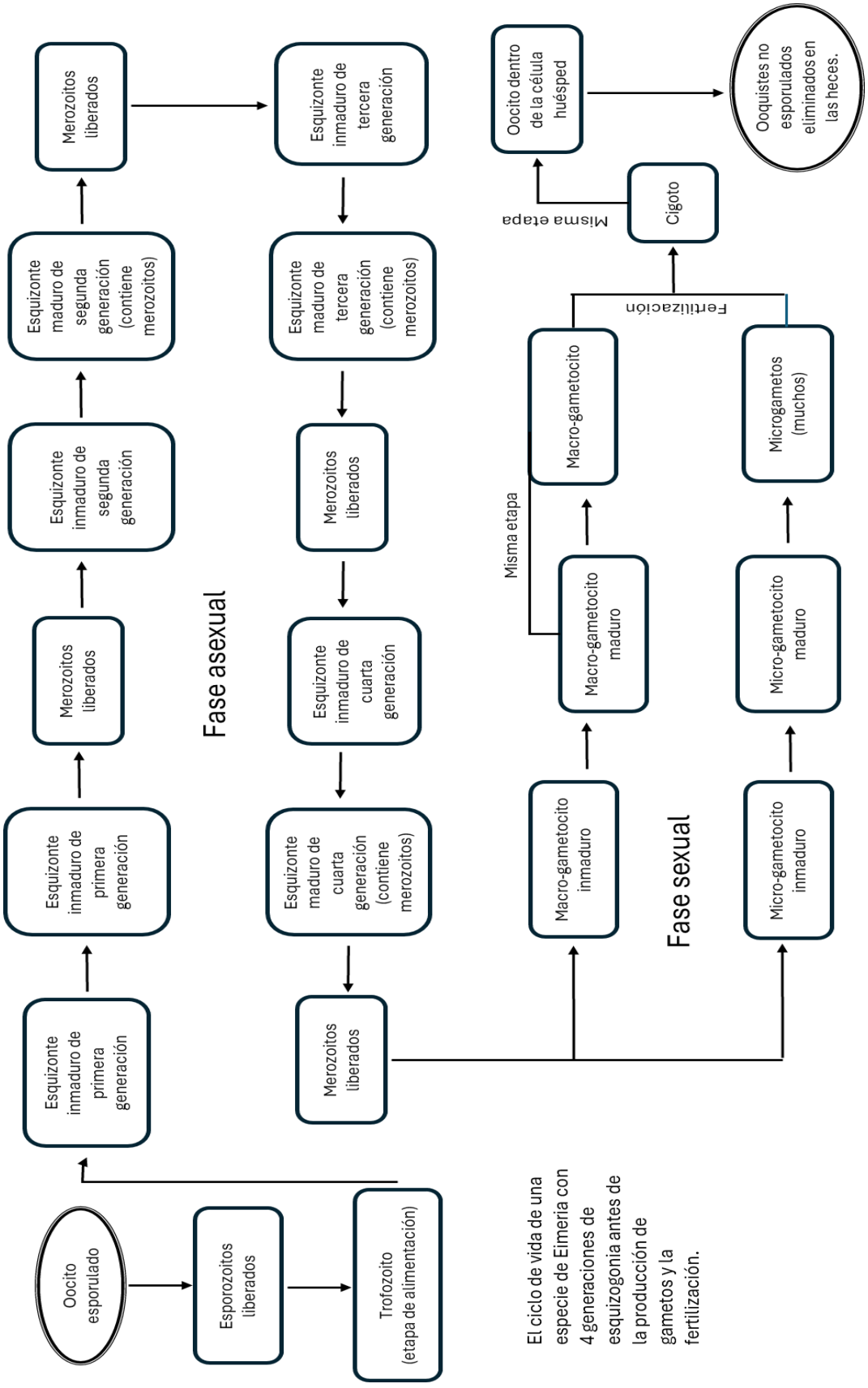

Figura 1: Ciclo de vida de una especie de Eimeria con cuatro generaciones de

esquizogonia (Shirley *et al.,* 2005).

Los ooquistes inmaduros son excretados al medio ambiente a través de las heces de las aves afectadas, estos ooquistes en condiciones medioambientales favorables durante 48 horas, como temperatura (alrededor de 30°C), humedad (>50%) y tensión de oxígeno, esporulan, siendo el estadio infeccioso de la enfermedad (Kayla y Barta, 2010). La esporulación de los ooquistes da como resultado cuatro esporocistos que contienen cada uno dos esporozoítos haploides a partir de un único ooquiste inicial diploide, por meiosis (Gutiérrez, 2002; Campos, 2011). Estos ooquistes esporulados son capaces de permanecer viables en superficies de las instalaciones de crianza durante periodos prolongados en condiciones ideales para ser transmitidos vía fecal-oral a un nuevo huésped (Fayer, 1980).

Cuando el ooquiste esporulado es ingerido por el hospedador, una vez en la molleja sufren la ruptura de la pared por acción mecánica y enzimática, quedando los esporozoitos libres (Cervantes *et al.,* 2020). Estos esporozoitos ingresan a las células epiteliales del intestino en diferentes zonas dependiendo de la especie de Eimeria presente (Reid y Long, 1979). Una vez dentro de las células epiteliales intestinales, el esporozoíto se transforma en un trofozoíto debido numerosas divisiones asexuales, dando paso al meronte inmaduro (esquizonte) (Fayer, 1980). El citoplasma del meronte se divide para formar merozoitos, estos merozoitos salen de las células epiteliales intestinales infectadas inicialmente para colonizar nuevas células epiteliales, completando un segundo ciclo de merogonia (Innes y Vermeulen, 2006). El número de ciclos de merogonias puede ir entre dos y cuatro, esto varía entre cada una de las especies de Eimeria (McDonald y Shirley, 2009). Al finalizar el último ciclo de merogonia, estos merozoitos ingresan a nuevas células epiteliales intestinales dando paso a la gametogonia, fase sexual del ciclo de vida (Fayer, 1980). En la gametogonia, los merozoítos se convierten en microgamontes que van a formar los microgametos, gametos masculinos, o en macrogamontes madurando a macrogametos femeninos. Los merozoítos que forman microgamontes sufren múltiples divisiones produciendo microgametos biflagelados, mientras que los merozoítos que forman macrogamontes maduran hasta convertirse en un solo macrogameto grande. Los microgametos ingresan a las células epiteliales intestinales infectadas con los macrogametos (Hammond, 1973). El macrogameto fertilizado (cigoto) se convierte en un

oocisto no esporulado el cual será eliminado con las heces para iniciar nuevamente el ciclo de vida (Figura 2) (Fayer, 1980; Barta, 2001).

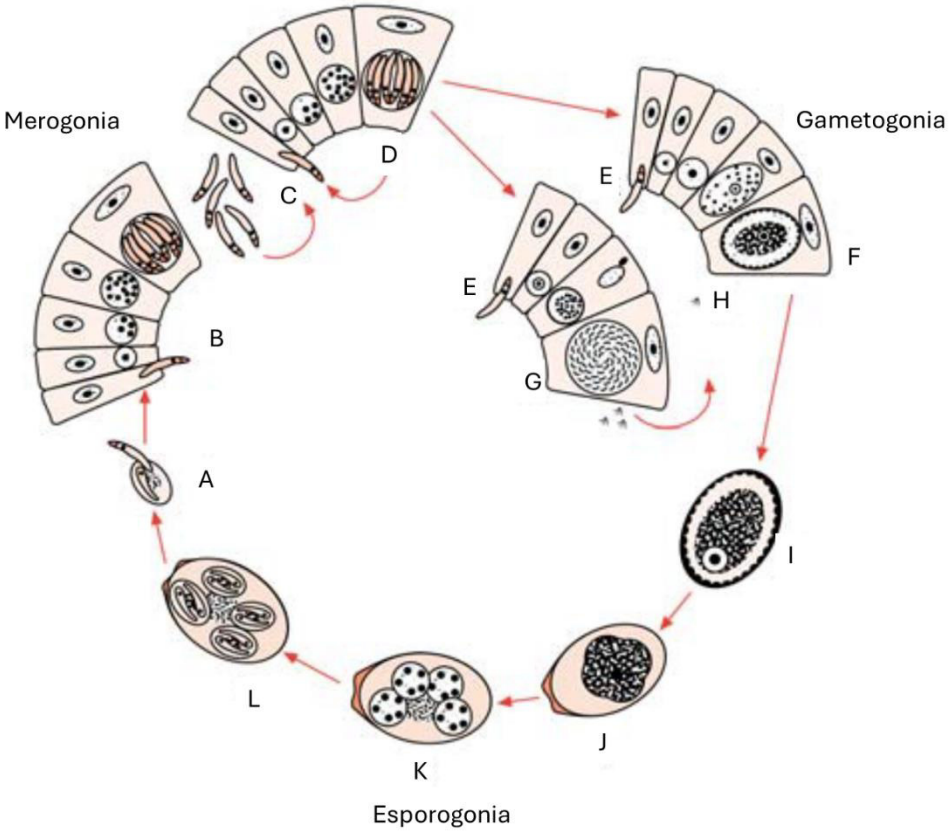

Figura 2. El ciclo de vida de una especie típica de Eimeria. Los esporozoitos (A) se desprenden de los esporoquistes en el tracto intestinal de *Gallus gallus domesticus*. Los esporozoitos infectan una célula epitelial del huésped intestinal e inician la merogonía (B). Los merozoitos (esquizontes) salen e infectan las células epiteliales intestinales vecinas del huésped durante un número determinado genéticamente de ciclos merogónicos (C-D). Después del número de ciclos determinado genéticamente, los merozoítos sufren una gametogonía (E) que produce microgametos (F) y macrogametos (G). Los microgametos móviles localizan y fertilizan un macrogameto maduro produciendo un cigoto (H). El ooquiste no esporulado, el cigoto, se elimina con las heces (I). La esporulación ocurre en el medio ambiente para producir un ooquiste infeccioso esporulado (I-L) (Barta, 2001).

