

Estudio de resistencia a antihelmínticos en explotaciones de ganado ovino del Suroeste de España. Resultados preliminares

Pablo J. Rufino-Moya¹, Rafael Zafra^{1,*}, Lilian Gonçalves-Reis¹, Isabel Acosta-García¹, Álvaro Martínez-Moreno¹, Ángela Salvador-Castaño¹, Diego Ruíz-Di Genova², Almudena Sánchez-Gómez², Francisco García-García² y F. Javier Martínez-Moreno¹

¹ Departamento de Sanidad Animal (Área de Parasitología y Enfermedades Parasitarias), Facultad de Veterinaria, Universidad de Córdoba, Edificio de Sanidad Animal, Campus de Rabanales, Córdoba, 14071, España.

² Departamento de Investigación y Desarrollo de COVAP (Cooperativa Ganadera del Valle de los Pedroches). Pozoblanco, 14400, Córdoba, España.

Resumen

Las infecciones por nematodos gastrointestinales causan pérdidas económicas significativas en las explotaciones de ovino. Su control se basa en el uso de fármacos antihelmínticos, pero su uso indiscriminado acelera el desarrollo de resistencias. El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de resistencias a antihelmínticos en granjas de ovino en el suroeste de España y analizar las prácticas de manejo que pudieran acelerar su aparición. Para ello, se seleccionaron 30 animales en cada una de las 15 explotaciones: Grupo Fenbendazol (n =10), Grupo Moxidectina (n =10) y Grupo Control (n =10). Se recogieron muestras de heces antes de la aplicación de los fármacos (día 0) y a los 15 días post-tratamiento para evaluar la posible presencia de resistencia mediante la prueba de reducción del recuento de huevos en heces (FECRT). También se realizó una encuesta a los ganaderos para conocer sus prácticas de manejo. Los recuentos coprológicos mostraron que 4 explotaciones (26,7 %) presentaban una eficacia reducida al fenbendazol y 1 (6,7 %) una eficacia dudosa. En cuanto a la moxidectina, 1 explotación (6,7 %) mostró una eficacia reducida y 3 (20 %) presentaron una eficacia dudosa. La encuesta reveló que el 93,3 % de las fincas no realizaron análisis coprológicos en el último año y el 100 % optaron por tratar a todo el rebaño en lugar de realizar un tratamiento selectivo. Este estudio pone de manifiesto la presencia de resistencias al fenbendazol y moxidectina en el ovino del suroeste de España y sugiere que ciertas prácticas de manejo pueden promover y acelerar esta resistencia.

Palabras clave: Benzimidazoles, lactonas macrocíclicas, fenbendazol, moxidectina, prueba de reducción del recuento de huevos en heces, encuesta.

* Autor para correspondencia: v62zafle@uco.es

Cita del artículo: Rufino-Moya P.J., Zafra-Leva R., Gonçalves-Reis L., Acosta-García I., Martínez-Moreno A., Salvador A., Ruíz-Di Genova D., Sánchez-Gómez A., García-García F., Martínez-Moreno F.J. (2025). Estudio de resistencia a antihelmínticos en explotaciones de ganado ovino del Suroeste de España. Resultados preliminares. ITEA-Información Técnica Económica Agraria 121(2): 136-151. <https://doi.org/10.12706/itea.2024.019>



Copyright: © 2025 de los autores. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia de uso y distribución Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY NC SA 4.0)

Study of anthelmintic resistance in sheep farms in southwestern Spain. Preliminary results

Abstract

Gastrointestinal nematode infections cause significant economic losses in sheep farms. Their control is based on use of antihelminthic drugs, but their indiscriminate use accelerates the development of resistance. The objective of this study was to evaluate the presence of resistance to antihelminthics in sheep flocks in Southwestern Spain and to assess management practices that might accelerate its occurrence. For this purpose, 30 animals were selected in each of the 15 farms: Fenbendazole group (n =10), Moxidectin group (n =10) and Control group (n =10). Fecal samples were collected before the application of the drugs (day 0) and 15 days post-treatment to evaluate potential resistance through the fecal egg count reduction test (FECRT). A survey was also conducted with farmers to understand their management practices. The coprological counts showed 4 farms (26.7 %) with reduced efficacy to fenbendazole and 1 (6.7 %) with doubtful efficacy. Regarding moxidectin, 1 farm (6.7 %) showed reduced efficacy and 3 (20 %) presented doubtful efficacy. The survey revealed that 93.3 % of the farms did not perform coprological analysis in the last year, and 100 % opted for treating the entire flock rather than selective treatment. This study highlights the presence of resistance to fenbendazole and moxidectin in sheep in Southwestern Spain and suggests that certain management practices may promote and accelerate this resistance.

Keywords: Benzimidazoles, macrocyclic lactones, fenbendazole, moxidectine, fecal egg count reduction test, survey.

Introducción

La producción de ganado ovino en España es muy importante. De hecho, España es el primer país en censo y en producción de carne de ovino de toda la Unión Europea. Además, el 56 % de toda la cabaña ovina española se encuentra en Suroeste del país, englobando las comunidades de Andalucía, Extremadura y Castilla-La Mancha (MAPA, 2023). Sin embargo, la rentabilidad de las explotaciones puede verse mermada por las infecciones parasitarias producidas por nematodos gastrointestinales (NGI) que provocan pérdidas económicas directas e indirectas debido a bajada de las producciones e incremento de los gastos en alimentación y en medicamentos (Mavrot et al., 2015; Charlier et al., 2020). La principal medida de control para contrarrestar este problema ha sido el tratamiento con fármacos antihelmínticos, que usados de manera descontrolada e indiscriminada aceleran la aparición de resistencias a antihelmínticos (RA) (Hoste et al., 2011; Martínez-Valladares et al., 2015). La

prueba de reducción del recuento de huevos en heces o FECRT (del inglés "Fecal Egg Count Reduction Test") es la principal prueba *in vivo* recomendada por la Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, WAAVP) para el estudio de la RA por ser sencilla, barata y no invasiva (Kaplan et al., 2023).

