



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 28 - No. 2

Año 2025

Órgano Oficial de la SVBE

CONTENIDO

EDITORIAL

María Fátima Garcés.....	35
--------------------------	----

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Detección de genes de carbapenemasas en aislados clínicos de <i>Acinetobacter baumannii</i> Gabriel González, Howard Takiff.....	36
--	----

Impacto de la pandemia covid-19 en la resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus*, Estado Aragua-Venezuela

Ismar Velásquez, Teiron Arvelo, Ysvette Vásquez, María Fátima Baeta, Luis Pérez-Ybarra, María Victoria Méndez.....	43
---	----

Resazurina como indicador colorimétrico en la susceptibilidad a biopelículas sésiles de *Candida* spp., aisladas de hemocultivos frente a fluconazol

Xiomara Moreno Calderón, Emiliana Raquel Ruiz Requena, Isabel Martínez, Débora Oliveira Oliveira.....	51
--	----

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Ayuno intermitente: efectos producidos en el metabolismo tras periodos de restricción calórica

Hellen Rangel, Angie Ramírez.....	60
-----------------------------------	----

ÍNDICE POR AUTORES.....	69
-------------------------	----

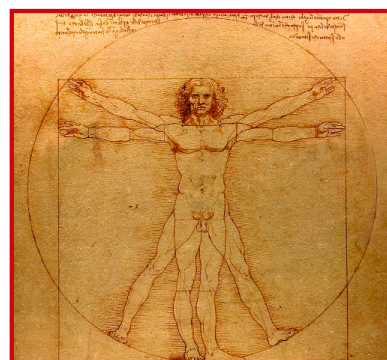
ÍNDICE POR TÍTULOS.....	71
-------------------------	----

ÍNDICE PALABRAS CLAVE.....	72
----------------------------	----

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2025.....	73
---	----

INFORMACIÓN PARA AUTORES.....	74
-------------------------------	----

Revista arbitrada e indizada
LILACS (BIREME)
Depósito Legal 199202DF899
ISSN 1315-1746
Miembro ASEREME



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

Volumen 28. No 2.
Año 2025



Revista arbitrada e indizada dedicada a publicar los trabajos de los profesionales del Bioanálisis en investigación básica y aplicada.

Dirección: Av. Ppal c/c Alfredo Jahn y Alvarez Michaud.
Casa Colegio de Bioanalistas. Nro. 13-01. Urb. Los Chorros. Zona Postal 1070. Caracas - Venezuela.

ISSN: 1315-1746

Depósito Legal: pp 199202DF899

Indizada

LILACS (BIREME)

MIEMBRO ASEREME

Publicación Semestral de la SVBE

2025-2026
Consejo Directivo

Editores

Dra. María Fátima Garcés

Gerencia Editorial

Dra. María Fátima Garcés

Gerencia Administrativa

Esp. Doryanna Correa

**Sociedad Venezolana
de Bioanalistas Especialistas
(S.V.B.E.)**

Junta Directiva

Presidenta

MSc. Yaniska Fránquiz

Dirección General

Dra. María Fátima Garcés

Dirección Científica

Dr. Julio César González

Dirección Administrativa

Esp. Doryanna Correa

Dirección de Proyectos y Divulgación Científica

MSc. Valmore Rodríguez

Suplentes

MSc Hellen Rangel y MSc. Paco Raffoul

Comisión evaluadora de credenciales:

Dr. Julio César González

MSc. Hellen Rangel

MSc. Paco Raffoul

Comisión para otorgar unidades crédito

Esp. Josefina Guariguata

Esp. Shasbleidy Diaz

MSc. Martha Herrera

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

COMITÉ EDITORIAL

Editora

Dra. María Fatima Garcés

Facultad de Medicina,

Universidad Central de Venezuela

Email: mariafatimagarcesdasilva@gmail.com

ORCID: 0000-0002-5113-598X

Comité Editorial Institucional

Dra. Teresa Noriega

Facultad de Medicina,

Universidad Central de Venezuela

Email: tenove04@gmail.com

ORCID: 0009-0006-1997-2338

MSc. Yaniska Franquiz

Facultad de Medicina, Universidad de Carabobo

Email: yaniskafranquiz@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2390-3424

MSc. Fidias Herrera

Facultad de Medicina,

Universidad Central de Venezuela

Email: fidiasherrerah@hotmail.com

ORCID: 0009-0007-6094-7406

MSc. Valmore Rodríguez

Facultad de Medicina, Universidad de Oriente

Email: valmoremicrolab@hotmail.com

ORCID: 0009-0006-6732-524X

MSc. Noel Silva

Facultad de Medicina,

Universidad Central de Venezuela

E-mail: noelsilva@corpodiagnostica.com

ORCID: 0009-0001-6088-6988

Comité Editorial Nacional e Internacional

Dra. Lisbeth Borjas

Facultad de Medicina, Universidad del Zulia

E-mail: lisbethborjas@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8148-0103

Dra. Merlyn Vivenes

Facultad de Medicina, Universidad de Oriente

E-mail: merlynvivenes2@gmail.com

ORCID: 0000-0001-5684-5094

Dra. Hilda Stekman

Agap2 Deutschland – Life Science, Alemania

E-mail: hstekman@yahoo.com

ORCID: 0009-0003-0573-4986

MSc. Yeimy Rojas

Facultad de Ciencias de la Vida,

Universidad Regional Amazónica Ikiam, Ecuador

E-mail: yeimy.rojas@ikiam.edu.ec

ORCID: 0000-0002-1227-4274

MSc. Giuseppe Ferrara

Laboratorio Clínico Santo Domingo,

República Dominicana

E-mail: gferrara1971@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4403-4574

Esp. Shasbleidy Díaz González

Hospital Hispania S. L., España

ORCID 0009-0006-7927-8823

Correo shasbleidy.diaz@gmail.com

Comité de redacción

Lic. Isabela Track

Facultad de Humanidades,

Universidad Central de Venezuela.

E-mail: isabelatrack@gmail.com



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENIDO

Vol. 28 - No 2

2025

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 35

ARTÍCULOS ORIGINALES:

Detección de genes de carbapenemasas en aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*
Gabriel González, Howard Takiff..... 36

Impacto de la pandemia covid-19 en la resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus*, Estado Aragua-Venezuela
Ismar Velásquez, Teiron Arvelo, Ysvette Vásquez, María Fátima Baeta, Luis Pérez-Ybarra,
María Victoria Méndez..... 43

Resazurina como indicador colorimétrico en la susceptibilidad a biopelículas sésiles de *Candida* spp., aisladas de hemocultivos frente a fluconazol
Xiomara Moreno Calderón, Emiliana Raquel Ruiz Requena, Isabel Martínez,
Débora Oliveira Oliveira..... 51

ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

Ayuno intermitente: efectos producidos en el metabolismo tras periodos de restricción calórica
Hellen Rangel, Angie Ramírez..... 60

ÍNDICE POR AUTORES..... 69

ÍNDICE POR TÍTULOS..... 71

ÍNDICE PALABRAS CLAVE..... 72

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2025..... 73

INFORMACIÓN PARA AUTORES..... 74



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 28 - No 2

2025

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 35

ORIGINAL ARTICLES:

Detection of carbapenemase genes in clinical isolates of the *Acinetobacter baumannii* complex

Gabriel González, Howard Takiff..... 36

Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*, Aragua State-Venezuela

Ismar Velásquez, Teiron Arvelo, Ysvette Vásquez, María Fátima Baeta, Luis Pérez-Ybarra,
María Victoria Méndez..... 43

Resazurin as a colorimetric indicator in the susceptibility of sessile biofilms of *Candida* spp., isolated from blood cultures against fluconazole

Xiomara Moreno Calderón, Emiliana Raquel Ruiz Requena, Isabel Martínez,
Débora Oliveira Oliveira..... 51

REVIEW ARTICLES:

Intermittent Fasting: Metabolic Effects Induced by Periods of Caloric Restriction

Hellen Rangel, Angie Ramírez..... 60

INDEX BY AUTORS..... 69

INDEX BY TITLE..... 71

KEYWORD INDEX..... 72

ACKNOWLEDGEMENT TO THE REFEREES OF 2025..... 73

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 74

EDITORIAL

La *Revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas* culmina con éxito el periodo 2025 con la publicación del segundo número del volumen 28. Esta edición representa la consolidación del esfuerzo conjunto realizado por el Comité Organizador del XVIII Congreso Venezolano de Bioanálisis 2025, nuestro magno evento científico que se constituyó como un espacio de vanguardia para la actualización de conocimientos, el intercambio académico y el fortalecimiento de los vínculos gremiales durante cuatro jornadas de intensa actividad.