La coccidiosis se da cuando una gran número de Eimerias afectan de manera simultánea el epitelio intestinal por lo que la gravedad de la infección dependerá de la cantidad de ooquistes ingeridos (Price, 2012). En infecciones leves, las aves pueden infectarse con una pequeña cantidad de especies de Eimeria sin afectar la salud ni producir signos de la enfermedad, estas infecciones subclínicas, coccidiasis, impactan en la absorción de agua y nutrientes, ocasionando deficiencias en el desarrollo del ave, pero sin signos evidentes de enfermedad (Johnson y Reid, 1970). Las infecciones graves se presentan como enteritis hemorrágicas provocando un mayor impacto en el crecimiento del ave hasta causar mortalidad (Johnson y Reid, 1970; Conway y McKenzie, 2007).

Cada especie de Eimeria presenta lesiones características y únicas, son clasificadas en Score desde el cero (sin lesiones aparentes) a cuatro (lesiones muy graves) permitiendo identificar la especie y la evaluar la gravedad de la infección (Cuadro 1) (Johnson y Reid, 1970; Reid y Long 1979). En cuanto un huésped deja de ingerir ooquistes infecciosos, queda libre del parásito aproximadamente una semana después de la infección inicial, tiempo del ciclos de vida dependiendo del tipo de Eimeria (Reid, 1990; Price, 2012). Es difícil controlar la ingestión continua de ooquistes debido a la alta densidad de población en la que son criadas las aves (Blake y Tomley, 2014), contacto permanente a la materia fecal (Cressman *et al.,* 2010) y el comportamiento natural de las aves de picotear el suelo (Williams, 1998). Exposiciones constantes a ooquistes esporulados expone a infecciones crónicas si no se detiene el ciclo, lo cual genera sobrecostos intentando controlar la enfermedad (Vetterling y Doran, 1966).

Debido a las características propias de la pared del ooquiste estas son muy resistente al medio ambiente. Los ooquistes no esporulados pueden sobrevivir hasta siete meses en el tejido intestinal y los ooquistes esporulados pueden sobrevivir hasta 602 días en el medio ambiente (Reid, 1990). Los ooquistes son resistentes a una gran variedad de desinfectantes utilizados en el rubro comercial; por lo que, estos ooquistes resistentes pueden transmitirse entre granjas a través de vectores como el personal o equipos (Reid,

1990; Ruff, 1990). A pesar de los periodos de limpieza, las instalaciones de crianza de las aves presentan hendiduras y grietas que pueden contener ooquistes de diferentes especies de Eimeria, incluyendo vectores mecánicos y biológicos de la cama en los galpones (Reyna *et al.,* 1982). Los invertebrados como los alphitobius, moscas y vectores no biológicos como el polvo son portadores directos de los ooquistes. El amoníaco se ha demostrado que impacta negativamente en la supervivencia y esporulación de los ooquistes (Chroustova y Pinka, 1987), se produce a partir de la acumulación de materia fecal de las aves en un galpón (Williams, 2005).

Cuadro 1: Características de las siete especies de Eimeria

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES PARA NUEVE ESPECIES DE COCCIDIOSIS AVIAR

CARACTERÍSTICAS	PRINCIPALES ESPECIES						
	E. acervulina	E. mitis	E. praecox	E. maxima	E. necatrix	E. brunetti	E. tenella
LESIONES MACROSCÓPICAS — ZONA PARASITADA							
LESIONES MACROSCÓPICAS	Infección leve: Puntos blanquecinos de ooquistes, líneas transversales. Infección grave: Múltiples porciones blanquecinas, pared engrosada.	Sin lesiones, exudado mucoide.	Sin lesiones, exudado mucoide.	Paredes engrosadas, mucoide, exudado sanguinolento, petequias.	Abalonamiento, puntos blancos (esquizontes), petequias, exudado mucoide lleno de sangre.	Necrosis mucoide por coagulación, enteritis sanguinolenta.	Inicio: hemorragia en la luz Luego: engrosamiento de la pared, mucosa blanquecina, sangre coagulada.
CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS — MICRAS OOQUISTES REDIBUJADOS A PARTIR DE ORIGINALES							
LARGO X ANCHO (μ)	AV = 18.3 x 14.6	16.2 x 16.0	21.3 x 17.1	30.5 x 20.7	20.4 x 17.2	24.6 x 18.8	22.0 x 19.0
LONGITUD	17.7-20.2	14.3-19.6	19.8-24.7	21.5-42.5	13.2-22.7	20.7-30.3	19.5-26.0
ANCHO	13.7-16.3	13.0-17.0	15.7-19.8	16.5-29.8	11.3-18.3	18.1-24.2	16.5-22.8
FORMA E ÍNDICE DEL OOQUISTE	Ovoide	Subesférico	Ovoidal	Ovoide	Ovoide elongado	Ovoide	Ovoide
LARGO/ANCHO	1.25	1.01	1.24	1.47	1.19	1.31	1.16
ESQUIZONTE, MAXIMO EN MICRONES	10.3	11.3	20	9.4	65.9	30	54
UBICACIÓN DE PARÁSITOS EN SECCIONES DE TEJIDO	Epitelial	Epitelial	Epitelial	Gametocitos subepiteliales	Segunda generación de esquizontes subepiteliales	Segunda generación de esquizontes subepiteliales	Segunda generación de esquizontes subepiteliales
CICLO DE VIDA — PERIODO MÍNIMO PREPATENTE-HR	97	99	83	121	138	120	115
ESPORULACIÓN MÍNIMA-HR	17	18	12	30	18	18	18

Adaptado de Reid y Long (1979).

2.3. INMUNOLOGÍA DE LA COCCIDIOSIS EN AVES

La inmunidad frente a coccidiosis puede estar inducida por respuestas inmunes pasivas o activas, se define como la aparición de resistencia frente a un desafío con una Eimeria *spp*., genera una disminución en la presentación de cuadros patógenos de la coccidiosis, lesiones menos visibles macroscópicamente, disminución en la producción de ooquistes y mayor rendimiento de las aves (Peek y Landman, 2011).

La inmunidad del ave es fundamental para determinar el resultado de una infección primaria, así como reinfecciones posteriores con las diferentes especies, y los mecanismos que actúan para contener la replicación del parásito se diferencian en hospederos susceptibles e inmunes (Allen y Fetterer, 2002).

Se conocen ciertas semejanzas entre el sistema inmune de los mamíferos con el sistema inmune de las aves, las aves carecen de ganglios linfáticos mesentéricos, por lo que el tejido linfoide asociado a la mucosa (TLAM), se encuentra bajo una constante exposición a antígenos ambientales representando la primera línea de defensa en estas superficies. La respuesta del TLAM contra infecciones similares, incluyendo la coccidiosis, se caracteriza por procesar y presentar antígenos, generar anticuerpos en la mucosa intestinal y activar la inmunidad celular. El TLAM se encuentra como tejido linfoide asociado a intestino, tejidos linfoides salival, tejido linfoide genitourinario, tejido linfoide nasal-faríngeo y tejido linfoide bronquial. En las aves, el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal se presenta como las placas de Peyer (PP), tonsilas cecales (TC), divertículo de Meckel (DM), bolsa de Fabricio (BF) y agregados de linfocitos distribuidos a lo largo del epitelio y lámina propia del tracto gastrointestinal (Rose *et al.,* 1984). Las PP tienen un rol importante en la síntesis de IgA en el intestino, esta inmunoglobulina es producida por las células plasmáticas y son transportadas a través de las células epiteliales como secreciones al exterior de la luz intestinal. Desde la sangre, las IgA estimulan a los Linfocitos B a migrar y ubicarse específicamente en la mucosa de los tejidos lejanos, como la lámina propia gastrointestinal y el tracto respiratorio superior, donde se diferencian en células plasmáticas (Rose y Hesketh, 1987).