El primer trabajo que abordó la RA en NGI de pequeños rumiantes en España fue realizado en León por Rojo-Vázquez y Martínez-Fernández (1993), quienes describieron una sospecha de resistencia a benzimidazoles en rebaños de ganado ovino tratados 2-3 veces al año. Sin embargo, no fue hasta 1997 cuando se confirmó un caso de resistencia al netobimín en ganado caprino de Asturias (Requejo-Fernández et al., 1997). A partir del 2000, el número de estudios aumentó debido a la preocupación y a la problemática existente por la falta de eficacia de los fármacos sobre los NGI en el ganado ovino, describiéndose resistencia a distintos principios activos en diferentes áreas de España, aunque la mayoría

de los estudios se han desarrollado en áreas del norte peninsular. Respecto al estudio de RA a los benzimidazoles, se ha encontrado presencia de resistencia al albendazol en Castilla y León. En un estudio realizado entre 1999 y 2003 se detectó la presencia de resistencia en un 12,7 % de los rebaños estudiados mediante FECRT (Álvarez-Sánchez et al., 2006). En este sentido, otro estudio realizado entre 2006-2011 determinó la presencia de resistencia en un 13,6 % de los rebaños muestreados mediante FECRT en las provincias de Zamora y León (Martínez-Valladares et al., 2013). Sin embargo, un estudio llevado a cabo posteriormente (2011-2012) en el mismo área, reveló un aumento significativo, con un 30 % de las explotaciones resistentes al albendazol mediante FECRT (Martínez-Valladares et al., 2015). Más recientemente, en el último estudio realizado en esta área (2015-2016) se detectó una resistencia al albendazol del 35 % mediante FECRT (Martínez-Valladares et al., 2020). En Galicia, Díez-Baños et al. (2008) también encontraron presencia de RA al albendazol en el 15 % en los rebaños analizados mediante FECRT entre 2002 y 2003. En cuanto al grupo de las lactonas macrocíclicas, se ha evaluado la resistencia a la ivermectina en Castilla y León obteniendo una falta de eficacia en el 15,7 % (Álvarez-Sánchez et al., 2006); 27,3 % (Martínez-Valladares et al., 2013) y 75 % (Martínez-Valladares et al., 2015) de los rebaños estudiados. Otro principio activo evaluado en trabajos anteriores ha sido la moxidectina, alcanzándose un porcentaje de presencia de resistencia del 25 % en Castilla y León (Martínez-Valladares et al., 2015) y del 5 % en Galicia (Díez-Baños et al., 2008) en los rebaños evaluados. En algunas ocasiones se han descrito rebaños que presentaban multiresistencia a diferentes principios activos contra los NGL. En Castilla y León, Martínez-Valladares et al. (2013) encontraron que el 4,5 % de los rebaños ovinos presentaban resistencia

al albendazol+levamisol+ivermectina. En la misma región, Martínez-Valladares et al. (2015) señalaron que en el 50 % de los rebaños estudiados se observó multiresistencia a varios fármacos, siendo un 10 % resistente a todos los fármacos evaluados (albendazol+levamisol+ivermectina+moxidectina).

El desarrollo de RA está influenciado por las medidas sanitarias y de manejo que se llevan a cabo en la explotación, tales como la introducción de nuevos individuos en el rebaño, la frecuencia de tratamientos, la dosificación, la rotación de parcelas de pastoreo, la alternancia de productos farmacológicos o el tamaño de la población de NGL *in refugia* (Silvestre et al., 2002; Valcárcel et al., 2013; Fissiha y Kinde, 2021). De estos, los principales factores responsables del desarrollo de RA son: tratamientos demasiado frecuentes, subdosificación de antihelmínticos, falta de rotación de principios activos y el tamaño poblacional de los parásitos *in refugia* (Chartier et al., 1998; Jabbar et al., 2006; Sargison et al., 2007). Además, la RA puede estar influenciada por la convivencia de ovino y caprino, ya que este último metaboliza los antihelmínticos de manera más rápida. Por tanto, aplicaciones a dosis recomendadas para ovino podrían ser insuficientes y promover la aparición de RA, por lo que se sugiere que se traten con 1,5 o 2 veces la dosis recomendada para ovino (Requejo-Fernández et al., 1997; Hoste et al., 2011; Zanzani et al., 2014).

En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de resistencia a benzimidazoles y lactonas macrocíclicas en rebaños de ovino de aptitud cárnica del Suroeste de España mediante FECRT. Además, con la información recopilada mediante una encuesta se pretendió detectar qué medidas de manejo y sanitarias podrían estar implicadas en la aparición de casos de RA en explotaciones del área de estudio.

Material y métodos

Selección de las explotaciones

La selección de las explotaciones se hizo en base al estudio previo realizado por Rufino-Moya et al. (2024), donde se llevaron a cabo encuestas y análisis coprológicos en 159 explotaciones de ovino entre los meses de abril y mayo de 2021. Este estudio se desarrolló en el suroeste de España, participando explotaciones pertenecientes a la Cooperativa Ganadera del Valle de los Pedroches (COVAP) y procedentes de las provincias de Córdoba, Badajoz y Ciudad Real. Se seleccionaron 15 de las explotaciones participantes (Figura 1) en base a su carga parasitaria de NGI y a la predisposición de sus ganaderos para participar. Todas las explotaciones seleccionadas fueron de ganado ovino de aptitud cárnica con régimen en extensivo, sin contacto con ganado caprino, y alimentadas con pasto y concentrado. El censo medio de las explotaciones fue de $612,5 \pm 274,9$ con un rango de 114 a 1146 animales por explotación.

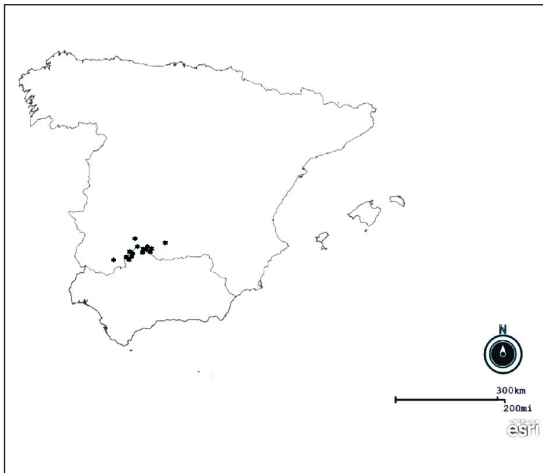


Figura 1. Mapa de localización de las explotaciones muestreadas (n=15). Mapa creado con Epi Info® v. 7.2.6.0.