El presente número tiene el honor de difundir trabajos galardonados en dicho encuentro, incluyendo la investigación acreedora del Premio Científico de la Sociedad y el tercer lugar en la modalidad de trabajos libres (póster). De esta manera, reafirmamos nuestro compromiso institucional con la promoción de la investigación de excelencia y el cumplimiento de nuestro objetivo primordial: la divulgación del conocimiento científico producido por los profesionales del Bioanálisis.

La edición inicia con el artículo premiado por la SVBE en el XVIII Congreso Venezolano de Bioanálisis, titulado: ***“Detección de genes de betalactamasas en aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos”***. A continuación, presentamos el trabajo distinguido con el tercer lugar en la modalidad de póster: ***“Impacto de la pandemia COVID-19 en la resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus*, Estado Aragua-Venezuela”***. Prosigue la entrega con la investigación ***“Resazurina como indicador colorimétrico en la susceptibilidad a biopelículas sésiles de *Candida spp.*, aisladas de hemocultivos frente a fluconazol”*** y, finalmente, cerramos este número con una revisión documental sobre el ***“Ayuno intermitente: efectos producidos en el metabolismo tras periodos de restricción calórica”***.

Deseamos expresar nuestro más profundo reconocimiento a la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas y al Comité Organizador del XVIII Congreso Venezolano de Bioanálisis 2025, celebrado en el Gran Hotel Meliá Caracas del 31 de julio al 2 de agosto de 2025. Extendemos un agradecimiento especial a su directiva por la excelencia organizativa demostrada al MSc. Danilo D´Amico (Presidente), MSc. Paco Rafoull (Secretaría General), MSc. Hellen Rangel (Secretaría de Asuntos Científicos y Educativos), MSc. Marilyn Toledo (Subsecretaría de Asuntos Científicos y Educativos), MSc. Nirsén García (Secretaría de Finanzas), Lcda. Sandra Salas (Subsecretaría de Finanzas), Esp. Ramón Briceño (Secretaría de Relaciones Públicas y Sociales).

Asimismo, felicitamos a los coordinadores de cada área por estructurar un programa científico de alto nivel, cuyas conferencias fueron atendidas por más de 600 profesionales. Este éxito no solo resalta la solidez de nuestra Sociedad, sino que también proyecta la relevancia de nuestro gremio en el ámbito de la salud nacional.

Con los más cordiales saludos y estima,

Dra. María Fátima Garcés
Editora.

Detección de genes de carbapenemasas en aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii*

Gabriel González¹ , Howard Takiff² .

¹Licenciado en Bioanálisis. Doctor en Ciencias mención Microbiología. Coordinador del Servicio de laboratorio. Centro Médico Dr. Hernández Cisneros. Porlamar. Edo. Nueva Esparta. Venezuela. ²Medical Doctor. PhD en Epidemiología Molecular. Jefe del laboratorio de Genética Molecular. CMBC, IVIC. Caracas. Venezuela.

Premio SVBE XVIII Congreso Venezolano de Bioanálisis 2025

Recibido para publicación 30 septiembre 2025. Aceptado: 30 octubre 2025

RESUMEN:

Introducción: *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos es un problema de salud pública emergente que causa dificultades en el manejo clínico-terapéutico de los pacientes. Las carbapenemasas producidas por estos microorganismos inactivan los antibióticos carbapenémicos. **Metodología:** Un total de 283 aislados clínicos *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos fueron analizados empleando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación y secuenciación de la región de cada gen para la clase A (*blaKPC-like*), B (*blaVIM-like*) y D (*blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like*, *blaOXA-58* y *blaOXA-143*) de Ambler. **Resultados:** Fueron detectados 52 (18,4%) genes que codifican para las principales betalactamasas que hidrolizan carbapenémicos. El gen *blaOXA-23* se detectó en 23 (8,1%) aislados de los *A. baumannii* y solo en 28 (9,9%) aislados se amplificó el gen *blaOXA-58*. Con respecto al gen *blaOXA-72*, solo se detectó en un aislado. No se detectaron los genes *blaOXA-143*, *blaKPC-like* y *blaVIM*. **Conclusión:** Los genes *blaOXA-23*, *blaOXA-72* y *blaOXA-58* fueron detectados en algunos aislados resistentes a los carbapenémicos. Por el contrario, los genes *blaOXA-143*, *blaKPC* y *blaVIM* no se detectaron. En un elevado número de *A. baumannii* (81,6%) resistentes a los carbapenémicos no se detectaron los genes para las carbapenemasas evaluadas. Es posible que la resistencia en estos aislados este mediada por la combinación de otros mecanismos enzimáticos y/o no enzimáticos los cuales no fueron ensayados en el presente estudio.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*. Resistencia a carbapenémicos. Carbapenemasa tipo OXA. Metallo-betalactamasas clase B. Betalactamasas. clase A.

Detection of carbapenemase genes in clinical isolates of the *Acinetobacter baumannii* complex

ABSTRACT

Introduction: Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* is an emerging public health concern, causing challenges in the clinical and therapeutic management of patients. The carbapenemases produced by these microorganisms inactivate the carbapenem antibiotics. **Methodology:** A total of 283 clinical isolates of Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* were analyzed by PCR for amplification and subsequent sequencing of the full coding region of each gene, using specific primer pairs for Ambler classes A (*blaKPC-like*), B (*blaVIM-like*) and D (*blaOXA-23-like*, *blaOXA-24-like*, *blaOXA-58* and *blaOXA-143*). **Results:** Genes encoding key β -lactamases involved in carbapenem hydrolysis were detected in only 52 (18.4%) isolates. The *blaOXA-23* gene was successfully amplified in 23 (8.1%) of the evaluated *A. baumannii* isolates, and *blaOXA-58* was amplified in 28 (9.9%). The *blaOXA-72* gene was detected in just one isolate. In contrast, *blaOXA-143* and *blaVIM* were not present in any of the clinical isolates analyzed. **Conclusion:** The genes *blaOXA-23*, *blaOXA-72* and *blaOXA-58* were detected in some carbapenem-resistant isolates. In contrast, the genes *blaOXA-143*, *blaKPC* and *blaVIM* were not found in any of the clinical isolates analyzed. A high proportion (81.6%) of *A. baumannii* isolates resistant to carbapenems did not present any of the carbapenemase genes evaluated. It is possible that resistance in these isolates is mediated by a combination of other enzymatic and/or non-enzymatic mechanisms not explored in this study.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*. Carbapenem resistance. OXA-type carbapenemases. Class B metallo-beta-lactamases. Class A beta-lactamases.

Introducción

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) es un importante patógeno nosocomial que causa infecciones graves como neumonía asociada con ventilación mecánica, infección del torrente sanguíneo, infección del tracto urinario, meningitis e infecciones de heridas,

particularmente en pacientes recluidos en unidades de cuidado intensivo (1, 2). Este microorganismo se ha convertido en un reto sanitario en todo el mundo debido a su resistencia a los antimicrobianos y su capacidad de diseminación (3). Además, la resistencia a la desecación permite al organismo

Correos de contacto: Gabriel González, gagonzal0912@gmail.com

sobrevivir en superficies inanimadas durante largos períodos de tiempo, lo que contribuye a su transmisión dentro del entorno hospitalario, lo que resulta en brotes y persistencia endémica (1). Su resistencia antimicrobiana intrínseca y adquirida es una grave amenaza para el éxito del tratamiento de las infecciones por *A. baumannii* (4). La resistencia creciente a los carbapenémicos, que se ha intensificado durante las últimas décadas, ha limitado de manera crítica el uso de estos antimicrobianos de primera línea para tratar infecciones causadas por este microorganismo (3). *A. baumannii* resistente a carbapenémicos ha sido clasificado como patógeno de prioridad 1 (“crítico”) en la lista de la Organización Mundial de la Salud para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos (5), y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) lo han situado en la categoría de amenaza urgente para la salud pública. En 2017, se estimó que *A. baumannii* resistente a carbapenémicos ocasionó aproximadamente 8.500 infecciones en pacientes hospitalizados en los Estados Unidos, con unas 700 muertes asociadas, reflejando su alta carga clínica y epidemiológica (6).

La resistencia a los carbapenémicos está mediada principalmente por las betalactamasas de clase D hidrolizantes de carbapenémicos de tipo OXA adquiridas [oxacilinasas (OXAs)], codificadas por *blaOXA-23-like*, *blaOXA-40-like*, *blaOXA-58-like*, *blaOXA-143-like* y *blaOXA-235-like* (7-9). Con menos frecuencia, la resistencia a los carbapenémicos en *A. baumannii* está mediada por metalo-betalactamasas de clase B (MBL) como IMP, NDM, SIM y VIM (1, 10) y solo raramente por betalactamasas de clase A KPC y GES (11, 12). Por lo tanto, este estudio fue diseñado para evaluar la distribución de los genes (*blaOXA23-like*, *blaOXA24-like*, *blaOXA58*, *blaOXA143*, *bla KPC-like* y *bla VIM-like*) involucrados en mecanismos de resistencia enzimático a carbapenémicos, en un grupo de aislados clínicos del Complejo *Acinetobacter baumannii*.