Es importante destacar las funciones de defensa de las propias células epiteliales del intestino, ya que, además de ser responsables de mantener la integridad de la barrera intestinal, son importantes reguladoras de la inmunidad innata y adaptativa, produciendo factores pro-inflamatorios y citoquinas, así como expresando moléculas de histocompatibilidad para la presentación de antígenos (Yun *et al.*, 2000).

2.3.1. Respuesta inmune del intestino frente a Eimeria

El ciclo biológico de la coccidia al presentar estadios intra y extracelulares con fases sexuales y asexuales, ha desarrollado una respuesta inmune compleja e involucra diferentes mecanismos humorales y celulares de la inmunidad innata y adaptativa. Esta inmunidad no previene la invasión de los esporozoitos a las células intestinales, pero previene el desarrollo de los esporozoitos (Lillehoj *et al.,* 1996; Yun *et al.,* 2000).

Los Linfocitos T presentes en el tejido linfoide asociado a la mucosa son las principales células que actúan en la respuesta inmune contra coccidiosis. Las especies de Eimeria actúan en zonas específicas ya que los esporozoitos identifican las células diana durante el proceso de invasión, pueden desarrollarse en la superficie del epitelio, en las células endoteliales de las vellosidades, la lámina propia o el epitelio de las criptas. Algunos trabajos indican que los anticuerpos actúan en la inhibición de la invasión de la Eimeria (Rose, 1996), hay estudios que cuestionan su rol (Speer, 1985; Augustine y Danforth, 1986), aunque se ha observado que aves bursectomizadas, con mínima o nula producción de anticuerpos, han desarrollado inmunidad luego de una infección primaria con *E. tenella*, indicando una función de la inmunidad celular adaptativa (Yuño y Gogorza, 2008).

Se han encontrado esporozoitos dentro de los linfocitos CD8+ y macrófagos luego de la infección primaria, confirmando que estas células participan en el transporte de esporozoitos desde el lugar de la infección hacia el lugar de desarrollo. Otros trabajos

mencionan que los linfocitos intraepiteliales tienen una función en el transporte de esporozoitos de *E. tenella*. De manera similar a otros antígenos, los protozoarios estimulan una respuesta inmune humoral y celular. La respuesta humoral actúa cuando el parásito se encuentra dentro del torrente sanguíneo y fluidos corporales, el parasito al iniciar su estadio intracelular va a desencadenar una respuesta mediada por células. La acción humoral y celular facilitan la fagocitosis o citotoxicidad en los estadios intra y extracelulares del parasito, esta infección incrementa la permeabilidad de la célula del epitelio intestinal, se ha demostrado de manera *in vitro* que los anticuerpos de *E. tenella* son capaces de atravesar las membranas de las células huésped y del parásito (Rosse, 1996; Yuño y Gogorza, 2008).

Los anticuerpos producidos son de tipo IgA IgG e IgM. En la bilis se puede encontrar IgM, pero predomina la presencia de IgA; la IgA e IgG se encuentran en la luz del intestino entre la segunda a tercer semana post infección y en menores cantidades en caso de posibles reinfecciones. Los anticuerpos específicos presentes en la luz intestinal pueden ser producidos y excretados de manera local o provenir de la circulación sanguínea, como la IgG (Yun *et al.,* 2000).

Los esporozoitos ingresan de manera activa a los Linfocitos T CD8+, esta afinidad de los esporozoitos por las células CD8+ aun ha sido determinada. Se ha observado que, al utilizar dos tinciones de inmunofluorescencia en el duodeno, post infección con *E. acervulina*, luego de 24 horas de la infección primaria, muchos esporozoitos se localizan principalmente muy cercanos a Linfocitos T CD8+ y macrófagos. Luego de 48 horas de la infección secundaria, se observa un gran incremento de células CD8+ en el intestino, principalmente cerca de las células epiteliales parasitadas. Contrariamente, el número de Linfocitos T CD8+ es menor a las 48 horas de la infección primaria. Estos resultados confirman el rol importante de células intraepiteliales CD8+ para infecciones con *E. acervulina* (Dalloul, *et al.,* 2003). Los niveles de actividad de las células NK en linfocitos esplénicos e intraepiteliales es superior en animales con coccidiosis que, en sanos, lo cual coincide con la eliminación de parásitos. Este incremento de la actividad de las NK se observa junto con un incremento en el número de linfocitos intraepiteliales CD8+. Luego

de una infección con Eimeria hay un incremento del número de NK, lo cual sugiere que las células NK intraepiteliales podrían tener un papel importante en la defensa ante la invasión de coccidios a la mucosa (Lillehoj y Trout, 1996).

2.4. CONTROL DE LA COCCIDIOSIS

Se continúa investigando para encontrar los mejores caminos alternativos para el control de la coccidiosis aviar. Los primeros medicamentos investigados fueron las sulfamidas (sulfametazina, sulfaguanidina y sulfaquinoxalina). Hace más de cuarenta años que no se generan nuevos anticoccidiales en la industria avícola. En la actualidad hay más de 15 fármacos disponibles, las cuales son clasificadas en compuestos químicos (nicarbazina, halofuginona, dilclazuril) y ionóforos producidos por fermentación (lasalocid, narasina, monensina, salinomicina) (Yuño y Gogorza, 2008). Estas drogas interrumpen las etapas asexual y sexual del parásito (Odden *et al.*, 2018). Sin embargo, debido a la cantidad de especies presentes de Eimeria se desarrolla fácilmente la resistencia a los anticoccidiales. A su vez, esto limita gravemente su capacidad para prevenir de manera eficaz la enfermedad a largo plazo (Tan *et al.,* 2017). Esto lleva a la búsqueda y descubrimiento de vacunas contra coccidias vivas que han tratado eficazmente la coccidiosis durante más de cinco décadas (Marugan-Hernandez *et al.,* 2016).

Hay tres cualidades propias de la infección por coccidia en aves que respaldan el uso de una vacuna viva para controlar la enfermedad en explotaciones avícolas comerciales. La primera característica, la coccidiosis es una infección autolimitante, ya que cada especie tiene un número definido de ciclos asexuales limitando su infectividad y sólo si está presente un gran número de ooquistes en el ambiente pueden producir una reinfección grave. Segunda característica, las aves de edad temprana son menos susceptibles a la infección, permitiendo que las aves pueden ser inmunizadas y se pueda desarrollar una inmunidad con menos riesgo. La tercera característica es que se puede generar una inmunidad contra una especie homóloga de Eimeria, generando inmunidad adquirida semejante a la inmunidad producida por una infección lenta de patogenicidad

limitada o nula (McDonald y Shirley, 2009). Si la vacunación es aplicada correctamente es capaz de generar una eficiente inmunidad a la tercera o cuarta semana de edad, mientras que un ave no vacunada, con tratamiento anticoccidial, es mucho más susceptible a desarrollar la infección. Por lo que, numerosas revisiones bibliográficas demuestran que la vacunación como medio preventivo frente a la coccidiosis es una solución a largo plazo la cual puede ser utilizada en toda la industria avícola, sin estar limitada por la resistencia a los medicamentos anticoccidiales (Vermeulen *et al.,* 2001; McDougald, 2003).

III. VACUNAS CONTRA COCCIDIA

En el año 1952 se presentó en el mercado la primera vacuna contra coccidiosis disponible en la industria avícola. A partir de ese momento se generaron nuevas investigaciones buscando otras alternativas para inmunizar a las aves como vacunas con cepas vivas atenuadas, vacunas vivas no atenuadas, vacunas vivas atenuadas por precocidad o vacunas atenuadas por pasajes en embrión de pollo. El uso de vacunas vivas genera un reemplazo de las cepas de campo resistentes por las cepas vacunales sensibles a fármacos anticoccidiales (Yuño y Gogorza, 2008). A partir de la década de los 80´s aparecieron en el mercado las primeras vacunas vivas atenuadas (Novilis, Advent, Gelcox, Eimerivac, Eimeriavax, Inovocox y CoxATM) (Shirley y Chapman, 2005).

Las vacunas proporcionan a las aves una dosis baja de las especies de coccidia. Esto, a su vez, permite que el organismo del ave afectado sea capaz de desarrollar una inmunidad innata contra infecciones posteriores del parásito (Blake y Tomley, 2014). Las diferentes especies de Eimeria son altamente inmunogénicas, una infección primaria es capaz de estimular efectivamente la inmunidad frente a posteriores desafíos (Muthamilselvan *et al.,* 2016).

El primer estudio que demostró que las aves infectadas con *E. tenella* eran resistentes a la exposición de las cepas de campo, fue publicado por Beach y Corl en 1925, siendo el inicio de la vacunación moderna contra la coccidiosis, 27 años después se registró en los EE.UU. la primera vacuna viva comercial contra la coccidiosis,

CocciVac (Edgar y King, 1952).