Figure 1. Map of the sampled farms (n=15). Map created with Epi Info® v. 7.2.6.0

Selección de los animales

En el mes de noviembre de 2021 se realizó la selección del número de animales de acuerdo a Kaplan (2020). De cada una de las 15 granjas se seleccionaron 30 ovejas adultas no lactantes y se dividieron de manera equitativa en 3 grupos: un grupo de animales (Grupo Fenbendazol) tratados con fenbendazol (n=10), un segundo grupo (Grupo Moxidectina) tratado con moxidectina (n=10), y por último, un tercer grupo de animales (Grupo Control) que no recibieron ningún tipo de tratamiento (n=10). Estos animales tuvieron como requisito no estar tratados con antihelmínticos dentro de los 3 meses anteriores al presente estudio.

Selección de antihelmínticos

En el caso de los benzimidazoles se decidió usar fenbendazol como principio activo debido a su alta efectividad previa y a ser un producto comúnmente administrado en la zona de estudio. Además este principio ya se ha usado en otros estudios de resistencia en pequeños rumiantes (Singh et al., 2017; Lambert et al., 2019b; Antunes et al., 2022; Krücken et al., 2024). Para evaluar la resistencia a las lactonas macrocíclicas se usó la moxidectina debido a su largo periodo de acción. A esto hay que sumar que, dicho principio activo ya se ha usado en estudios previos en España (Díez-Baños et al., 2008; Martínez-Valladares et al., 2015).

Prueba de reducción del recuento de huevos en heces (FECRT)

Se recogieron muestras fecales del recto de los 30 animales seleccionados de cada explotación a día 0 (antes del tratamiento) y a los 15 días post-tratamiento. El mismo día 0 se trataron los animales del grupo Fenbendazol (n=10) con fenbendazol (Panacur®, 25 mg/ml, 10 mg

de fenbendazol/kg p.v. en dosis única; MSD Animal Health S.r.l) y a los del grupo Moxidectina (n =10) con moxidectina (Cydectin® Larga Acción 20 mg/ml; 1 mg moxidectina/kg p.v. en una dosis; Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L), dejando al grupo Control (n =10) sin tratamiento.

Análisis parasitológico

Todas las muestras fecales fueron frescas y recogidas directamente del recto. Una vez recogidas se enviaron a Área de Parasitología del Departamento de Sanidad Animal de la Universidad de Córdoba (España) y se conservaron en refrigeración a 4 °C hasta su análisis. Se analizaron 900 muestras obtenidas del muestreo previo y posterior al tratamiento mediante una técnica modificada de McMaster (MAFF, 1986), que permite expresar los resultados en huevos por gramo de heces (HPG) y ofrece una sensibilidad analítica de 50 HPG. Para ello, se analizaron 3 g heces, utilizando solución de flotación de sulfato de zinc (Panreac®, Barcelona, España) con una densidad de 1,35.

Encuesta

La encuesta estuvo compuesta por 21 preguntas cerradas que se clasificaron en tres secciones. La primera sección estuvo relacionada con datos generales sobre la explotación (localización, tamaño del rebaño, especies animales y tipo de producción). La segunda sección se refería a cuestiones relacionadas con el manejo de la explotación (manejo de los pastos, tipo de alimentación y nueva entrada de animales). Por último, la tercera sección estaba relacionada con las infecciones parasitarias y el uso de antihelmínticos (frecuencia de análisis coprológicos, frecuencia y estrategia de desparasitación, rotación de princi-

pios activos, asesoramiento veterinario y sospechas de resistencia a los antihelmínticos). A partir de las respuestas de esta encuesta, también se intentó identificar las prácticas de manejo que se consideran de riesgo y que podrían estar relacionadas con el desarrollo de RA de acuerdo a lo establecido por Silvestre et al. (2002).

Análisis estadístico

Las respuestas de las encuestas se recogieron en una hoja de cálculo usando Microsoft Excel. Los datos obtenidos de las diferentes explotaciones se expresaron como frecuencias, tanto para las preguntas cerradas como las multirrespuesta, siendo expresados los resultados como porcentaje en base a la respuesta seleccionada.

Para determinar la posible presencia de RA, el FECR se calculó aplicando un método de análisis binomial negativo desarrollado por Matthew Denwood (COMBAR, 2021). La eficacia del tratamiento antihelmíntico se interpretó de acuerdo con las recomendaciones de la WAAVP (Coles et al., 1992), revisado recientemente por Levecke et al. (2018). De manera que una eficacia reducida del antihelmíntico se da cuando $FECR < 95\%$ y el límite inferior del intervalo de confianza del $95\% < 90\%$; la eficacia sería dudosa cuando $FECR < 95\%$ o el límite inferior del intervalo de confianza del $95\% < 90\%$ y la eficacia sería normal cuando $FECR \geq 95\%$ y el límite inferior del intervalo de confianza del $95\% \geq 90\%$.

Mediante el software estadístico Jamovi v.2.3 (Jamovi Project, 2023) se evaluó la asociación de determinados factores de riesgo con la presencia de RA en las explotaciones mediante un análisis de Odds ratio univariado y bivariado, donde p valor $< 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Evaluación de la resistencia a antihelmínticos

En la Tabla 1 se describe la carga parasitaria media para el grupo Control y la carga parasitaria media antes y después para el grupo Fenbendazol. Se observó que el fenbendazol tuvo una eficacia reducida frente a los NGI en 4 de las 15 explotaciones (26,7 %) muestreadas. Además, otra explotación presentó una eficacia dudosa, con que la posible RA podría

ascender hasta el 33,3 % de las explotaciones estudiadas.