Materiales y métodos

Cepas bacterianas: En el presente estudio se analizaron 283 aislados clínicos de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos provenientes de tres centros hospitalario de la ciudad de Caracas: Hospital Dr. José María Vargas, Hospital Domingo Luciani y Centro Médico de Caracas. Los cuales fueron identificados como Complejo *A. calcoaceticus-baumannii*

empleando el sistema automatizado de identificación microbiológica Microscand (Beckman Coulter, Inc.). La identificación definitiva de género y especie se llevó a cabo mediante análisis de la secuencia del gen *rrs* que codifica a la subunidad 16S del ARN ribosomal. La susceptibilidad antimicrobiana de estos aislados a los carbapenémicos evaluados (imipenem y meropenem) fue determinada empleando el método de difusión del disco y el nivel de resistencia por medio de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) en agar (13).

Identificación molecular de genes de resistencia: Los aislados clínicos de *A. baumannii* en estudio fueron analizados para detectar la presencia de una serie de genes que codifican para las carbapenemasas tipo OXA (*blaOXA23-like*, *blaOXA24-like*, *blaOXA58* y *blaOXA143*), serinoproteasas (*bla KPC-like*) y metalo-betalactamasas (*bla VIM-like*). Los genes que codifican para las principales betalactamasas que hidrolizan carbapenémicos, fueron detectados por PCR amplificando la región codificante completa de cada gen y se usaron pares de iniciadores específicos (Tabla 1). Las bandas fueron detectadas por transiluminación con luz ultravioleta (FOTO/Prep) y documentada fotográficamente. Los productos de PCR, previamente purificados (QIAquick® - QIAGEN), fueron enviados a la unidad de estudios genéticos y forenses (UEGF) del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) para ser secuenciados. Posteriormente, las secuencias obtenidas fueron comparadas con aquellas disponibles en el GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>), haciendo un BLAST para confirmar la presencia de dichos genes en las cepas *A. baumannii* analizadas.

Cepas controles

Como control de calidad para las reacciones de PCR se utilizaron, una cepa de *K. pneumoniae* productora de KPC cuya característica de carbapenemasa fue evaluada mediante detección fenotípica, y cedida por el laboratorio de Bacteriología del Hospital Dr. Domingo Luciani; una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* productora de VIM proporcionada por el Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, las cepas *A. baumannii* FER productora de OXA23, *A. baumannii* CLA productora de OXA 40, y *A. baumannii* BMBF98 productor de OXA143, adquiridas en el Servicio de Bacteriología - Virología - Higiene - Parasitología. Hospital Central Universitario de Bicetre-Francia.

Tabla 1. Oligonucleótidos utilizados para la amplificación y secuenciación de los genes que codifican para las principales betalactamasas que hidrolizan carbapenémicos.

Cebadores	Blanco	Secuencias	N° pb	Referencia
<i>KPC-F</i>	<i>blaKPC-2</i>	GTA TCG CCG TCT AGT TCT GC	880	14
<i>KPC-R</i>		GGT CGT GTT TCC CTT TAG CC		
<i>VIM-F</i>	<i>blaVIM-</i>	ATT GGT CTA TTT GAC CGC GTC	780	15
<i>VIM-R</i>		TGC TAC TCA ACG ACT GAG CG		
<i>OXA23-F</i>	<i>blaOXA23-like</i>	GAT GTG TCA TAG TAT TCG TCG	1058	15
<i>OXA23-R</i>		TCA CAA CAA CTA AAA GCA CTG		
<i>OXA24-F</i>	<i>blaOXA24-like</i>	GTA CTA ATC AAA GTT GTG AA	825	15
<i>OXA24-R</i>		TTC CCC TAA CAT GAA TTT GT		
<i>OXA58-F</i>	<i>blaOXA58-like</i>	CGA TCA GAA TGT TCA AGC GC	528	16
<i>OXA58-R</i>		ACG ATT CTC CCC TCT GCG C		
<i>OXA143-F</i>	<i>blaOXA143</i>	AGT TAA CTT TCA ATA ATT G	825	7
<i>OXA143-R</i>		TTG GAA AAT TAT ATA ATC CC		

pb (pares de bases)
Fuente: Elaboración propia

Resultados

Del conjunto de genes que codifican para las carbapenemasas tipo OXA (*blaOXA23-like*, *blaOXA24-like*, *blaOXA58* y *blaOXA143*), serinoenzimas (*bla KPC-like*) y metalo-betalactamasas (*bla VIM-like*), solo un grupo de ellos lograron ser amplificado a partir de los aislados. De los genes que codifican para las carbapenemasas tipo OXA, el uso de iniciadores específicos para los genes *bla OXA23-like* permitió la obtención de un amplicon de 1058 pb. Este producto de PCR fue secuenciado posteriormente y analizado mediante el programa BLAST, el cual reveló que la secuencia nucleotídica presentaba una 99% de similitud con la secuencia del gen *bla OXA23* incluida en la base de datos del GenBanck. Dicho gen logró ser amplificado en 23 aislados (8,1%) de los *A. baumannii* evaluados en el presente estudio (Figura 1). Los iniciadores específicos para el gen *blaOXA24-like* permitió la obtención de un amplicon de 1000 pb en 1 sola cepa (Figura 2). Una vez purificado el producto de la PCR, el mismo fue secuenciado y analizado mediante el programa BLAST. Este análisis evidenció que la secuencia nucleotídica tenía un 99% de similitud con la secuencia del gen *bla OXA72*. De los aislados clínicos analizados, 28 cepas generaron un amplicón de 528 pb mediante PCR. La secuenciación de estos productos y su análisis por BLAST revelaron una similitud del 99% con la secuencia del gen *blaOXA-58* (Figura 3). Asimismo, se evaluó la presencia del gen *blaOXA-143*, para el cual

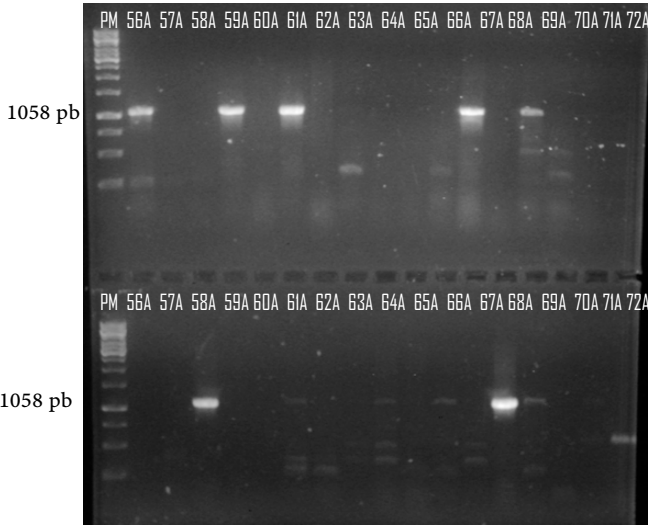


Figura 1. Registro fotográfico de un gel de agarosa al 0,8% donde se observan los amplificados del gen que codifica para la carbapenemasa OXA 23. Líneas 1 y 19: 1Kb DNA Ladder (BioLabs), Línea 2 y 3: Control positivo y negativo, Líneas 4-18 (41A-55A) y 20-36 (56A-72A) aislados clínicos provenientes del Hospital Dr. Domingo Luciani
Fuente: Elaboración propia.

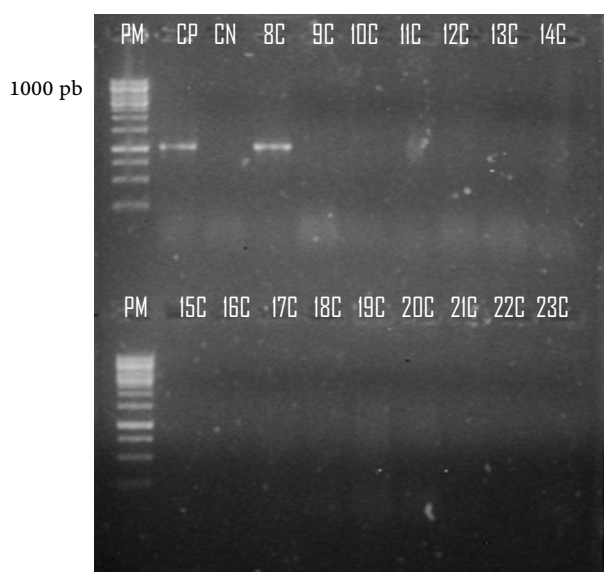


Figura 2. Amplificados del gen que codifica para la carbapenemasa OXA 72. Líneas 1 y 11: 1Kb DNA Ladder (BioLabs), Línea 2 y 3: Control positivo y negativo, Líneas 4-10 (8C-14C) y 12-20 (15C-23C) aislados clínicos provenientes del Centro Médico de Caracas.