Las vacunas consisten en formulaciones de ooquistes esporulados de varias o todas las especies de aves de Eimería. La vía de administración es un factor determinante para el éxito de las vacunas vivas, lo ideal es que todas las aves o la gran mayoría de estas, ingieran en simultaneo con sólo una pequeña cantidad de ooquistes de cada especie componente (Shirley *et al.,* 2005).

Es fundamental darle seguimiento al entorno de crianza de las aves ya que condiciones ideales proporcionará la cantidad necesaria de ooquistes esporulados capaces de producir una infección lenta lo cual establece la inmunidad protectora (Reid, 1990). Las investigaciones realizadas en los últimos años confirman que la vacunación contra coccidia genera una exposición a los ooquistes esporulados, pero para obtener una adecuada inmunidad contra los ooquistes vacunales estas deben reciclarse en las heces para producir una infección lenta y controlada (Vermeulen *et al.*, 2001; Innes y Vermeulen, 2006). Los ooquistes que son eliminados a través de las heces de las aves vacunadas deben ser expuestas a humedad, calor y oxígeno óptimos durante 36 a 72 horas lo que permite al ooquiste esporular en el medio ambiente transformándose en su estadio infeccioso para otras aves. Otro factor importante es que a densidades altas en la crianza de la parvada favorece a un mayor movimiento de cama mejorando la oxigenación para la esporulación de ooquistes (Williams, 2002).

3.1. TIPOS DE VACUNAS COMERCIALES

3.1.1. Vacunas vivas

La primera generación de vacunas contra coccidiosis fueron desarrolladas con cepas aisladas naturales de ooquistes de campo las cuales conferían una protección inmune contra aquellas especies que se incluían en la mezcla vacunal. Se han desarrollado numerosas vacunas con cepas de tipo salvaje, utilizando principalmente las cepas de

coccidias derivadas de manera local sin ninguna modificación que cambie la virulencia innata del parásito. Por lo que, estas vacunas siguen siendo completamente virulentas y se consideran no atenuadas (Edgar, 1955; Soultter *et al.,* 2020).

Las vacunas de segunda generación contienen ooquistes vivos de cepas de coccidias atenuadas. Se realizaron tratamientos con térmicos e irradiación X con la finalidad de atenuar los ooquistes, pero ninguno dio resultados exitosos para generar reproducciones (Jungmann y Mielke, 1989; Mielke, 1993). Aunque es menos común, se desarrolló un mecanismo de atenuación mediante el paso seriado de los ooquistes a través de huevos de gallina embrionados (McDougald y Jeffers, 1976; Bedrnik *et al.,* 1989).

Las vacunas vivas contra coccidiosis contienen ooquistes esporulados, que pueden ser atenuadas o no atenuadas (Cuadro 2). Las diferencias entre vacunas se basan en las especies que contiene cada vacuna, la sensibilidad a los fármacos anticoccidiales y su vía de aplicación. Se puede lograr una inmunidad protectora si las aves se infectan con una única dosis alta o con múltiples dosis bajas (infecciones lentas) de los ooquistes esporulados de Eimeria (Long et al. 1986).

Es crucial que los medicamentos anticoccidiales se retiren del alimento en caso de que las aves sean vacunadas con cepas vivas ya que son más sensibles a los medicamentos lo cual podría afectar la viabilidad de los ooquistes vacunales. Un punto en contra de las vacunas vivas contra la coccidiosis es que pierden su infectividad con el tiempo debido a que son vacunas con fecha de vencimiento corto, por lo que estos programas tienen que llevar un constante monitoreo, dar seguimiento durante el proceso de vacunación y un incorrecto manejo post vacunación puede generar una respuesta inmune insuficiente y coccidiosis clínica en caso de que se usen vacunas no atenuadas (Peek y Landman , 2011).

Un punto importante de las vacunas contra coccidias vivas es que su producción necesita del crecimiento de los ooquistes vacunales en las aves vivas, ya que los ooquistes no pueden producirse eficientemente *in vitro* (Marugan-Hernandez *et al.* 2020). Esto es

mucho más complejo para las vacunas vivas atenuadas que tienen una capacidad de reproducción reducida en comparación con las vacunas no atenuadas, por lo que se necesita una gran cantidad de aves para la producción de vacunas. Las vacunas atenuadas cuestan entre dos y seis veces más que las alternativas no atenuadas (Blake *et al.* 2020). La inmunidad inducida por vacunas viva, así como la infección natural, es extremadamente específica de cada especie, por lo que las vacunas con mayor eficiencia deben incluir varias cepas de diferentes especies de Eimeria (Blake y Tomley, 2014).

Cuadro 2. Principales vacunas comerciales en el mundo

Nombre comercial	**Laboratorio**	**Tipo**	**Eimeria**						
			Acervulina	**Maxima**	**Necatrix**	**Brunetti**	**Tenella**	**Praecox**	**Mitis**
Evalon	Hipra	Atenuada por precocidad	X	X	X	X	X		
Paracox 8	MSD	Atenuada	X	X	X	X	X	X	X
Livacox Q	Boehringer	Atenuada	X	X	X		X		
Bio-coccivet R	Promune	Atenuada	X	X	X	X	X	X	X
Coccivac D2	MSD	No atenuada	X	X	X	X	X		X
Inmucox 5	CEVA	No atenuada	X	X	X	X	X		

(Attree *et al.,* 2021)

3.1.1.1. Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas atenuadas consisten en cepas de Eimeria, que han sido modificadas en un laboratorio para bajar su capacidad de virulencia, esto genera una disminución de la virulencia mediante pases seriados del parásito en embriones de pollo. La selección por precocidad es el segundo método descrito para la atenuación, la precocidad se caracteriza por un ciclo de vida endógeno acortado debido a que el número de generaciones de esquizogonia disminuye porque las últimas generaciones de esquizogonia desaparecen al seleccionar los ooquistes tempranos. Como consecuencia, se reduce el número de ooquistes producidos durante la infección. Sin embargo, el potencial inmunizante se

mantiene (Jeffers, 1975).

Un inconveniente importante de las vacunas vivas contra la coccidiosis son los altos costos de producción y deficiencias en el manejo durante su aplicación si es que no hay un acompañamiento técnico, una mala dosificación puede generar una respuesta inmune insuficiente, resultando en casos de coccidiosis clínica. Esta atenuación se obtiene mediante la selección de los ooquistes que completan más tempranamente su ciclo de vida. La colecta consecutiva de los primeros ooquistes "precoces" producidos al comienzo del período patente se realiza para seleccionar a las poblaciones más estables de Eimeria, estas se caracterizan por desarrollar ciclos de vida más cortos con menos etapas endógenas generando menor un daño en el epitelio intestinal (Jeffers, 1975).

A diferencia de las vacunas vivas no atenuadas, las vacunas contra coccidia vivas atenuadas tienen un margen de seguridad mucho mayor, incluso si se administra hasta diez veces la dosis recomendada. No obstante, ambos tipos de vacunas son eficaces y pueden generar un buen grado de protección inmune contra el desafío de Eimeria. Actualmente, en Europa sólo están autorizadas vacunas vivas atenuadas, a diferencia de otros países en el mundo, donde las vacunas vivas no atenuadas son más comunes. Hasta la fecha, hay poca evidencia de la evolución del parásito hacia la resistencia a la vacunación, probablemente influenciada por la exposición del huésped a la gran y compleja gama de antígenos expresados por las diferentes especies de Eimeria a lo largo de su ciclo de vida endógeno (Shirley *et al.,* 2005).

3.1.1.1.1. Vacunas vivas atenuadas por precocidad

Nuevas investigaciones en el campo de vacunas contra coccidia utilizan con frecuencia ooquistes atenuadas de parásitos Eimeria, estos ooquistes son seleccionados debido a que presentan un ciclo de vida más corto denominado "desarrollo precoz", el número de ciclos de esquizogonia es más corto debido a que no se desarrollan los parásitos con ciclos más largos luego de la selección (Shirley y Bedrnik, 1997). la cepa

Wisconsin de *E. tenella*, en la que se seleccionó sólo la progenie más temprana de ooquistes, luego de 25 generaciones de selección, el periodo pre-patente del parásito se pudo reducir hasta aproximadamente 24 h, identificándose una aceleración del desarrollo endógeno del parásito (Jeffers, 1975). Las líneas de parásitos precoces se caracterizan por presentar una patogenicidad reducida, pero aun así conservan su inmunogenicidad (McDonald y Shirley, 1987). Luego de varios intentos se logró atenuar cada una de las siete especies aviares de Eimeria. (McDonald *et al.,* 1986). Con el pasar de los años se han desarrollado vacunas comerciales disponibles en el mercado como Paracox, Livacox, Eimerivax, Inmuner Prevencoc, Huveguard, Evalon, Evant y recientemente Evanovo (Attree *et al.,* 2021).