En la Tabla 2 se describe la carga parasitaria media para el grupo Control y la carga parasitaria media antes y después para el grupo Moxidectina. Tan solo una explotación presentó una eficacia reducida de la moxidectina frente a los NGI (6,7 %). Sin embargo, 3 explotaciones más presentaron una eficacia dudosa, pudiendo ascender la posible resistencia a moxidectina a un 26,7 % de las explotaciones analizadas.

Tabla 1. Carga parasitaria media, expresada como huevos por gramo (HPG) así como la reducción de huevos en heces (FECR) de cada explotación para los animales tratados con Fenbendazol.
Table 1. Mean parasitic burden, expressed as eggs per gram (EPG), and the faecal eggs count reduction (FECR) for the farms analyzed and treated animals with Fenbendazol.

Granja	CONTROL		FENBENDAZOL		Eficacia (%)	p
	D0	D15	D0	D15		
1	90	65	80	5	93,8	0.267 [†]
2	275	555	150	45	70	<0,001 [*]
3	60	65	25	0	100	–
4	145	255	235	0	100	–
5	30	75	65	0	100	–
6	165	35	190	0	100	–
7	245	80	210	0	100	–
8	160	150	210	0	100	–
9	105	375	115	0	100	–
10	380	80	230	0	100	–
11	175	90	320	0	100	–
12	85	95	90	0	100	–
13	270	155	275	50	81,8	0,003 [*]
14	355	275	245	50	79,6	0,001 [*]
15	135	60	65	45	30,8	<0,001 [*]

†Dudoso. *Eficacia reducida.

Tabla 2. Carga parasitaria media, expresada como huevos por gramo (HPG) así como la reducción de huevos en heces (FECR) de cada explotación para los animales tratados con Moxidectina.

Table 2. Mean parasitic burden, expressed as eggs per gram (EPG), and the faecal eggs count reduction (FECR) for the farms analyzed and treated animals with Moxidectin.

Granja	CONTROL		MOXIDECTINA		Eficacia (%)	p
	D0	D15	D0	D15		
1	90	65	45	0	100	–
2	275	555	220	0	100	–
3	60	65	90	0	100	–
4	145	255	250	5	98	0,09 [†]
5	30	75	40	0	100	–
6	165	35	75	0	100	–
7	245	80	195	0	100	–
8	160	150	100	0	100	–
9	105	375	100	0	100	–
10	380	80	200	0	100	–
11	175	90	135	35	73,1	0,009 [*]
12	85	95	60	0	100	–
13	270	155	495	40	91,9	0,194 [†]
14	355	275	215	15	93	0,238 [†]
15	135	60	60	0	100	–

†Dudoso. *Eficacia reducida.

En la Tabla 3 se muestra la relación de explotaciones que han presentado eficacia reducida o dudosa al fenbenzadól y/o moxidectina. En conjunto, un total de 7 de las 15 explotaciones han mostrado una eficacia reducida o dudosa para al menos uno de los dos productos (46,7 %). Entre ellas, 5 explotaciones han mostrado eficacia reducida (33,3 %) y 4 (26,7 %) eficacia dudosa para alguno de los dos antihelmínticos. Además, cabe destacar que 2 explotaciones (13,3 %) presentaron simultáneamente eficacia reducida al fenbenzadól y eficacia dudosa a la moxidectina.

Encuestas: medidas de manejo y control sanitario

En la Tabla 4 se muestran los resultados de las encuestas realizadas en las explotaciones. Cabe destacar que 93,3 % de los ganaderos consideraron importantes los problemas causados por parásitos, aunque la frecuencia de dichos problemas fue catalogada como baja (46,7 %) o como moderada (53,3 %) sin que se existieran casos de frecuencia alta (0 %). Generalmente, la frecuencia de asesoramiento para el control de los parásitos fue de

Tabla 3. Granjas en las que se ha observado eficacia reducida o dudosa frente al tratamiento con fenbendazol y/o moxidectina.

Table 3. Farms that have shown reduced or inconclusive efficacy against treatment with fenbendazole and/or moxidectin.

Granja	FENBENDAZOL		MOXIDECTINA	
	Eficacia (%)	P	Eficacia (%)	p
1	93,8	0,267 [†]	–	–
2	70	<0,001*	–	–
4	–	–	98	0,09 [†]
11	–	–	73,1	0,009*
13	81,8	0,003*	91,9	0,194 [†]
14	79,6	0,001*	93	0,238 [†]
15	30,8	<0,001*	–	–

[†]Dudoso. *Eficacia reducida.

2 veces al año en la mayoría de las explotaciones (57,20 %); sin embargo, la participación de los veterinarios en los planes de desparasitación solo se dio en el 6,7 % de las explotaciones. La frecuencia de tratamiento tanto en ovino adulto como en cría fue fundamentalmente dos veces al año (86,6 % y 71,9 %, respectivamente), mientras que para las crías se hizo mayoritariamente un tratamiento anual (70 %). El antihelmíntico más usado fueron las lactonas macrocíclicas (92,3 %), seguido del closantel (46,2 %) y los benzimidazoles (30,8 %). La rotación de fármacos se produjo en el 53,8 % de las explotaciones y el tratamiento a todo el lote se hizo en el 100 % de las explotaciones. Respecto a los protocolos de llegada de nuevos animales, sólo el 46,20 % de las explotaciones respetaron los periodos de cuarentena y el 50 % de las explotaciones trataron con antihelmínticos a los animales nuevos. A pesar de lo expuesto anteriormente, solo el 26,7 % de los ganaderos sospecharon que pueden tener fenómenos de RA en su explotación.

El estudio de asociación entre las medidas de manejo y la aparición de fenómenos de resistencia no presentó ningún resultado que fuera significativo estadísticamente ($p > 0,05$), tanto para la resistencia general (estudiando de manera conjunta benzimidazoles y lactonas macrocíclicas) como para benzimidazoles y lactonas macrocíclicas de manera separada.

Discusión

Existen descritos numerosos métodos que permiten evaluar la resistencia a los antihelmínticos: i) pruebas *in vivo* como el FECRT y el test de eficacia controlada (conteo de parásitos en necropsia) ii) pruebas *in vitro* (inhibición de migración larval, pruebas de motilidad, desarrollo larval, alimentación larval y eclosión de huevos) y pruebas moleculares (Coles et al., 1988; Elard et al., 1999; Fissiha y Kinde, 2021). A pesar de su utilidad en investigación, las pruebas *in vitro* y moleculares presentan limitaciones para el diagnóstico

Tabla 4. Resultados de las encuestas realizadas en las explotaciones estudiadas.