Fuente: Elaboración propia

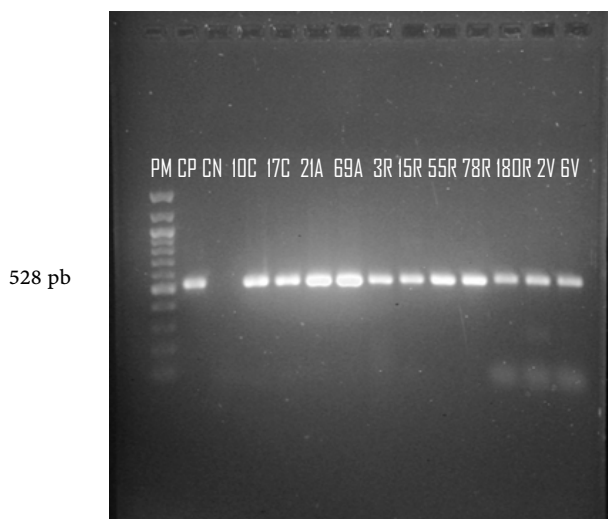


Figura 3. Registro fotográfico de un gel de agarosa al 0,8% donde se observan los amplificados del gen que codifica para OXA 58. Línea 1: 100 pb DNA Ladder (BioLabs), Línea 2 y 3: Control positivo y negativo, Líneas 4-14 aislados clínicos provenientes del Centro Médico de Caracas, Hospital Dr. Domingo Luciani y Hospital Vargas.

Fuente: Elaboración propia

la técnica de PCR produjo un amplicón de 825 pb, mostrando igualmente una similitud del 99% con la secuencia depositada en GenBank. Sin embargo, dicho gen no fue detectado en ninguna de las cepas incluidas en este estudio.

Mediante la técnica de la PCR y utilizando iniciadores específicos para amplificar los genes que codifican para metalo-betalactamasas, solo se logró obtener el amplificado correspondientes de las cepas control. Con los iniciadores para los genes *blaVIM-like*, se originó un producto de 780 pb, el cual al ser secuenciado el mismo tenían un 100% de similitud con secuencia correspondiente al gen *blaVIM-2* almacenado en la base de datos del Genbank. Sin embargo, no se logró detectar estos genes en los aislados clínicos de *A. baumannii* analizados. Empleando los iniciadores para los genes *blaKPC-like* se obtuvo un producto de PCR de 700 pb de la cepa control que al ser secuenciado el mismo presentó un 99% de similitud con la secuencia correspondiente al gen *blaKPC-19*. Este gen tampoco logró ser amplificado en las 283 cepas evaluadas.

Discusión

La producción de OXA-23 es señalada como el mecanismo de resistencia a los carbapenémicos encontrados con mayor frecuencia en los hospitales de todo el mundo (17, 18). Pero en el presente estudio, el gen asociado con este mecanismo de resistencia solo fue detectado en el 8,1% (23/283). En un estudio previo, en Caracas-Venezuela, se logró detectar *blaOXA-23-like* en el 93,4% de los aislados de *A. baumannii* (17). Desconociéndose los posibles factores que pudieran influir en los resultados discrepantes obtenidos con la presente investigación. Existen estudios conducidos en un mismo país donde previamente se asocia la resistencia a los carbapenémicos con la presencia de un determinado tipo de carbapenemasa y posteriormente se describe la prevalencia de otra enzima con actividad carbapenemasa asociada con la resistencia a estos antimicrobianos (19). El gen *blaOXA-72*, logró ser amplificado en un solo aislado clínico de *A. baumannii*, constituyéndose este estudio el primer reporte de carbapenemasa tipo OXA-72 en Venezuela. La aparición de casos esporádicos con esta enzima, también ha sido reportados en Colombia y Estados Unidos (20, 21). Por el contrario, otros autores han reportado la diseminación de un clon endémico de *A. baumannii* productor de OXA-72, el cual fue el responsable de

los brotes y de la alta frecuencia del gen *blaOXA-72* (97%) que codifica para la carbapenemasa OXA-72 (19). El primer reporte de OXA-58 en Venezuela fue documentado por Salazar E. *et al.* (22), quienes lograron identificar la presencia de esta enzima en el 10% de los aislados clínicos de *A. baumannii*. Siendo estos resultados muy similares a los obtenidos en la presente investigación (9,9%). Por el contrario, en Bolivia se logró detectar *blaOXA-58-like* en el 39,4% de los aislados de *A. baumannii* (23). Y en Europa la enzima OXA-58 también ha sido identificada y considerada endémica en países como Francia, Turquía y Grecia (24). OXA-143 fue descrita por primera vez en un aislado clínico de *A. baumannii* multirresistente en Brasil durante la realización de un estudio multicéntrico. Y luego se describió una elevada prevalencia de *blaOXA-143* (58,3%) (25). Inicialmente OXA-143 se encontraba de forma exclusiva en Brasil, sin embargo, en Irán se describió que el 14,43 % de los aislados clínicos de *A. baumannii* resistentes a carbapenémicos fueron positivos para esta enzima (26). En cambio, en nuestro estudio no se logró detectar la presencia de *blaOXA-143*. En Puerto Rico se logró identificar la presencia de la enzima KPC en el 3,4% de los *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos (12). No obstante, porcentajes más elevados (22,5%) han sido reportados en México (27). Por el contrario, en el presente estudio no se logró detectar la presencia de *blaKPC-like*. Un dato importante para considerar es que la cepa empleada como control positivo para la identificación del gen *blaKPC* provenía de un aislado clínico de *K. pneumoniae* y previamente se ha reportado, en un mismo hospital, que inicialmente la presencia de *blaKPC-like* fue identificada en especies de *Klebsiella* y posteriormente en *A. baumannii*. Sugiriendo la posible transmisión horizontal, debido a que esta carbapenemasa ha sido asociada con elementos genéticos móviles los cuales pueden ser transferidos de una bacteria a otra (27,28). Las enzimas VIM han sido identificadas muy raramente en *A. baumannii*, asimismo en algunas regiones del mundo solo pocos aislados son productores de metalo-betalactamasas (29,30). En nuestro estudio no se logró detectar la presencia de *blaVIM* en ninguno de los aislados clínicos evaluados, de manera similar a los resultados reportados en Colombia (31). En Venezuela, se ha reportado la presencia VIM, pero en aislados de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos (32,33). Razón por lo cual es necesaria su detección continua, debido a la

plasticidad genética de *A. baumannii* y el papel que juegan los elementos móviles en la transmisión de la resistencia (28). La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha hacen referencia a la adquisición de carbapenemasa tipo OXA como uno de los mecanismos predominantes para adquirir resistencia a los carbapenémicos en especies de *Acinetobacter* (17,18). Sin embargo, en la presente investigación se encontró un elevado porcentaje (81,6%) de aislados en las cuales no fue posible evidenciar la presencia de ninguno de los genes que codifican carbapenemasas. La disminución de la permeabilidad de la membrana externa pudiera estar jugando un papel importante en la resistencia a carbapenémicos (34), al igual que la sobreexpresión de las bombas de eflujo parece contribuir en el incremento de la Concentración Inhibitoria Mínima de meropenem (21). Por otro lado, la hiperproducción de AmpC reduce significativamente la sensibilidad a cefalosporinas de cuarta generación y a los carbapenémicos, si se produce también la pérdida de alguna porina relacionada con la resistencia antimicrobiana o la expresión exagerada de bombas de flujo (35).

Finalmente, este trabajo representa un aporte importante a la epidemiología molecular de *A. baumannii* ya que en nuestro estudio se encontró que en un elevado número de aislados (231) resistentes a carbapenémicos, no fue posible evidenciar la presencia de ninguno de los genes que codifican carbapenemasas. Esto nos permiten pensar que, pudieran estar presentes otros mecanismos de resistencia a betalactámicos de naturaleza no enzimáticas que probablemente sean responsables de la resistencia a carbapenémicos o a la presencia de otras carbapenemasas no evaluadas en el presente estudio.

Conclusiones

Los genes *blaOXA-23*, *blaOXA-72* y *blaOXA-58* fueron detectados en aislados resistentes a los carbapenémicos. Por el contrario, los genes *blaOXA-143*, *blaKPC* y *blaVIM* no estuvieron presentes en ninguno de los aislados clínicos evaluados. En un elevado número de *A. baumannii* (81,6%) resistentes a los carbapenémicos no fue detectado ningunos de los genes que codificara las diversas carbapenemasa evaluadas. Es posible que la resistencia en estos aislados este mediada por la combinación de otros mecanismos enzimáticos y/o no enzimáticos los cuales no fueron ensayados en el presente estudio.