3.1.1.2. Vacunas vivas no atenuadas

Las vacunas no atenuadas contienen cepas de Eimeria que no han sido modificados de ninguna manera, no se ha cambiado su patogenicidad, se originan a partir de cepas de laboratorio o de campo. Algunas de estas vacunas, como CocciVac e Immucox, están disponibles en dos productos diferentes y la elección de los productos depende del tipo de ave que se va a vacunar, ya sean pollos de engorde o aves de vida larga, como reproductoras y ponedoras. Durante el uso de vacunas no atenuada, es importante que todas las aves reciban la dosis recomendad y se tengan los seguimientos para evitar la aparición de coccidiosis clínica. Por lo tanto, los protocolos de aplicación deben seguirse estrictamente (Chapman *et al.,* 2002). Para disminuir el riesgo de brotes de coccidiosis tras la vacunación, se han desarrollado vacunas atenuadas.

3.1.2. Vacunas recombinantes

Estudios recientes han demostrado el potencial de las vacunas recombinantes como una medida de control contra coccidias (Clark *et al.*, 2016; Kundu *et al.,* 2017).

Las vacunas recombinantes son preparadas con los esperozoitos, principal forma parasitaria utilizada ya que son fácil de obtener y una vez bloqueada su actividad en teoría se podría prevenir la infección. Los antígenos de superficie son el principal componente de las vacunas por la afinidad en la interacciones parásito-huésped. En el caso de Eimeria, las formas recombinantes de ambos antígenos, de superficie e interno, han sido investigados como candidatos vacunales. La inmunización vía intramuscular con el antígeno recombinante de superficie p250 produjo respuestas humorales específicas y en LT de manera *in vitro*, reduciendo el parasitismo en mucosa (Yuño y Gogorza, 2008).

La vacunación con una *E. coli* expresando una proteína recombinante es mucho más efectiva que la vacunación con una proteína sola, esto debido a que la bacteria al crecer en el intestino y estar expresando continuamente la proteína recombinante hace que el estímulo antigénico se prolongue por un mayor período de tiempo (Min *et al.,* 2004).

Las vacunas recombinantes utilizan antígenos de los ooquistes ya definidos y son clonados en presencia de un adyuvante o un vector plásmido inofensivo para estimular la respuesta inmune en las aves (Suprihati y Yunus, 2018). Debido a esta característica se continúan los estudios dirigidos a la identificación de genes nuevos capaces de generar una respuesta eficiente en el sistema inmune (Song *et al.,* 2010; Blake *et al.,* 2015; Yang *et al.,* 2017; Rafiqi *et al.*, 2018).

3.2.ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS CONTRA COCCIDIA

Se utilizan diferentes métodos para las vacunaciones anticoccidiales a las aves. Los métodos más comunes incluyen aspersión de los ooquistes directamente sobre los pollitos recién nacidos, estos son ingeridos durante el acicalamiento (Albanese *et al.*, 2018), asperjar sobre el alimentos, aspersión de geles picoteables que se administran a los pollitos recién nacidos (Danforth 1998) o por agua de bebida con un agente viscoso que mantiene los ooquistes en suspensión (Williams, 1999). Las vacunas contra ooquistes

también se pueden administrar mediante inoculación mediante gotas para los ojos en el criadero (Cuadro 3) (Chapman 1996; Williams, 2002).

Las alternativas incluyen la inyección in ovo el día 18 de la incubación del huevo. La vacunación *in ovo* es común para una variedad de vacunas virales y se han desarrollado productos como Inovocox, Evanovo para la vacunación in ovo contra la coccidiosis en pollos de engorde (Shirley *et al.,* 2005).

Cuadro 3: Métodos de administración de vacunas contra coccidia

Método de administración	Descripción
Intraocular	Se aplica una o más gotas en el ojo del ave, los ooquistes atraviesan el conducto naso lagrimal hasta llegar al intestino a través de la cavidad bucal.
Aspersión	La solución vacunal con algún colorante se asperja sobre las bandejas de los bebés en la planta de incubación y los ooquistes se absorben por vía oral directa, vía ocular e indirectamente por acicalamiento.
Gel comestible	Bandejas de gel coloreado pueden ser colocados sobre el alimento o en el agua.
Aspersión en alimento	Una suspensión acuosa de ooquistes vacunales que se pueden asperjar sobre el primer alimento que reciben las aves después de su colocación en los galpones.
Saco amnióticos (*in ovo)*	La vía más actual descubierta la cual un dispositivo administra la vacuna viva mediante inyección en el huevo dentro del saco amniótico en los embriones de pollo, esta vía aún no se ha desarrollado para la vacunación en reproductoras.

(Williams, 2002)

La aplicación precisa y uniforme de la vacuna es un punto importante para el establecimiento de una correcta inmunidad. La exposición desuniforme a la aplicación puede variar significativa en la cantidad de ooquistes ingeridos, causando una variación en el estado inmunológico y la posibilidad de un brote de coccidiosis en las aves con baja

exposición (Williams, 1998).

Un mal manejo de la cama puede agravar el problema, siendo complicado la ingestión de una cantidad suficiente de ooquistes vacunales y limitando el ciclo de los ooquistes. Las aves pueden ser sometidos a dosis de exposición relativamente altas de ooquistes no atenuados, generando una alta patogenicidad hasta mortalidad, siendo necesario el uso de anticoccidiales terapéuticos post vacunación (Reid, 1990). Las aves vacunadas necesitan recibir un alimento de pre-inicio e inicio libre de medicamentos, capaz de permitir la replicación óptima de la vacuna, seguida de una suplementación quimioprofiláctica de rutina en el alimento para limitar la reproducción incontrolada del ooquiste vacunal. Por lo que, la efectividad y la seguridad de las vacunas contra coccidiosis viva asegurarse controlando la correcta administración de la vacuna y el seguimiento de manejo de campo que asegure el ciclo de los ooquistes completo (Attree *et al.,* 2021).

3.3.**CONTROL FUTURO MEDIANTE VACUNACIÓN**

Las regulaciones actuales debido al tratamiento con anticoccidiales y vacunación contra coccidiosis requiere de esfuerzos para desarrollar nuevas estrategias de control, incluyendo nuevas investigaciones en vacunas recombinantesLas primeras vacunas recombinantes fueron desarrolladas en la década de los 80´s, desde la fecha se han estudiado diferentes antígenos candidatos (Blake y Tomley 2014), aunque hasta en la actualidad no hay ninguna vacuna recombinante disponible en el mercado. Sin embargo, las investigaciones para desarrollar vacunas recombinantes tienen futuro debido a la fuerte respuesta inmunológica lograda después de la infección natural por coccidia. Identificar los antígenos que generan una respuesta inmune natural podría proporcionar las bases para el desarrollo de vacunas. En los últimos años se han publicado varias investigaciones enfocadas en la identificación, prueba y administración de antígenos inmunoprotectores (Blake *et al.,* 2017; Venkatas y Adeleke 2019).

Se han ubicado y probado alrededor de veinticinco antígenos como posibles vacunas contra coccidias, cada uno con niveles distintos de éxito (Blake *et al.,* 2017). Estos estudios han dado como resultado la tipificación de los desafíos para poder identificar un antígeno o un grupo de ellos capaces de inducir una protección completa contra las especies de coccidia. El principal problema radica en la complejidad de los grandes genomas de las coccidias, entre 6.000 a 10.000 genes codificadores de proteínas, que van a depender de la especie (ToxoDB, 2021), lo que hace complejoubicar los antígenos que realmente estimulen y generen una respuesta inmune eficiente y segura. La explicación para que estas investigaciones aún no tengan éxito radica en que, a diferencia de las vacunas vivas, estas vacunas expresan uno o un pequeño número de antígenos inducen una respuesta inmune más focalizada y eficaz (Attree *et al.,* 2021). Se sabe que la respuesta inmune contra coccidias naturales son específicas de cada especie por lo que se requieren múltiples antígenos en una futura vacuna recombinante. Se necesita de uno a tres antígenos para asegurar una correcta protección contra una sola especie de Eimeria (Blake *et al.*, 2017), por lo que es probable que una vacuna contra coccidias recombinante para reproductoras requiera seis o más antígenos para proteger contra las especies más importantes como *E. acervulina, E. maxima y E. tenella*, siendo un gran desafío para su fabricación.