Table 4. Survey results from the studied farms.

	n ¹	%
¿Considera importante los parásitos?	15	
Si	14	93,30
No	1	6,70
No lo se	0	0,0
Frecuencia de problemas por parásitos	15	
Baja	7	46,70
Moderada	8	53,30
Alta	0	0,0
¿Realiza al menos una coprología al año?	15	
No	14	93,30
Si	1	6,70
¿Participa el veterinario en la planificación de las desparasitaciones?	15	
Si	1	6,70
No	14	93,30
En el último año, frecuencia de asesoramiento para control de parásitos	14	
Nunca	0	0,0
1	3	21,40
2	8	57,20
>2	3	21,40
En el último año, ¿has tratado a las ovejas adultas?	15	
Nunca	0	0,0
1 vez año	1	6,70
2 veces año	13	86,60
Más de 2 veces año	1	6,70
En el último año, ¿has tratado a las crías?	14	
Nunca	0	0,00
1 vez año	3	21,40
2 veces año	10	71,90
Más de 2 veces año	1	6,70
En el último año, ¿has tratado a los corderos?	10	
Nunca	0	0,0
1 vez año	7	70,00
2 veces año	3	30,00
Más de 2 veces año	0	0,0

Tabla 4. Resultados de las encuestas realizadas en las explotaciones estudiadas (continuación).
 Table 4. Survey results from the studied farms (continuation).

	n ¹	%
En el último año, ¿qué clase de antiparasitario has usado?²	13	
No sé	0	0,0
Ninguno	0	0,0
Benzimidazoles	4	30,80
Lactonas	12	92,30
Clorsulon	0	0,0
Closantel	6	46,20
Levamisol	1	7,70
Nitroxinil	1	7,70
Otros	0	0,0
Si desparasita, ¿realiza rotación de antiparasitario?	13	
Si	7	53,80
No	6	46,20
Sistema de tratamiento	14	
Todo el lote	14	100,00
Individual	0	0,00
Desparasita animales que entran nuevos	12	
Si	6	50,00
No	6	50,00
Traslada a animales a pastos justo después de tratar	15	
No	8	53,30
Si	7	46,70
Sospecha de resistencias	15	
Si	4	26,70
No	11	73,30
No sé	0	0,00
Traslado corderos a pasto tras destete	15	
Si	2	13,30
No	13	86,70
Ovejas nuevas pastan con rebaño	13	
Si	7	53,80
No	6	46,20

¹Los números de la primera línea de cada pregunta indican el número de respuestas a esa pregunta. n puede ser inferior al número total de explotaciones encuestadas debido a preguntas sin respuesta o no aplicables. ²Preguntas con múltiple respuesta.

de RA en granjas. Por ello, el FECRT sigue siendo el método de elección para evaluar la eficacia de los fármacos y diagnosticar resistencia (Kaplan et al., 2023).

En las explotaciones estudiadas se detectaron fenómenos de resistencia a los benzimidazoles (grupo Fenbendazol) como a las lactonas macrocíclicas (grupo Moxidectina). Respecto a los benzimidazoles, el 26,7 % de las explotaciones presentaron resistencia al fenbendazol. La resistencia al fenbendazol no se ha descrito previamente en España, ya que para la evaluación de resistencia a benzimidazoles en España se ha administrado albendazol. En este sentido, el presente resultado tuvo cierta similitud con el estudio más reciente realizado en Castilla y León donde encontraron la presencia de resistencia a albendazol en el 35 % de los rebaños estudiados (Martínez-Valladares et al., 2020). En otras áreas, como Galicia, la presencia de resistencia al albendazol tan solo se detectó en el 15 % de los rebaños analizados (Díez-Baños et al., 2008). Sin embargo, en otros países europeos se ha administrado fenbendazol como principio para estudiar la resistencia a benzimidazoles. En países de la cuenca mediterránea como Portugal, se encontró resistencia al fenbendazol en dos explotaciones con ganado ovino y caprino (Antunes et al., 2022), mientras que no se detectó resistencia al fenbendazol tanto en ovino como caprino en estudios realizados en Italia (Lambertz et al., 2019b y 2019a). En el norte de Europa, Krücken et al. (2024) encontraron que el 77,7 % explotaciones de ovino en Alemania presentaron resistencia al fenbendazol.

Se determinó una sola explotación resistente a la moxidectina, que representó un 6,7 % de las explotaciones analizadas. Este resultado fue similar al 5 % encontrado por Díez-Baños et al. (2008) en Galicia e inferior al 25 % encontrado en León por Martínez-Valladares et al. (2015). Fuera de España, Krücken et al. (2024) encontraron un 69,2 % de explotaciones de ovino con resistencia a la moxidec-

tina en Alemania. Es destacable que en tres explotaciones la eficacia de la moxidectina fue dudosa. Este hecho puede deberse a que el intervalo entre el muestreo pre y post tratamiento fue de 14 días, en lugar de 17 a 21 días como se recomienda para moxidectina (Kaplan et al., 2023). Sin embargo, otros autores (Coles et al., 1992; Kaplan, 2020) indicaron que en estudios donde se comprueben varios principios activos, como es el caso, haya un intervalo entre muestreos de 14 días. Otra razón de la aparición de tantas explotaciones dudosas de resistencia a la moxidectina podría ser la existencia de resistencias cruzadas con la ivermectina, como describió Martínez-Valladares et al. (2015), quienes encontraron que todas las explotaciones resistentes a la moxidectina también lo fueron a la ivermectina, pero no todas las explotaciones resistentes a la ivermectina lo fueron a la moxidectina.