Referencias

1. Peleg A, Seifert H, Paterson D. 2008. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 21(3):538-582. <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-07>.
2. Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruiz de Alegría C, et al. Epidemiologic and clinical impact of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection: a reappraisal. Medicine (Baltimore) 93(5):202-210. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000036>.
3. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. Semin Respir Crit Care Med 2015;36(1):85-98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398388>
4. Abbott I, Cerqueira G, Bhuiyan S, Peleg A. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: laboratory challenges, mechanistic insights and therapeutic strategies. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11(4):395-409. <https://doi.org/10.1586/eri.13.21>.
5. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2024. <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.
6. Higgins P, Poirel L, Lehmann M, Nordmann P, Seifert H. OXA-143, a novel carbapenem-hydrolyzing class D beta-lactamase in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(12):5035-5038. <https://doi.org/10.1128/AAC.00856-09>.
7. Higgins P, Pérez-Llarena F, Zander E, Fernández A, Bou G, Seifert H. OXA-235, a novel class D β -lactamase involved in resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(5):2121-2126. <https://doi.org/10.1128/AAC.02413-12>
8. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. Clin Microbiol Infect 2006;12:826-836. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x>.
9. Poirel L, Bonnin R, Nordmann P. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic *Acinetobacter* species. IUBMB Life 2011;63(12):1061-1067. <https://doi.org/10.1002/iub.532>
10. Moubareck C, Brémont S, Conroy M, Courvalin P, Lambert T. GES-11, a novel Integron-associated GES variant in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(8):3579-3581. <https://doi.org/10.1128/AAC.00072-09>.
11. Robledo I, Aquino E, Santé M, Santana J, Otero D, León C, and Vázquez G. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. In Puerto Rico. Antimicrob. Agents. Chemother. 2010;54(3):1354-1357. <https://doi.org/10.1128/AAC.00899-09>.
12. González G, Howard T. Epidemiología molecular y convencional de aislados clínicos de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenémicos. Rev Fac Med 2025;48(1):4-30. [cited 10 Sep. 2025]. Disponible en: https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_fmmed/article/view/30317
13. Wolter D, Khalaf N, Robledo I, Vázquez G, Santé M, Aquino E, et al. Surveillance of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Puerto Rico medical center hospitals: Dissemination of KPC and IMP-18 β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(4):1660-1664. <https://doi.org/10.1128/AAC.01172-08>
14. Jeon C, Jeong S, Bae I, Kwon S, Lee K, Young D, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 β -lactamase in Korea. J Clin Microbiol 2005;43(5):2241-2245. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.5.2241-2245.2005>.
15. Héritier C, Poirel L, Lambert T, and Nordmann P. Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob. Agents Chemother 2005;49(8):3198-3202. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3198-3202.2005>
16. Cuaical N, Delgado Y, Anzola Y, Marcano D, Torres L. Detección de carbapenemasa tipo OXA en aislados de *Acinetobacter baumannii* de diferentes centros hospitalarios de Caracas, Venezuela. Rev Soc Ven Microbio 2012;32(12):95-100. <https://doi.org/>
17. Rodríguez C, Nastro M, Flores S, Rodríguez M, Spinozzi M, Bruni G, et al. Epidemiología molecular de aislados de *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenems en Argentina. Rev Argent Microbiol 2019;51(3):247-250. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.12.004>.
18. Franolic-Kukina, I, Bedenic B, Budimir A, Herljevic Z, Vranes J, Higgins P. Clonal spread of carbapenem-resistant OXA-72-positive *Acinetobacter baumannii* in a Croatian university hospital. Int J Infect Dis 2011;15(10):706-709. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.05.016>.
19. Tian G, Adams-Haduch J, Bogdanovich T, Pasculle A, Quinn J, Wang H, et al. Identification of Diverse OXA-40 Group Carbapenemases, Including a Novel Variant, OXA-160, from *Acinetobacter baumannii* in Pennsylvania. Antimicrob. Agents Chemother 2011;55(1):429-432. <https://doi.org/10.1128/AAC.01155-10>.
20. Saavedra S, Cayo R, Gales C, Leal A, Saavedra C. Early dissemination of OXA-72 producing *Acinetobacter baumannii* strain in Colombia: a case report. Braz J Infect Dis 2014;18(6):678-680. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.05.017>.
21. Salazar de Vegas E, Nieves B, Araque M, Velasco E, Ruiz J, Vila J. Outbreak caused by *Acinetobacter* strain RUH 1139 in an Intensive Care Unit. Infect. Conrol. Hosp. Epidemiol. 2006;27(4):397-403. <https://doi.org/10.1086/503177>.

22. Fernández E, Bustamante Z, Zamora J, Zabalaga S, Pinto J, Funes F, *et al.* Determinación de Carbapenemasa y su relación con estructuras genéticas en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* de hospitales de la ciudad de Cochabamba. *BIOFARBO*. 2009;17(1):30-38.
23. Poirel L, Lebessi E, Heritier C, Patsoura A, Foustoukou M, Nordmann P. Nosocomial spread of OXA-58-positive carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates in a paediatric hospital in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(11):1138-1144. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01537.x>.
24. Antonio C, Neves R, Medeiros M, Mamizuka E, Elmor de Araujo M, Lincopan N. High prevalence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the bla OXA-143 gene in Brazilian hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(3):1322-1323. <https://doi.org/10.1128/AAC.01102-10>.
25. Sarikhani Z, Nazari R, Nateghi M. First report of OXA-143-lactamase producing *Acinetobacter baumannii* in Qom, Iran. *Iran J Basic Med Sci* 2017;20(11):1282-1286. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9490>.
26. Rodríguez M, López S, Reyes J, Vélez F, Ochoa L, Fernández L, *et al.* Emerging in Mexico of carbapenem resistance KPC-carrying *Acinetobacter baumannii*. Annual Meeting IDSA. Boston. 2011;397.
27. Curiao T, Morosini M, Ruiz-Garbajosa P, Robustillo A, Baquero F, Coque TM, *et al.* Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. *J Antimicrob Chemotherapy* 2010;65(8):1608-1614. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq174>.
28. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini G. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis* 2011;11(5):381-393. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70056-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70056-1)
29. Amudhan MS, Sekar U, Kamalanathan A, Balaraman S. blaIMP and blaVIM mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J Infect Dev Ctries* 2012;6(11):757-762. <https://doi.org/10.3855/jidc.2268>.
30. Orquídea J, Mantilla J, Valenzuela E, Fernández F, Álvarez C, Osorio E. Molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolations from a burns unit in a third level attention hospital in Bogotá. *Infectio* 2006;10(2):71-78. [cited 10 Sep. 2025]. Disponible en: https://revistainfectio.org/P_OJS/index.php/infectio/article/view/171/213
31. Sánchez D, Marcano D, Spadola E, León L, Payares D, Ugarte C, *et al.* Metaloenzimas tipo VIM detectadas en aislamientos clínicos en *Pseudomonas aeruginosa* en cuatro hospitales en Venezuela. *INHRR*. 2008;39(2):17-22. [cited 10 Sep. 2025]. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772008000200004
32. Marcano D, Pasteran F, Rapoport M, Faccone D, Ugarte C, Salgado N, *et al.* First isolation of a VIM-producing *Klebsiella pneumoniae* from a seven-year-old child in Venezuela. *J Infect Dev Ctries* 2008;2(3):241-244. <https://doi.org/10.3855/jidc.270>.
33. Takagi E, Lincopan N, Cassettari V, Passadore L, Mamizuka E, Martinez M. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak at University Hospital. *Braz J Microbiol* 2009;40(2):339-341. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220090002000024>.
34. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernandez-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(7):524-534. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>

Impacto de la pandemia COVID-19 en la resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus*, Estado Aragua-Venezuela

Ismar Velásquez¹ , Teiron Arvelo² , Ysvette Vásquez¹ , María Fátima Baeta² ,
Luis Pérez-Ybarra² , María Victoria Méndez^{2*} .

¹Laboratorio Delgado Launois-Maracay-Edo. Aragua. ²Escuela de Bioanálisis. Universidad de Carabobo-Sede Aragua,

3er lugar Trabajos libres en el XVIII Congreso Venezolano de Bioanálisis 2025

Recibido para publicación 15 octubre 2025. Aceptado: 15 noviembre 2025

RESUMEN:

Introducción: *S. aureus* es un problema de salud pública por su alta resistencia a los antibióticos. La pandemia COVID-19 tuvo repercusión en la farmacoresistencia a los antimicrobianos. **Objetivo:** Evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 en la resistencia a los antimicrobianos en *Staphylococcus aureus* en el estado Aragua-Venezuela. **Materiales y Métodos:** Investigación retrospectiva. Los datos de los años 2019 al primer trimestre del 2024, antes, durante y después de la pandemia (identificación del germen y su resistencia a antimicrobianos), se obtuvieron del registro de cultivos del Departamento Microbiológico del Laboratorio Clínico Delgado Launois-Maracay-estado Aragua. Para el análisis de la información se utilizaron los programas EPI INFO 7.2.5 y SPSS 27.0. **Resultados:** Se analizaron 1249 cepas de *S. aureus*, el mayor porcentaje de resistencia se observó durante la pandemia y la postpandemia. Para metilino fue en 2024 (80%), seguido del 2023 (76,8%) y 2021 (70,9%). En eritromicina, fue en 2023 (70,2%) y 2024 (60,7%). Para clindamicina, la resistencia fue de 41,5%, 37,1% y 33,8% en 2024, 2022 y 2023, respectivamente. En el caso de ciprofloxacina y levofloxacina, la mayor resistencia se observó en el 2023 (51%) y 2024 (44,6%). En todos los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$). Respecto a macrólidos y lincosamidas, la expresión de metilasa inducible, constitutiva y el fenotipo M tuvo ligeras diferencias con significancia estadística ($p<0,05$). **Conclusión:** Los resultados sugieren que hubo un impacto importante por la pandemia COVID-19 en la resistencia a los antimicrobianos en aislados clínicos de *S. aureus* en el estado Aragua.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*. Antimicrobianos. Pandemia. COVID-19. SAMR.

Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*, Aragua State-Venezuela

ABSTRACT

Introduction: *S. aureus* is a public health problem due to its high antibiotic resistance. The COVID-19 pandemic had repercussions on antimicrobial resistance. **Objective:** To evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* in Aragua State, Venezuela. **Materials and Methods:** Retrospective study. Data from 2019 to the first quarter of 2024, before, during, and after the pandemic (identification of the pathogen and its antimicrobial resistance), were obtained from the culture records of the Microbiology Department of the Delgado Launois Clinical Laboratory in Maracay, Aragua State. EPI INFO 7.2.5 and SPSS 27.0 software were used for data analysis. **Results:** 1249 strains of *S. aureus* were analyzed; the highest percentage of resistance was observed during and after the pandemic. For methicillin, resistance was highest in 2024 (80%), followed by 2023 (76.8%) and 2021 (70.9%). For erythromycin, it was highest in 2023 (70.2%) and 2024 (60.7%). For clindamycin, resistance was 41.5%, 37.1%, and 33.8% in 2024, 2022, and 2023, respectively. In the case of ciprofloxacin and levofloxacin, the highest resistance was observed in 2023 (51%) and 2024 (44.6%). In all cases, the differences were statistically significant ($p<0.001$). Regarding macrolides and lincosamides, the expression of inducible and constitutive methylase, as well as the M phenotype, showed slight differences with statistical significance ($p<0.05$). **Conclusion:** The results suggest that there was a significant impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance in clinical isolates of *S. aureus* in the state of Aragua.

Keywords: *Staphylococcus aureus*. Antimicrobial. COVID-19. Pandemic. MRSA.

Introducción

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es un coco Gram-positivo que se dispone en tétradas y racimos de uvas y entre otras de sus características resaltan ser no esporulados, inmóviles, catalasa positivos y

facultativamente anaeróbicos (1). Por otra parte, *S. aureus* tiene la habilidad de desarrollar resistencia a los antibióticos, siendo las cepas de *S. aureus* resistente a la metilina (SARM) de gran importancia clínica por sus limitadas opciones de tratamiento antimicrobiano (2).

Correos de contacto: María Victoria Méndez, correo electrónico: mvmendezster@gmail.com

Esta bacteria es catalogada como un patógeno exitoso, ya que cuenta con una serie de factores de virulencia, entre ellos su capacidad de adherencia a las células del huésped, la evasión de la respuesta inmune, la degradación y adquisición de nutrientes. Por otra parte, posee una maquinaria genética involucrada en la síntesis de una variedad de enzimas y toxinas como proteasas, hialuronidasas y hemolisinas que forman parte de su abanico de estrategias para sobrevivir ante los mecanismos defensivos del hospedador (3).

Las infecciones por *S. aureus* pueden originarse a partir de la colonización en diferentes sitios del cuerpo (fosas nasales, piel e intestino), por heridas en la piel o también a partir de fómites infectados, contaminación de dispositivos médicos implantables (catéteres, prótesis) o por transferencia de otros individuos, condiciones que se dan principalmente en ambientes hospitalarios relacionados con la atención en salud (2).

En ese sentido, *S. aureus* es el agente causal de múltiples infecciones humanas, en la comunidad y a nivel hospitalario, que incluyen bacteriemia, endocarditis infecciosa, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, artritis séptica, infecciones de dispositivos protésicos, infecciones pulmonares (neumonía y empiema), gastroenteritis, meningitis, síndrome de shock tóxico e infecciones del tracto urinario (4).

Se ha estimado que la bacteriemia por *S. aureus* tiene una tasa de incidencia que varía de 20 a 50 casos/100.000 por año, y entre el 10% y el 30% de estos pacientes morirán a causa de la infección (5,6). En Estados Unidos se producen aproximadamente 20.000 muertes por año por bacteriemia por esta bacteria (5,6). Asimismo, las infecciones cutáneas pueden ser moderadamente graves, e incluyen furúnculos, abscesos e infecciones de heridas, y aunque no suelen ser mortales, están acompañadas de una morbilidad significativa (1).

Staphylococcus aureus se encuentra entre los siete patógenos principales que son responsables de aproximadamente 457.000 muertes relacionadas con resistencia a los antimicrobianos (RAM) en 53 países europeos, siendo SARM la causa predominante. Asimismo, SARM ocasionó más de 100.000 muertes en el mundo atribuibles a la RAM en 2019 (7). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), SARM se encuentra entre los patógenos de prioridad alta por su resistencia a los antibióticos (8).

En Venezuela, según el Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA), entre los años 2018 al 2020 se estimó un

alto porcentaje de RAM en *S. aureus*, siendo de 51,7 % SARM, mientras que 47% de cepas se reportaron como resistentes a eritromicina y 67,32 % a azitromicina (9).

La pandemia de COVID-19 fue uno de los eventos más impactantes que estremeció al mundo desde su aparición en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019. Se propagó rápidamente y se inició el 11 de marzo de 2020. La pandemia COVID-19 marcó un antes y un después en el planeta, con graves consecuencias en los aspectos políticos y socioeconómicos, y provocó una crisis sanitaria sin precedentes con la aparición adicional de otras enfermedades y complicaciones debidas al SARS-CoV-2 (10,11).

En ese mismo contexto, se observó una alta frecuencia de coinfección de SARS-CoV-2 con otros patógenos respiratorios bacterianos en pacientes ingresados en los centros de salud, entre los más comunes se reportaron *S. aureus* y *K. pneumoniae* complex, lo que obligó al uso sistemático de antibióticos en casos graves y complicados de neumonía, así como el uso excesivo de fluorquinolonas (12). Aunado a esto, los macrólidos se utilizaron como farmacoterapia en pacientes con COVID-19 por su efecto antiinflamatorio (13). Todos estos elementos, sumado a la automedicación y el uso irracional de antibióticos, exacerbaron la propagación de la resistencia a estos fármacos (12, 13).

En efecto, diversos estudios han reportado que la pandemia de COVID-19 coincidió con cambios en la epidemiología y los patrones de RAM de varios patógenos humanos que incluyeron *S. aureus* (14-16). En tal sentido, Ai *et al.* en un estudio retrospectivo de infecciones en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad, antes (de 2018 a 2019) y durante (de 2020 a 2022) de la pandemia de COVID-19, observaron que en *S. aureus* aumentó la resistencia a la oxacilina y la tetraciclina (15).

En Venezuela no hay reporte de cifras oficiales relacionadas con la RAM durante la COVID-19, razón por la cual resulta importante determinar cómo la pandemia influyó en la resistencia a antibióticos de *S. aureus*, de manera de optimizar el uso de antibióticos en los centros asistenciales. En tal sentido, el objetivo de esta investigación fue evaluar el impacto de la pandemia COVID-19 en la resistencia a los antimicrobianos en *Staphylococcus aureus* en el estado Aragua-Venezuela, en el periodo 2019 al primer trimestre del 2024, correspondiente a antes, durante y después de la pandemia. Para tal efecto, se identificaron los cultivos de muestras clínicas positivos para *S. aureus*

según el año y tipo de muestra, se determinó las resistencias a Meticilina, macrólidos, lincosamidas y fluorquinolonas, y se comparó la variación de la resistencia antimicrobiana de *S. aureus* en los años de estudio.

Materiales y métodos

Tipo de investigación

La investigación es de tipo descriptiva, retrospectiva y de corte transversal.

Población y Muestra

La población estuvo conformada por las muestras clínicas de todos aquellos pacientes que fueron referidos al Departamento de Microbiología del Laboratorio Clínico Delgado Launois en el periodo 2019-2024. El muestreo fue de tipo intencional no probabilístico. La muestra estuvo representada por los cultivos de las muestras clínicas que resultaron positivos a *S. aureus*.