IV. EXPERIENCIAS CON UN PROGRAMA DE VACUNACIÓN CONTRA COCCIDIA

La industria avícola comercial en el Perú produce 67 millones de pollos al mes, lo que representa 7,2 millones de reproductoras pesadas al año, este gran volumen hace de que los métodos de crianza de estas aves presenten mayores factores de estrés por alta densidad, ciclos de crianza más cercanos, por lo que hace más susceptible a la presentación de eventos sanitarios que impacten en el rendimiento del ave. Las instalaciones en donde las aves se crían son en el piso, el cual se encuentra cubierto con cama termoaislante, la cual en su gran mayoría son implementadas sobre el suelo del terreno compactado, cuentan con bebederos en campana o niples suspendidas y comederos que pueden ser automatizados o recipientes tradicionales. Las heces se van acumulando en la cama conforme las aves van creciendo, incrementando la posibilidad de que la coccidiosis tenga condiciones favorables para subsistir dentro de los galpones.

Se describirá un programa en base a una vacuna viva atenuada por precocidad detallando los puntos críticos a considerar desde el proceso de vacunación, seguimiento en campo y un ejemplo de protocolo de toma de muestras en una explotación de aves reproductoras.

Para desarrollar una eficiente respuesta inmunitaria contra Eimeria, se debe asegurar de dos a tres replicación de Eimeria en el intestino de las aves. Esto significa que

el procedimiento de vacunación es fundamental para la primera ingesta de ooquistes, pero es necesario asegurar la esporulación de los nuevos ooquistes generados después de la primera ingesta durante el proceso de vacunación en el material de cama del galpón para completar la inmunización de las aves. Las vacunas atenuadas requieren una atención adicional con respecto al manejo de campo para asegurar el ciclo de los ooquistes vacunales y el desarrollo de inmunidad, en el caso de las vacunas no atenuadas, al ser cepas salvajes el manejo de campo es muy importante para evitar una replicación excesiva ya que puede desencadenar brotes de coccidiosis en las aves.

La vacunación puede realizarse por diferentes vías de aplicación, en caso de utilizar una vacunación por aspersión se debe tener en cuenta el tamaño de las gotas y la distribución de la vacuna, y ambos parámetros pueden verse afectados por diferentes factores, como el volumen administrado, la presión del aire y el tipo de boquilla por lo que se necesita una fuente constante de aire comprimido, ya que los cambios de presión pueden influir en la calidad del proceso de vacunación. Se recomienda utilizar una boquilla de gota gruesa y esta no debe contener ningún filtro. La aspersión deberá ser aplicado a gota gruesa (250 a 320 micras) con boquilla azul o marrón a 5 bares de presión, las aves bebes deben ser distribuidas en toda la superficie de la caja, evitando aglomeraciones o apilamientos, asegurando la mayor cantidad de gotas vacunales sobre el plumaje disponibles para su consumo aprovechando la conducta de acicalamiento en las aves. Importante no olvidar homogenizar la solución vacunal durante la aplicación ya que los ooquistes tienen a sedimentar por su propio peso, se recomienda utilizar un agitador magnético o realizarlo de manera manual suavemente cada 15 minutos aproximadamente.

Después de la vacunación, es importante evaluar varios parámetros para tener una evaluación adecuada de la seguridad y eficacia de la vacuna en condiciones de campo, como el estado de salud general de las aves, incluyendo signos clínicos, cambios en las heces y mortalidades anormales, peso y uniformidad. Los recuentos de ooquistes se realizaron en heces frescas durante los primeros 9 días después de la vacunación y en heces de cama semanalmente durante todo el período de estudio. Finalmente, también se

monitorearon parámetros productivos como la producción de huevos y la incubabilidad.

Los climas con poca humedad ambiental pueden afectar la viabilidad de los ooquistes, más aún si son atenuados por precocidad, es importante mantener un nivel de humedad relativa de 30-35% en cama o 60-65% en el ambiente en los galpones, sobre todo durante las dos primeras semanas de vida, asegurando una correcta esporulación de los ooquistes excretados después de la primera replicación de la vacuna en el intestino. En caso de que los niveles de humedad relativa dentro del galpón sean inferiores a los mencionados se puede tener en cuenta la densidad ya que si estas son criadas con un porcentaje bajo reducimos las opciones de que las aves picoteen la cama con los ooquistes excretados después de la primera replicación, por lo que el inicio de la inmunidad se ve afectado. Otro manejo recomendado es humedecer la cama, se recomienda a partir del día 5 post-vacunación cerca de los bebederos con una mochila de aspersión. Otro punto clave es trasladar el material de cama, de la primera zona a las zonas ampliadas conforme incrementa las dimensiones de crianza de acuerdo con la edad del ave.

Según Dardi, M. (2017) se evidencia la ausencia de signos clínicos en aves vacunadas con vacunas vivas atenuadas por precocidad a diferencia de aves con programas no atenuados, lo principales signos clínicos presentes son leves, como presencia de plumas erizadas y menor actividad, palidez en las piernas y en la cresta. También generan cambios en la apariencia de las heces a partir de la segunda o tercera semana después de la vacunación. No se evidencian cambios estadísticamente significativos en el peso corporal (Prueba U de Mann-Whitney; $p < 0,05$); sin embargo, a los 37 días post-vacunación (dpv), pueden alcanzar su valor máximo. Estos resultados son consistentes con lo esperado al ser una vacuna atenuada, ya que su replicación es muy rápida generando un pico a los 21 dpv, permitiendo el desarrollo del tracto digestivo para que los animales puedan seguir creciendo sin interferencias ligadas a la vacuna. Se puede observar la presencia de lesiones intestinales en las aves vacunadas con parásitos no atenuados a los 28, 37 dpv en duodeno, yeyuno y ciegos. Se pueden encontrar ooquistes de Eimeria en todas las aves vacunadas; sin embargo, con vacunas no atenuadas aparecieron más tarde en comparación con los otros grupos, con una vacuna atenuada por

precocidad la replicación nunca alcanza niveles tan altos como el de las vacunas no atenuadas, además, el perfil de la curva de OPG muestra el pico de la primera replicación a los 7 dpv, y el segundo pico a los 21 dpv, que corresponde a la segunda replicación, luego de la cual los animales desarrollan inmunidad contra la coccidiosis.

Una buena salud en las aves asegura una respuesta inmune óptima lo que es fundamental para minimizar el impacto de enfermedades infecciosas presentes. Por lo tanto, se deben implementar sólidas medidas de bioseguridad en el manejo que cubran los requisitos básicos de las aves como: alimento inocuo y agua desinfectada, material de cama, temperatura, humedad, iluminación y ventilación de acuerdo con la edad del ave (Peek y Landman, 2011).

Las medidas de control y bioseguridad para el evitar la coccidiosis deben enfocarse en prevenir el ingreso del parásito en las instalaciones, además, el control de su multiplicación y propagación en caso de que las aves hayan sido infectada. Sin embargo, en el campo es casi imposible lograr un nivel de bioseguridad que aseguren la crianza sin casos de coccidiosis. (Chapman, 2003).

V. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue la revisión y recopilación de información científica sobre los diferentes programas vacunales contra coccidiosis en reproductoras pesadas presentes en el Perú.

VI. METODOLOGÍA

La revisión del material bibliográfico se utilizaron diversas plataformas de búsqueda científica y páginas web de revistas indexadas (Elsevier, PubMed, Google académico, MDPI, Frontiers). Se seleccionaron artículos publicados en diferentes idiomas como inglés, español, los representaron un impacto en la investigación mundial. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda del material fue: "coccidiosis poultry", “cycle life Eimeria”, “treatment coccidiosis poultry”, “vaccines coccidiosis poultry”, “Attenuated and non-attenuated coccidiosis vaccines”, “Vaccine for breeders and layers”. Para determinar la relevancia de cada uno de los artículos se examinaron los títulos y resúmenes. En total se utilizaron 83 referencias de un total de 140 para realizar el trabajo. Con base en una revisión de la literatura, se formularon las conclusiones.

VII. DISCUSION Y CONCLUSIONES

La vacunación contra coccidiosis es la principal alternativa recomendada para aves reproductoras, dado que, hasta la fecha no hay evidencia de quiebras de inmunidad, ni generación de resistencia contra el parasito como ocurre con la mayoría de los fármacos anticoccidiales, además de ser más estable para la integridad intestinal y contribuir con la inocuidad alimentaria de los productos avícolas.

La eficacia de las vacunas contra coccidiosis está directamente relacionada con una correcta aplicación, esta debe asegurar un proceso de vacunación uniforme, estandarizado, seguro y trazable, además, de asegurar las condiciones necesarias de temperatura y humedad en granja para la correcta esporulación de los ooquistes excretados.

La atenuación o no de una vacuna es importante para poder escoger un programa contra la coccidiosis, esta falta o baja atenuación de los ooquistes pueden interferir en la salud de las aves vacunadas.

Uno de los objetivos de la crianza de aves reproductoras, es lograr la uniformidad y peso durante el período de levante, las vacunas vivas conteniendo cepas atenuadas correctamente manejadas, no generan un impacto en los parámetros productivos, y esto es debido a que tienen un potencial reproductivo menor en comparación con las cepas silvestres, y representan menos ciclos de esquizogonías durante la replicación en los enterocitos, causando así menos lesiones.