Dos de las explotaciones muestreadas presentaron resistencia al fenbendazol a la vez que fueron dudosas de resistencia a la moxidectina, representando un 13,3 % de las explotaciones estudiadas. La resistencia a benzimidazoles y lactonas macrocíclicas de manera simultánea ya se ha descrito anteriormente. Martínez-Valladares et al. (2013) describieron que un 4,5 % de las explotaciones estudiadas presentaron resistencias simultáneas a albendazol+ivermectina+levamisol (4,5 %). Por otro lado, Martínez-Valladares et al. (2015) encontraron un 10 % de explotaciones con resistencia simultánea a albendazol+moxidectina+ivermectina+levamisol. Además, este mismo estudio también encontró un 10 % de explotaciones resistentes de manera simultánea a la ivermectina y la moxidectina. Fuera de nuestras fronteras, Krücken et al. (2024) describieron que un 62,5 % de las explotaciones fueron resistentes al fenbendazol+moxidectina+ivermectina y que un 12,5 % de las explotaciones fueron resistentes al fenbendazol+ivermectina.

Viendo los resultados de este estudio de manera global, fueron 5 las explotaciones con implicaciones de resistencia a benzimidazoles

y solo una de ellas con resultados dudosos de resistencia. Hay 4 explotaciones que presentaron resistencia a la moxidectina, aunque en 3 de ellas los resultados fueron dudosos. Esto sugiere que los problemas de resistencia son superiores frente a benzimidazoles que frente a moxidectina en el área estudiada. Sin embargo, el uso de lactonas macrocíclicas fue superior (92,3 %) que el uso de benzimidazoles (30,8 %) en las desparasitaciones del último año según los resultados de la presente encuesta. Pero es posible que haya existido un uso excesivo de estos fármacos en años previos como han sugerido estudios realizados en Galicia (Pedreira et al., 2006), y en Andalucía, Extremadura, Castilla y León y Castilla-La Mancha (Rojo-Vázquez y Hosking, 2013), que ponen de manifiesto un mayor uso de benzimidazoles frente a otros fármacos. Otra razón para encontrar un mayor número de explotaciones con resistencia frente a los benzimidazoles que frente a las lactonas macrocíclicas podría ser debido a que los mecanismos para el desarrollo de RA frente a los benzimidazoles es más simple que frente a lactonas macrocíclicas, ya que está bien establecido que la RA frente a los benzimidazoles se desarrolla por una alteración estructural en la proteína β -tubulina, mientras que para las lactonas macrocíclicas hay varias dianas celulares que pueden interferir en la aparición de la RA (Whittaker et al., 2017). Sumado a ello, la moxidectina podría ser más eficaz y reducir los casos de resistencia debido a que esta molécula tiene un mayor tiempo de persistencia de acción antihelmíntica que los benzimidazoles gracias a sus características fisicoquímicas y farmacocinéticas que le confiere un carácter altamente lipofílico (Martínez-Valladares et al., 2012). Además, la aplicación subcutánea de la moxidectina frente a la aplicación oral del fenbendazol podría dar lugar a menos resistencias ya que la administración subcutánea produce mayores concentraciones del fármaco en el plasma para un mayor periodo de

tiempo (Martínez-Valladares et al., 2012). Sin embargo, Leathwick et al. (2020) describieron que la concentración plasmática de ivermectina puede alcanzar concentraciones desiguales en la luz del aparato digestivo dependiendo de la zona de éste, afectando de diferente manera a los diferentes grupos de NGI según su localización, estableciéndose un tipo administración del fármaco más efectiva según la especie parásita a tratar en cada caso.

La asociación entre las medidas de manejo y la presencia de resistencias no fue estadísticamente significativa, quizás debido a un número insuficiente de granjas analizadas y de respuestas recogidas. Sin embargo, la encuesta realizada pone de manifiesto que en las explotaciones evaluadas se llevaron a cabo medidas que, a priori, favorecen y aceleran la aparición de casos de RA de acuerdo con lo indicado en estudios previos (Silvestre et al., 2002; Valcárcel et al., 2013; Fissiha y Kinde, 2021). Además de llevarse a cabo medidas desaconsejadas para evitar la RA, dichas medidas se dan en un alto porcentaje de explotaciones. Se realizaron prácticas que tienen un riesgo alto de promover el desarrollo de RA según Valcárcel et al. (2013), como no desparasitar el ganado nuevo que entra a la explotación (50 %), tratar más de dos veces al año (6,7 %), no rotar antihelmínticos (46,22 %) o que el veterinario no participe en la planificación. La aplicación de dos tratamientos al año (86,6 %) podría conllevar a un riesgo intermedio para el desarrollo de RA, mientras que los regímenes de explotación en extensivo (100 %) permiten un riesgo bajo para el desarrollo de RA de acuerdo con Silvestre et al. (2002). El tratamiento a individuos hospedadores concretos en lugar del tratamiento de todo el rebaño es una medida que evita el desarrollo de RA (Silvestre et al., 2002; Fissiha y Kinde, 2021; Charlier et al., 2022). Sin embargo, tan solo el 6,7 % de las explotaciones hicieron análisis coprológico y todas realizaron tratamientos al rebaño completo.

Conclusiones

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la existencia de resistencia a fenbendazol y moxidectina mediante la prueba de reducción del recuento de huevos en heces (FECRT) en explotaciones ovinas en el suroeste de España, con mayor importancia en el caso del fenbendazol. Al mismo tiempo, las prácticas sanitarias y de manejo que se están llevando a cabo, como la omisión de análisis coprológicos, la falta de rotación de fármacos antihelmínticos, la ausencia de supervisión veterinaria y la desparasitación de todo el rebaño, podrían contribuir significativamente al desarrollo de resistencia a antihelmínticos. Por tanto, se debería seguir investigando la posible aparición de más casos de resistencia a antihelmínticos aumentando el número de explotaciones y el número de fármacos a evaluar, ajustando adecuadamente el tiempo entre los muestreos de pre y post tratamiento. Además, sería recomendable, a la vista de los resultados de la encuesta, concienciar a los ganaderos para implementar las medidas correctas que eviten que se acelere el desarrollo de casos de RA en su explotación.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por la Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad de la Junta de Andalucía mediante la concesión del Proyecto "Resistencia a Antihelmínticos de Nematodos Gastrointestinales en Pequeños Rumiantes: Estrategias Alternativas de Control (1263234-R)".