Procedimiento

Los datos de los cultivos, identificación y resistencia a antimicrobianos se obtuvieron de los cuadernos de registro de los cultivos del Departamento Microbiológico en el laboratorio Clínico Delgado Launois, durante el periodo 2019-2024. Se obtuvo la autorización de la junta directiva de este centro de salud, con el compromiso de mantener la confidencialidad de la información de los pacientes y dejando por sentado que los datos serían utilizados solo para efectos de esta investigación.

Se utilizó una hoja de registro digital diseñada en el programa Microsoft Excel 2010, que permitió ordenar y clasificar los datos de los pacientes y los resultados obtenidos del análisis de los cultivos bacterianos según las variables de estudio: año (2019: antes de la pandemia, 2020 al 2022: durante la pandemia y 2023 al primer trimestre del 2024: después de la pandemia), tipo de muestra, resultado del cultivo y resistencia fenotípica de *S. aureus* a: eritromicina, clindamicina, ciprofloxacina, levofloxacina y metilicina.

La identificación de *S. aureus* y las resistencias fenotípicas se determinaron en el laboratorio con Vitek 2 compact y/o los métodos convencionales y el método de Kirby-Bauer, en el que la resistencia a metilicina, clindamicina-eritromicina y fluorquinolonas se midieron con los disco de cefoxitina (FOX:30 µg), clindamicina (CC: 2 µg) y eritromicina (E: 15 µg)

(junto con la prueba de inducción de clindamicina para la detección de fenotipos inducibles y constitutivos), ciprofloxacina (CIP: 5 µg) y levofloxacina (LEV: 5 µg), de la marca mast group, respectivamente.

Análisis estadístico

Se calcularon las distribuciones de frecuencia absolutas y relativas (%) para las variables cualitativas y se construyeron los intervalos al 95% de confianza para las frecuencias relativas (IC95%). Se cruzaron las variables cualitativas y categorizadas con los años del período considerado para construir las tablas de contingencia correspondientes, sobre éstas se aplicó la prueba de homogeneidad de chi-cuadrado (χ^2) para detectar asociaciones entre pares de variables. El nivel de significación se fijó en 5%, por lo que un resultado se consideró estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Los datos se procesaron con los programas estadísticos EPI INFO 7.2.5 (frecuencias absolutas y relativas e intervalos al 95% de confianza para las frecuencias relativas), y SPSS 27.0 (prueba de homogeneidad de χ^2).

Resultados

De un total de 11002 cultivos positivos, 1249 (11,4 %), IC95 %= (10,8-11,9 %), fueron positivos para *S. aureus*. El mayor porcentaje de aislamientos fue en el año 2019 (31,1 %), seguido del año 2022 (19,2 %). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la distribución de *S. aureus* entre los años de estudio ($\chi^2=3,69$; $p=0,595$). *Staphylococcus aureus* se aisló principalmente de muestras de secreciones, seguido de hemocultivos, con 75,9 % y 12,1 %, respectivamente. (Tabla 1).

El 65 % (IC95 %= 62,32 %-67,61 %) de los aislados fue resistente a metilicina. Se observó que el más alto porcentaje de cepas SARM fue en el año 2024 (80 %), seguido del 2023 y 2021 con 76,8 % y 70,9 %, respectivamente. La diferencia entre los años de estudio fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 2).

El 50,5 % (IC95 %: 47,8 - 53,3) y 29,9 % (IC95 %: 27,4 - 32,5) del total de aislados de *S. aureus* fueron resistentes a eritromicina y clindamicina, respectivamente. En la resistencia a eritromicina, se observa un incremento respecto al año 2019 durante la pandemia (2020, 2021 y 2022 de 47,4 %, 50,5 % y 50 %, respectivamente). En la postpandemia fue mayor en el año 2023, seguido de 2024 con 70 % y 67,7 %, respectivamente (Figura 1A). Para la clindamicina, se observaron fluctuaciones en las frecuencias de cepas resistentes durante los años de

Tabla 1. Frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus aureus*, distribución por año y según tipo de muestra durante el periodo de estudio 2019-2024

Variable	Categoría	Frecuencia	%	IC95 %
Año	2019	388	31,1	28,56 - 33,69
	2020	209	16,7	14,77 - 18,90
	2021	196	15,7	13,78 - 17,81
	2022	240	19,2	17,13 - 21,49
	2023	151	12,1	10,40 - 14,01
	2024	65	5,2	4,10 - 6,58
Muestra	Secreción	948	75,9	73,45 - 78,19
	Hemocultivo	151	12,1	10,40 - 14,01
	Urocultivo	67	5,4	4,25 - 6,76
	Líquido	45	3,6	2,70 - 4,79
	Punta de catéter	38	3,04	2,22 - 4,15

IC: Intervalo de confianza

Tabla 2. Frecuencia de cepas de *S. aureus* con resistencia a meticilina distribuidos entre los años de estudio 2019-2024

Año	Meticilina		χ^2	p
	Resistente (%)	Sensible (%)		
2019	265 (68,3)	123 (31,7)	49,25	<0,001*
2020	104 (49,8)	105 (50,2)		
2021	139 (70,9)	57 (29,1)		
2022	136 (56,7)	104 (43,3)		
2023	116 (76,8)	35 (23,2)		
2024	52 (80,0)	13 (20,0)		

(*) Asociación estadísticamente significativa al 5%

estudio. Sin embargo, los incrementos más marcados fueron en el año 2024 en el cual hubo mayor resistencia (42 %), seguido del 2022 (37 %) y 2023 (34 %) (Figura 1B). Las diferencias interanuales en ambos casos fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Relacionado con los mecanismos de resistencia de los macrólidos y lincosamidas, se observó que la metilasa inducible tuvo un comportamiento ascendente, siendo los años 2022 al 2024 de 15,8 %, 10,6 % y 18,5 %, respectiva y estadísticamente significativos ($X^2 = 20,98$; $p<0,001$) (Tabla 3). Por su parte, para la resistencia constitutiva se observaron ligeras variaciones que fueron mayores en los años 2022, 2023 y 2024 de 22,5 %, 23,2 % y 23,1 %, respectivamente.

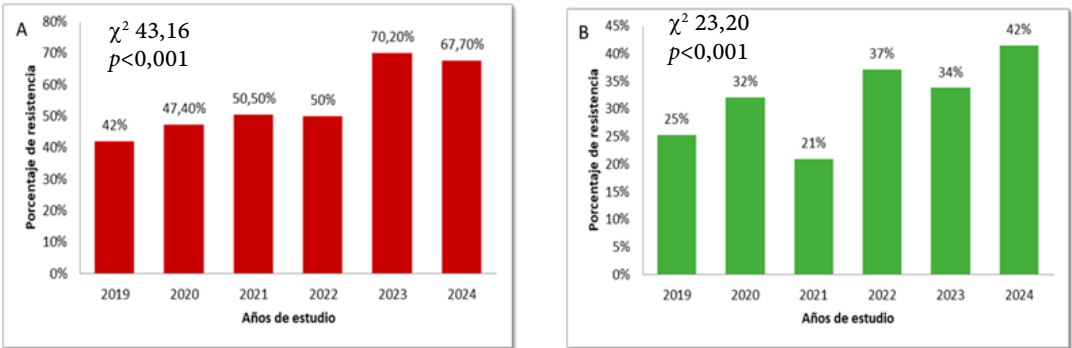


Figura 1. Resistencia a antibióticos (eritromicina y clindamicina) de *S. aureus* durante el periodo de estudio. La diferencia interanual fue estadísticamente significativa $p<0,001$. A: Resistencia a eritromicina. B: Resistencia a clindamicina. (χ^2): chi-cuadrado. p : Valor probabilístico

Tabla 3. Frecuencia de cepas de *S. aureus* de acuerdo con la expresión a metilasa inducible, constitutivo y fenotipo M distribuidos entre los años de estudio 2019-2024

Año	Metilasa Inducible		Constitutivo		Fenotipo M	
	Pn (%)	Nn (%)	Pn (%)	Nn (%)	Pn (%)	Nn (%)
2019	24(6,2)	364(93,8)	74(19,1)	314(80,9)	65(16,8)	323(83,2)
2020	19(9,1)	190(90,9)	47(22,5)	162(77,5)	33(15,8)	176(84,2)
2021	17(8,7)	179(91,3)	24(12,2)	172(87,8)	58(29,6)	138(70,4)
2022	38(15,8)	202(84,2)	54(22,5)	186(77,5)	28(11,7)	212(88,3)
2023	16(10,6)	135(89,4)	35(23,2)	116(76,8)	55(36,4)	96(63,6)
2024	12(18,5)	53(81,5)	15(23,1)	50(76,9)	17(26,2)	48(73,8)