Si bien es cierto la vacunación contra coccidiosis no es una práctica común en la crianza de pollos, con el incremento cada vez mayor de regulaciones y prohibición de uso de productos terapéuticos, asociado al alto costo de desarrollar nuevos anticoccidiales, la vacunación complementada con el uso de productos naturales está cobrando cada vez mayor importancia en la industria avícola en los últimos años

VIII. REFERENCIAS

1. Albanese GA, Tensa LR, Aston EJ, Hilt DA, Jordan BJ. 2018. Evaluation of a coccidia vaccine using spray and gel applications. Poult Sci;97(5):1544–53.

2. 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. Clin Microbiol Rev 15, 58–65. doi: 10.1128/CMR.15.1.58-65.2002.

3. 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 Agric Biosci 2 (37): 1 -16. doi: https://doi.org/10.1186/s43170-021-00056-5

4. Augustine PC, Danforth HD. 1986. A study of the dynamics of the invasion of immunized birds by Eimeria sporozoites. Avian Dis 30: 347-351.

5. Bain MM, Nys Y, Dunn IC. 2016. Increasing persistency in lay and stabilizing egg quality in longer laying cycles. What are the challenges? Br Poult Sci 57(3):330–338. https ://doi.org/10.1080/00071 668.2016.11617 27

6. Barta JR. 2001. Coccidiosis. Encyclopedia of Life Sciences, 19 April 2001, 1-8. DOI: 10.1038/npg.els.0001947

7. Beach JR, Corl JC. 1925. Studies in the control of avian coccidiosis. Poult Sci. IV:83–93.

8. Becerril MC. 2014. Parasitología Médica. 4a. ed. México: Mc-Graw-Hill Interamericana Editores.p. 142-179.

9. Bedrnik P, Kucera J, Firmanova A, Jurkovic P. 1989. Field vaccination of broilers against coccidiosis. Avian Pathol 18(2):255–64.

10. Blake DP, Tomley FM. 2014. Securing poultry production from the ever-present Eimeria challenge. Trends Parasitol 30(1):12–9.

11. Blake DP, Clark EL, Macdonald SE, Thenmozhi V, Kundu K, Garg R, Jatau ID., *et al.* 2015. Population, genetic, and antigenic diversity of the apicomplexan Eimeria tenella and their relevance to vaccine development. Proc Natl Acad Sci U S A 112:5343–5350

12. Blake DP, Pastor-Fernández I, Nolan MJ, Tomley FM. 2017. Recombinant anticoccidial vaccines-a cup half full? Infect Genet Evol. 55:358–65.

13. Blake D, Knox J, Dehaeck B, Huntington B, Rathinam T, Ravipati V, Ayoade S, *et al*. 2020. Re-calculating the cost of coccidiosis in chickens. *Vet Re 51:* 1-14 doi: https://doi.org/10.1186/s13567-020-00837-2.

14. Blake D, Vrba V, Xia D, Danladi I, Spiro S, Nolan M, Underwood G, Tomley F. 2021. Genetic and biological characterisation of three cryptic Eimeria operational taxonomic units that infect chickens (Gallus gallus domesticus). International Journal for Parasitology. p 621-634.

15. Bruzual J, Marton Z. 2021. Control de la coccidiosis con vacunas en pollos de engorde. [Internet], [1 abril 2024]. Disponible en: https://aviagen.com/assets/Tech_Center/BB_Foreign_Language_Docs/Spanish_TechDocs/AviagenBrief-CoccidiosisControl-in-BroilerBreeders-2022-ES.pdf

16. Cervantes H, McDougald L, Jenkins M. 2020. Coccidiosis. En: Swayne D, ed. Diseases of poultry. 14a ed. USA: Wiley Blackwell. p 1193-1217.

17. Chapman HD. 1996. Administration of a coccidiosis vaccine to day-old turkeys via the eye and development of immunity to Eimeria species. Poult Sci.; 75(12):1496–7.

18. Chapman H. 1997. Biochemical, genetic and applied aspects of drug resistance in Eimeria parasites of the fowl. Avian Pathol. 26, 221–244.

19. Chapman HD, Cherry TE, Danforth HD, Richards G, Shirley MW, Williams RB.

2002. Sustainable coccidiosis control in poultry production: the role of live vaccines. Int J Parasitol. 32:617–629.

20. Chapman HD. 2003. Origins of coccidiosis research in the fowl–the first fifty years. Avian Dis. 47, 1–20.

21. Chroustova E, K Pinka. 1987. The efficacy of disinfectants on the oocysts of Eimeria tenella. Acta Vet. Brno 56:141–149.

22. Clark EL, Macdonald SE, Thenmozhi V, Kundu K, Garg R, Kumar S, Ayoade S, *et al*. 2016. Cryptic Eimeria genotypes are common across the southern but not northern hemisphere. Int J Parasitol 46:537–544

23. Conway DP, ME McKenzie. 2007. Poultry Coccidiosis: Diagnostic and Testing Procedures. 3rd ed. Blackwell Publishing, New York, NY.

24. Cressman MD, Z Yu, MC Nelson, SJ Moeller, MS Lilburn, HN Zerby. 2010. Interrelations between the microbiotas in the litter and in the intestines of commercial broiler chickens. Appl. Environ. Microbiol. 76:6572–6582.

25. Dalloul RA, Lillehoj HS, Shellem TA, Doerr JA. 2003. Enhanced mucosal immunity against Eimeria acervulina in broilers fed a Lactobacillus-based probiotic. Poultry Sci 82: 62-66.

26. Danforth HD, Lee EH, Martin A, Dekich M. 1997. Evaluation of a gel-immunization technique used with two different Immucox vaccine formulations in battery and floor-pen trials with broiler chickens. Parasitol Res.;83(5):445–51.

27. Dardi M, Boix O, Pagès M. 2017. Comparison between attenuated and non-attenuated coccidiosis vaccines. [Internet], [1 abril 2024]. Disponible en: https://www.hipra.com/en/comparison-between-attenuated-and-non-attenuated-coccidiosis-vaccines

28. Dierick E, Hirvonen OP, Haesebrouck F, Ducatelle R, Van Immerseel F, Goossens E. 2019. Rapid growth predisposes broilers to necrotic enteritis. Avian Pathol 48(5):416–422. https ://doi.org/10.1080/03079457.2019.16141 47

29. Edgar S. 1955. Sporulation of oocysts at specific temperatures and notes on the prepatent period of several species of avian coccidia. J Parasitol 41(2):214–6.

30. Fayer R. 1980. Epidemiology of protozoan infections: the coccidia. Vet Parasitol 6: 75-103.

31. Fiala N. 2008. Meeting the demand: An estimation of potential future greenhouse gas emissions from meat production. Ecol. Econ. 67:412–419. https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2007.12.021

32. Gutiérrez LY. 2002. Manual de Coccidiosis en pollos de engorda. Tesis UNAM, México D. F. p. 25-39.Hammond, D. M. 1973. Life cycles and development of coccidia, p. 45–79. In D. M. Hammond and P. L. Long (ed.), The Coccidia: Eimeria, Isospora, Toxoplasma, and related genera. University Park Press, Baltimore, Md.

33. Innes EA, Vermeulen AN. 2006. Vaccination as a control strategy against the coccidial parasites Eimeria, Toxoplasma and Neospora. Parasitology, 133, S145-S168.

34. Jeffers T. 1975. Attenuation of Eimeria tenella through selection for precociousness. The Journal of Parasitology: 1083–1090. doi: https://doi.org/10.2307/3279381.

35. Johnson J, WM Reid. 1970. Anticoccidial drugs: Lesion scoring techniques in battery and floor-pen experiments with chickens. Exp. Parasitol. 28:30–36.

36. Jungmann R, Mielke D. 1989. Use of Eimeria tenella radiovaccine for immunoprophylaxis in fowl against coccidiosis. Monatshefte Fuer Vet 44(13):464–6.

37. Kundu K, Garg R, Kumar S, Mandal M, Tomley FM, Blake DP, Banerjee PS. 2017. Humoral and cytokine response elicited during immunization with recombinant immune mapped protein-1 (EtIMP-1) and oocysts of Eimeria tenella. Vet Parasitol 244:44–53

38. Levine ND. 1982. Taxonomy and life cycles of coccidia. In: The Biology of the Coccidia (P.L. Long, ed.), pp. 1–33. Baltimore, USA: University Park Press.

39. Lillehoj HS, Trout JM. 1996. Avian gut-associated lymphoid tissues and intestinal immune responses to Eimeria parasites. Clin Micr Rev 9: 349-360.

40. Long PL, Johnson J, McKenzie ME, Perry E, Crane MS, Murray PK. 1986. Immunization of young broiler chickens with low level infections of Eimeria tenella, E. acervulina, or E. maxima. Avian Pathol. 15:271–278.