Los autores desean expresar su más sincero agradecimiento a todos los ganaderos que generosamente participaron en este estudio, así como al personal del Departamento de Investigación y Desarrollo de COVAP.

Referencias bibliográficas

- Álvarez-Sánchez M.A., Pérez-García J., Cruz-Rojo M.A., Rojo-Vázquez F.A. (2006). Anthelmintic resistance in trichostrongylid nematodes of sheep farms in Northwest Spain. *Parasitology Research* 99(1): 78-83. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0130-2>
- Antunes M.I., Lima M.S., Stilwell G., Romeiras M.I., Fragoso L., Madeira De Carvalho L.M. (2022). Anthelmintic efficacy in sheep and goats under different management and deworming systems in the region of Lisbon and Tagus Valley, Portugal. *Pathogens* 11(12): 1457. <https://doi.org/10.3390/pathogens11121457>
- Charlier J., Rinaldi L., Musella V., Ploeger H.W., Chartier C., Vineer H.R., Hinney B., Von Samson-Himmelstjerna G., B cescu B., Mickiewicz M., Mateus T.L., Martinez-Valladares M., Quealy S., Azaiz H., Sekovska B., Akkari H., Petkevicius S., Hektoen L., Höglund J., Morgan E.R., Bartley D.J., Claerebout E. (2020). Initial assessment of the economic burden of major parasitic helminth infections to the ruminant livestock industry in Europe. *Preventive Veterinary Medicine* 182: 105103. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105103>
- Charlier J., Bartley D.J., Sotiraki S., Martinez-Valladares M., Claerebout E., von Samson-Himmelstjerna G., Thamsborg S.M., Hoste H., Morgan E.R., Rinaldi L. (2022). Anthelmintic resistance in ruminants: Challenges and solutions. *Advances in Parasitology* 115: 171-227. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2021.12.002>
- Chartier C., Pors I., Hubert J., Rocheteau D., Benoit C., Bernard N. (1998). Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France. *Small Ruminant Research* 29(1): 33-41. [https://doi.org/10.1016/S0921-4488\(97\)00116-8](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(97)00116-8)
- COMBAR. (2021). Faecal egg count reduction test (FECRT) protocol Gastrointestinal nematodes – SHEEP and GOATS. COST-European Cooperation in Science and Technology. Disponible en: https://www.combar-ca.eu/sites/default/files/FECRT_PROTOCOL_sheep_goats_March%202021.pdf (Consultado: 25/03/2024).

- Coles G.C., Tritschler II J.P., Giordano D.J., Laste N.J., Schmidt A.L. (1988). Larval development test for detection of anthelmintic resistant nematodes. *Research in veterinary Science* 45(1): 50-53. [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(18\)30893-2](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(18)30893-2)
- Coles G.C., Bauer C., Borgsteede F.H.M., Geerts S., Klei T.R., Taylor M.A., Waller P.J. (1992). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 44(1-2): 35-44. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(92\)90141-U](https://doi.org/10.1016/0304-4017(92)90141-U)
- Díez-Baños P., Pedreira J., Sánchez-Andrade R., Francisco I., Suárez J.L., Díaz P., Panadero R., Arias M., Paineira A., Paz-Silva A., Morondo P. (2008). Field evaluation for anthelmintic-resistant ovine gastrointestinal nematodes by *in vitro* and *in vivo* assays. *Journal of Parasitology* 94(4): 925-928. <https://doi.org/10.1645/GE-1366.1>
- Elard L., Cabaret J., Humbert J.F. (1999). PCR diagnosis of benzimidazole-susceptibility or -resistance in natural populations of the small ruminant parasite, *Teladorsagia circumcincta*. *Veterinary parasitology* 80(3): 231-237. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(98\)00214-3](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(98)00214-3)
- Fissiha W., Kinde M.Z. (2021). Anthelmintic resistance and its mechanism: a review. *Infection and Drug Resistance* 14: 5403-5410. <https://doi.org/10.2147/IDR.S332378>
- Hoste H., Sotiraki S., De Jesús Torres-Acosta J.F. (2011). Control of endoparasitic nematode infections in goats. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 27(1): 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.008>
- Jabbar A., Iqbal Z., Kerboeuf D., Muhammad G., Khan M.N., Afaq M. (2006). Anthelmintic resistance: The state of play revisited. *Life Sciences* 79(26): 2413-2431. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.08.010>
- Kaplan R.M. (2020). Biology, epidemiology, diagnosis, and management of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 36(1): 17-30. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2019.12.001>
- Kaplan R.M., Denwood M.J., Nielsen M.K., Thamsborg S.M., Torgerson P.R., Gilleard J.S., Dobson R.J., Vercruysse J., Levecke B. (2023). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guideline for diagnosing anthelmintic resistance using the faecal egg count reduction test in ruminants, horses and swine. *Veterinary Parasitology* 318: 109936. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109936>
- Krücken J., Ehnert P., Fiedler S., Horn F., Helm C.S., Ramünke S., Bartmann T., Kahl A., Neubert A., Weiher W., Daher R., Terhalle W., Klabunde-Negatsch A., Steuber S., Von Samson-Himmelstjerna G. (2024). Faecal egg count reduction tests and nemabiome analysis reveal high frequency of multi-resistant parasites on sheep farms in north-east Germany involving multiple strongyle parasite species. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 25: 100547. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2024.100547>
- Jamovi Project (2023). Jamovi (Version 23) [Computer Software] [Internet]. Disponible en: <https://www.jamovi.org> (Consultado: 20/04/2024).
- Lambertz C., Pouloupoulou I., Wuthijaree K., Gauly M. (2019a). Anthelmintic efficacy against gastrointestinal nematodes in goats raised under mountain farming conditions in northern Italy. *BMC Veterinary Research* 15(1): 216. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1968-8>
- Lambertz C., Pouloupoulou I., Wuthijaree K., Gauly M. (2019b). Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in sheep raised under mountain farming conditions in Northern Italy. *Veterinary Record Open* 6(1): e000332. <https://doi.org/10.1136/vetreco-2018-000332>
- Leathwick D.M., Miller C.M., Waghorn T.S., Schwendel H., Lifschitz A. (2020). Route of administration influences the concentration of ivermectin reaching nematode parasites in the gastrointestinal tract of cattle. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 14: 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.10.006>
- Levecke B., Kaplan R.M., Thamsborg S.M., Torgerson P.R., Vercruysse J., Dobson R.J. (2018). How to improve the standardization and the diagnostic performance of the fecal egg count reduction test? *Veterinary Parasitology* 253: 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.02.004>

- MAFF – Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. (1986). Manual of veterinary parasitology laboratory techniques, 3rd edn. GB, London. 160 pp.
- MAPA (2023). Resultados de las Encuestas de Gado Ovino y Caprino 2023. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/estadistica/temas/estadisticas-agrarias/ganaderia/encuestas-ganaderas/> (Consultato: 15/06/2024).
- Martínez-Valladares M., Famularo M.R., Fernández-Pato N., Cordero-Pérez C., Castañón-Ordóñez L., Rojo-Vázquez F.A. (2012). Characterization of a multidrug resistant *Teladorsagia circumcincta* isolate from Spain. *Parasitology Research* 110(5): 2083-2087. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2753-1>
- Martínez-Valladares M., Martínez-Pérez J.M., Robles-Pérez D., Cordero-Pérez C., Famularo M.R., Fernández-Pato N., Castañón-Ordóñez L., Rojo-Vázquez F.A. (2013). The present status of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematode infections of sheep in the northwest of Spain by *in vivo* and *in vitro* techniques. *Veterinary Parasitology* 191(1-2): 177-181. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.08.009>
- Martínez-Valladares M., Geurden T., Bartram D.J., Martínez-Pérez J.M., Robles-Pérez D., Bohórquez A., Florez E., Meana A., Rojo-Vázquez F.A. (2015). Resistance of gastrointestinal nematodes to the most commonly used anthelmintics in sheep, cattle and horses in Spain. *Veterinary Parasitology* 211(3-4): 228-233. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.05.024>
- Martínez-Valladares M., Valderas-García E., Ganda-segui J., Skuce P., Morrison A., Castilla Gómez de Agüero V., Cambra-Pellejá M., Balaña-Fouce R., Rojo-Vázquez F.A. (2020). *Teladorsagia circumcincta* beta tubulin: the presence of the E198L polymorphism on its own is associated with benzimidazole resistance. *Parasites & vectors* 13: 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04320-x>
- Mavrot F., Hertzberg H., Torgerson P. (2015). Effect of gastro-intestinal nematode infection on sheep performance: A systematic review and meta-analysis. *Parasites & Vectors* 8(1): 557. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1164-z>
- Pedreira J., Paz-Silva A., Sánchez-Andrade R., Suárez J.L., Arias M., Lomba C., Díaz P., López C., Díez-Baños P., Morondo P. (2006). Prevalences of gastrointestinal parasites in sheep and parasite-control practices in NW Spain. *Preventive Veterinary Medicine* 75(1-2): 56-62. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.01.011>
- Requejo-Fernández J.A., Martínez A., Meana A., Rojo-Vázquez F.A., Osoro K., Ortega-Mora L.M. (1997). Anthelmintic resistance in nematode parasites from goats in Spain. *Veterinary Parasitology* 73(1-2): 83-88. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(97\)00043-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(97)00043-5)
- Rojo-Vázquez F.A., Martínez-Fernández A.R. (1993). Anthelmintic resistant nematodes in farm animals in Spain. 1993. Anthelmintic resistance in nematodes of farm animals. Proc. of a Seminar Organised for the European Commission, 8-9 November, Brussels, Belgium, pp 115-117.
- Rojo-Vázquez F.A., Hosking B.C. (2013). A telephone survey of internal parasite control practices on sheep farms in Spain. *Veterinary Parasitology* 192(1-3): 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.11.004>
- Rufino-Moya P.J., Zafra Leva R., Gonçalves Reis L., Acosta García I., Ruiz Di Genova D., Sánchez Gómez A., García García F., Martínez-Moreno F.J. (2024). Prevalence of Gastrointestinal Parasites in Small Ruminant Farms in Southern Spain. *Animals* 14(11): 1668. <https://doi.org/10.3390/ani14111668>
- Sargison N.D., Jackson F., Bartley D.J., Wilson D.J., Stenhouse L.J., Penny C.D. (2007). Observations on the emergence of multiple anthelmintic resistance in sheep flocks in the south-east of Scotland. *Veterinary Parasitology* 145(1-2): 65-76. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.10.024>
- Silvestre A., Leignel V., Berrag B., Gasnier N., Humbert J.F., Chartier C., Cabaret J. (2002). Sheep and goat nematode resistance to anthelmintics: Pro and cons among breeding management factors. *Veterinary Research* 33(5): 465-480. <https://doi.org/10.1051/vetres:2002033>
- Singh R., Bal M.S., Singla L.D., Kaur P. (2017). Detection of anthelmintic resistance in sheep and goat against fenbendazole by faecal egg count

- reduction test. *Journal of Parasitic Diseases* 41(2): 463-466. <https://doi.org/10.1007/s12639-016-0828-8>
- Valcárcel F., Meana A., Sacristán E., Uriarte J., Calvete C., Calavia R., Martínez Valladares M., Rojo-Vázquez F.A. (2013). Small ruminants farm management practices in Spain and its influence on the development of anthelmintic resistance. *Revista Ibero-Latinoamericana de Parasitología* 72(2): 151-163.
- Whittaker J.H., Carlson S.A., Jones D.E., Brewer M.T. (2017). Molecular mechanisms for anthelmintic resistance in strongyle nematode parasites of veterinary importance. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 40(2): 105-115. <https://doi.org/10.1111/jvp.12330>
- Zanzani S.A., Gazzonis A.L., Di Cerbo A., Varady M., Manfredi M.T. (2014). Gastrointestinal nematodes of dairy goats, anthelmintic resistance and practices of parasite control in Northern Italy. *BMC Veterinary Research* 10(1): 114. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-114>
- (Aceptado para publicación el 11 de diciembre de 2024)