41. Marugan-Hernandez V, Cockle C, Mcdonald S, Pegg E, Crouch C, Blake DP, Tomley FM. 2016. Viral proteins expressed in the protozoan parasite Eimeria tenella are detected by the chicken immune system. Parasit Vectors 9:463–478. doi: 10.1186/s13071-016-1756-2

42. Marugan-Hernandez V, Jeremiah G, Aguiar-Martins K, Burrell A, Vaughan S, Xia D, Randle N, *et al*. 2020. The growth of Eimeria tenella: characterization and application of quantitative methods to assess sporozoite invasión and endogenous development in cell culture. Front Cell Infect Microbiol 10:579833. doi: 10.3389/fcimb.2020.579833

43. McDonald V, Shirley MW. 1987. The endogenous development of virulent strains and attenuated precocious lines of Eimeria tenella and E. necatrix J Parasitol. 73:993–7. doi: 10.2307/3282523.

44. McDonald V, Shirley WM. 2009. Past and future: vaccination against Eimeria. Parasitology, 136, 1477-1489.

45. McDougald L, Jeffers T. 1976. Eimeria tenella (Sporozoa, Coccidia): gametogony following a single asexual generation. Scs 192(4236):258–9.

46. Mielke D. 1993. A new system for the quantitative evaluation of the effectiveness of an Eimeria tenella radiovaccine. Appl Parasitol 34(1):11–8.

47. Min W, Dalloul RA, Lillehoj HS. 2004. Application of biotechnological tools for coccidia vaccine development. J Vet Sci Dec; 5(4):279-88.

48. Muthamilselvan T, Kuo TF, Wu YC, Yang WC. 2016. Herbal remedies for coccidiosis control: a review of plants, compounds, and anticoccidial actions. eCAM 2016:301–311.

49. Odden A, Denwood MJ, Stuen S, Robertson LJ, Ruiz A, Hamnes IS, Enemark HL. 2018. Field evaluation of anticoccidial efficacy: a novel approach demonstrates reduced efficacy of toltrazuril against ovine Eimeria spp. in Norway. Int J Parasitol Drugs Drug Resist 8: 304–311.

50. Peek HW, Landman WJ. 2011. Coccidiosis in poultry: anticoccidial products, vaccines and other prevention strategies. Veterinary Quarterly: 143–161. doi:10.1080/01652176.2011.605247

51. Price KR, Barta JR. 2010. Immunological control of coccidiosis in poultry. Studies by Undergraduate Researchers at Guelph. 4(1), 101-108.

52. Price KR. 2012. Use of live vaccines for coccidiosis control in replacement layer pullets. J. Appl. Poult. Res. 21:679–692.

53. Quiroz RH. 2005. Uso de vacunas para controlar la coccidiosis aviar en pollo de engorda. Memorias de la X jornada Médico Avícola. UNAM. México. Febrero del 2005. p 109-112.

54. Rafiqi SI, Garg R, Reena KK, Ram H, Singh M, Banerjee PS (2018) Immune response and protective efficacy of Eimeria tenella recombinant refractile body protein, EtSO7, in chickens. Vet Parasitol 15:258:108-113. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.06.013

55. Reid WM, Long PL. 1979. A diagnostic chart for nine species of fowl coccidian. In N.B. Bowen (Ed), Georgia Agricultural Experiment Stations Technical Bulletin (pp. 5-24). Athens: Georgia.

56. Reid WM. 1990. History of avian medicine in the United States. X. Control of coccidiosis. Avian Dis. 34(3):509–525.

57. Reid A, Blake D, Ansari H, Billington K, Browne H, Bryant J, Dunn M, *et al*.

2014. Genomic analysis of the causative agents of coccidiosis in domestic chickens. Genome Res 24:1676–1685

58. Reyna PS, LR Mcdougald, GF Mathis. 1982. Survival of Coccidia in Poultry Litter and Reservoirs of Infection. Avian Dis. 27:464–473.

59. 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: 199-210.

60. Rose ME, Hesketh P. 1987. Eimeria tenella: effects of immunity on sporozoites within the lumen of the small intestine. Exp Parasitol 63: 337-344.

61. Rose ME. 1996. Immunity to coccidia. In: Poultry Immunology (Davison TF, Morris TR, Payne LN ed.), Poultry Science Symposium Series, 24: 265-298.

62. Ruff MD. 1999. Important parasites in poultry production systems. Veterinary Parasitology, 84, 337-347.

63. Shirley MW, Jeffers TK, Long PL. 1983. Studies to determine the taxonomic status of Eimeria mitis, Tyzzer 1929 and E. mivati, Edgar and Seibold 1964. Parasitology 87 (Pt 2), 185-198. doi: 10.1017/s0031182000052550.

64. Shirley MW, Bedrnik P. Live attenuated vaccines against avian coccidiosis: success with precocious and egg-adapted lines of Eimeria. Parasitol Today. 1997. 13:481–4. doi: 10.1016/S0169-4758(97)01153-8.

65. Shirley MW, Chapman HD. 2005. Eight decades of research on Eimeria in poultry. Proceedings of The International Coccidiosis Conference, Foz do Iguazú (Brasil), resumen en CD.

66. Shirley MW, Smith AL, Tomley FM. 2005 The biology of avian Eimeria with an emphasis on their control by vaccination. *Adv Parasitol* 60:285–330.

67. Song H, Yan R, Xu L, Song X, ShahMAA, Zhu H, Li X. 2010. Efficacy of DNA vaccines carrying Eimeria acervulina lactate dehydrogenase antigen gene against coccidiosis. Exp Parasitol 126:224–231. doi: 10.1016/j.exppara.2010.05.015

68. Soutter F, Werling D, Tomley FM, Blake DP. 2020. Poultry coccidiosis: design and interpretation of vaccine studies. Front Vet Sci.;7:101. doi: 10.3389/fvets.2020.00101

69. Suprihati E, Yunus M. 2018. Evaluation of the antigenicity and immunogenicity of Eimeria tenella by reproductive index and histopathological changes of cecal coccidiosis virulent live vaccine in broiler chickens. Afr J Infect Dis 12:104–110

70. Tan L, Li Y, Yang X, Ke Q, Lei W, Mughal MN, Zhao J. 2017. Genetic diversity and drug sensitivity studies on Eimeria tenella field isolates from Hubei Province of China. Parasit Vectors 10:137–149. doi: 10.1186/s13071-017-2067-y

71. Tensa L, Jordan B. 2019. Comparison of the application parameters of coccidia vaccines by gel and aspersión. Poultry Science: 634–641. doi:10.3382/ps/pey364

72. Tomley FM. 1994. Antigenic diversity of the asexual developmental stages of Eimeria tenella. Parasite Immunology 16, 407–413.

73. ToxoDB. 2021. Organisms: genome info and stats. https:// toxodb. org/ toxo/app/ search/ organ ism/ Genom eData Types/ result? filte rTerm= eimeria. Accessed 14 July 2021.

74. Venkatas J, Adeleke M. 2019. A review of Eimeria antigen identification for the development of novel anticoccidial vaccines. Parasitol Res.;118(6):1701–10.

75. Vermeulen AN, Schaap DC, Schetters PM. 2001. Control of coccidiosis in chickens by vaccination. Vet Parasitol, 100, 13-20.

76. Vetterling JM, DJ Doran. 1966. Schizogony and Gametogony in the Life Cycle of the Poultry Coccidium, Eimeria acervulina Tyzzer. 1929. 52:1150–1157.

77. Williams RB. 1998. Epidemiological aspects of the use of live anticoccidial vaccines for chickens. Int J Parasitol.;28(7):1089–98.

78. Williams RB. 1999. A compartmentalised model for the estimation of the cost of coccidiosis to the world's chicken production industry. Int J Parasitol; 29(8):1209–29.

79. Williams RB. 2002. Anticoccidial vaccines for broiler chickens: pathways to success. Avian Pathol, 31: 317-353.

80. Williams RB. 2005. Intercurrent coccidiosis and necrotic enteritis of chickens: Rational, integrated disease management by maintenance of gut integrity. Avian Pathol. 34:159–180.

81. Yang G, Yao J, YangW, Jiang Y, Du J, Huang H, Gu W, *et al*. 2017. Construction and immunological evaluation of recombinant lactobacillus plantarum expressing SO7 of Eimeria tenella fusion DC-targeting peptide. Vet Parasitol 236:7–13. doi: 10.1016/j.vetpar.2017.01.023

82. Yun CH, Lillehoj HS, Lillehoj EP. 2000. Intestinal immune response to coccidiosis. Develop & Comp Immunol 24: 303-324.

83. Yuño MM, Gogorza LM. 2008. Coccidiosis aviar: respuesta inmune y mecanismos de control en la industria avícola. Coccidiosis aviar. Rev. vet. 19: 1, 61–66.