P: Positivo, N: Negativo

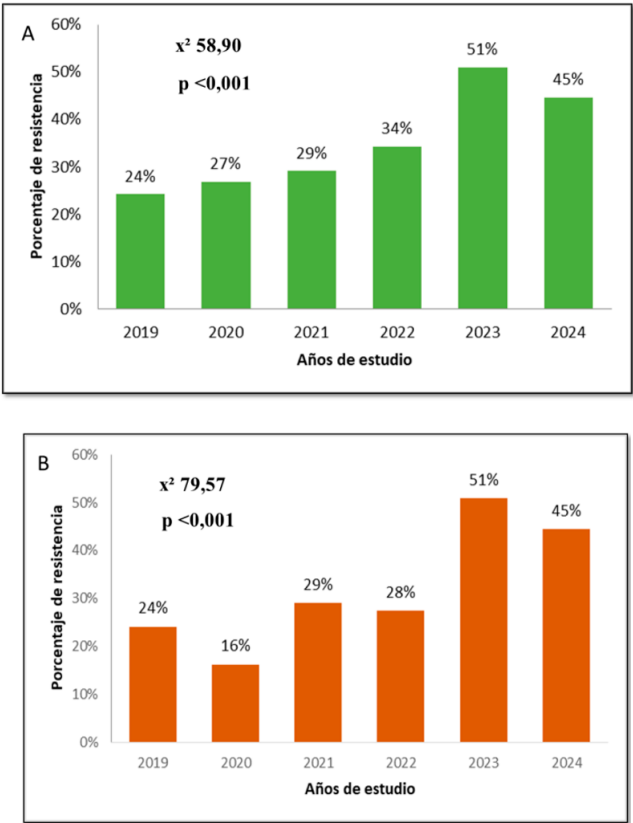


Figura 2. Resistencia a Fluorquinolonas de *S. aureus* durante el periodo de estudio. La diferencia interanual fue estadísticamente significativa $p < 0,01$. A: Resistencia a ciprofloxacin. B: Resistencia a levofloxacin. (χ^2): chi-cuadrado. p : Valor probabilístico

respectivamente, con significancia estadística ($X^2 = 10,68$; $p=0,060$) (Tabla 3). En el caso del Fenotipo M, su mayor frecuencia se observó en el año 2021 (29,6 %), 2023 (36,4 %) y 2024 (26,2 %) y estadísticamente significativo ($X^2 = 52,4$; $p > 0,001$) (Tabla 3).

En el caso de la resistencia a ciprofloxacin, el 31,6 % (IC95 %: 29,11 - 34,26) de los aislados fueron resistentes. Los mayores porcentajes de resistencia fueron en los años 2023, 2024 y 2022 con 51 %, 45 % y 34 %, respectivamente (Figura 2A). Respecto a levofloxacin, la resistencia fue del 28,6 % (IC95 %: 26,15 - 31,15) y en el año 2023 y 2024 se observó el mayor incremento, en 51 % y 45 %, respectivamente (Figura 2B). Las diferencias interanuales en ambos casos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Discusión

La capacidad de *S. aureus* de desarrollar resistencia a los antimicrobianos limita y dificulta el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo, lo que obliga a establecer una vigilancia permanente. Durante la pandemia COVID-19 hubo uso indiscriminado de antibióticos, lo que pudo desencadenar cambios en los patrones de resistencia de *S. aureus*.

En la presente investigación se obtuvieron 1249 cepas de *S. aureus*, que representó 11,4 % durante el periodo de estudio, un porcentaje menor respecto a investigaciones previas. En ese sentido, Tubaro *et al.* en el 2024 en infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB) reportaron una frecuencia de 36,2 % en 6 años de estudio (17). Por su parte, Worku *et al.* en el 2025 encontraron que *S.*

aureus fue responsable del 26,2 % de los hemocultivos positivos en un estudio retrospectivo de 1 año (18). Ahmet *et al.* (19) localizaron en un hospital en la ciudad de Makka una frecuencia de *S. aureus* de 35, 5% en el 2019 y 16 % en el 2020. Sin embargo, Zhao *et al.* (20) en un estudio de cuatro años (2020-2023) hallaron cifras próximas (1400 aislados), cercanos con los hallazgos de este estudio.

Las diferencias pueden ser atribuibles a que en la presente investigación el análisis se hizo con una amplia variedad de muestras, mientras que los estudios citados se limitaron a analizar muestras de IPTB y hemocultivos. Por otra parte, un porcentaje de las muestras fueron referidas de instituciones hospitalarias y posiblemente no hayan cumplido con los estándares de transporte y preservación, lo que pudo comprometer la viabilidad del microorganismo y afectar los resultados. Adicionalmente, *S. aureus* se aisló principalmente de muestras de secreciones, seguido de hemocultivos, y estos resultados coinciden con los hallazgos de Tubaro *et al.* En el 2024 (17), Worku *et al.* 2025 (18) y Zhao *et al.* 2024 (20).

Respecto a la resistencia a metilino, en esta investigación, el porcentaje de SARM fue superior (65,01 %) a lo reportado por Ai *et al.* (15) en el 2024 (23,1 %) en pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad y Gauto *et al.* (21) en Argentina, quienes observaron 30 % de resistencia.

Por otra parte, los resultados del presente estudio arrojaron un incremento marcado en la resistencia a metilino en los años 2021 (pandemia), 2023 y 2024 (postpandemia) con una significancia estadística ($p < 0,05$), similar a la encontrada por Ai *et al.* quienes reportaron un incremento en la resistencia a este antibiótico para ese periodo (15). Asimismo, Gauto *et al.* (21) y Zhao *et al.* (20) observaron ligeros aumentos de la resistencia a la metilina durante y después de la pandemia sin significancia estadística ($p > 0,05$). Por su parte, López-Jacome *et al.* (22) demostraron el incremento marcado en la resistencia a la metilina de 15,2 % en prepandemia (2019) a 36,9 % en la pandemia (2020). A diferencia de los hallazgos de esta investigación y los anteriormente presentados en otros estudios, no se observó incremento en la resistencia a la metilina durante y posterior a la pandemia COVID-19 (19, 23, 24).

Referente a la resistencia a la eritromicina se observó

un incremento postpandemia (2023-2024) entre 70,2 % y 67 %, respecto a los años prepandemia (2019) y pandemia (2020-2022) con una significancia estadística ($p < 0,001$). Los hallazgos son consistentes con lo reportado por López-Jácome *et al.* (22) en México, quienes observaron un aumento de la resistencia a la eritromicina de 25,7 % en prepandemia a 42, 8% postpandemia con una significancia estadística ($p < 0,05$). El incremento en el aumento de resistencia a eritromicina podría estar asociado a que durante la pandemia los macrólidos se utilizaron de manera indiscriminada en pacientes con COVID-19 por su efecto antiinflamatorio (13).

Sin embargo, contrario a estos resultados, Zhao *et al.* (20) no encontraron variaciones en la resistencia a eritromicina en Taiwan durante los años 2020, 2021, 2022 y 2023. Por su parte, Golli *et al.* (24) observaron una disminución de la resistencia a eritromicina postpandemia (55,58 %) respecto a la prepandemia (74,17 %) en la unidad de cuidados intensivos en un hospital de Rumania.

Respecto a la resistencia a las Lincosamidas (clindamicina), se observaron fluctuaciones en los años de estudio, pero en todos los casos fue superior a la prepandemia (2019) y estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Los hallazgos son consistentes con los resultados reportados por López-Jácome *et al.* (22) en México, quienes observaron un aumento de la resistencia a clindamicina de 24,8 % en prepandemia a 43,3 % postpandemia con una significancia estadística ($p < 0,05$). Contrario a estos resultados, Zhao *et al.* (20) y Golli *et al.* (24) no encontraron incremento de la resistencia a este antibiótico durante y posterior a la pandemia COVID-19.

En el caso de las fluorquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) se encontró un aumento en la resistencia durante y posterior a la pandemia. Sin embargo, a diferencia de los hallazgos de esta investigación, estudios previos reportaron que no hubo variaciones en los porcentajes de resistencia a las fluorquinolonas (20, 24).

Las marcadas diferencias observadas en la resistencia de eritromicina, clindamicina y fluorquinolonas respecto a los estudios de Zhao *et al.* (20) y Golli *et al.* (24) podrían deberse a que hubo mejores medidas de control respecto al suministro de antibióticos. En nuestra región, la automedicación antimicrobiana,

la administración empírica de antibióticos y su uso indiscriminado probablemente fueron los factores detonantes del incremento de la resistencia a antibióticos observada en este estudio durante y posterior a la pandemia COVID-19 (16).

Aunque el estudio tuvo algunas limitaciones por el hecho de ser retrospectivo, con ausencia de datos como la procedencia de los aislados, bien sea de pacientes hospitalizados o de la comunidad, la edad y el género, representa un importante punto de partida para una evaluación más amplia del impacto de la pandemia de COVID-19 en la resistencia a los antimicrobianos en Venezuela.

Finalmente, los hallazgos permitieron concluir que la pandemia COVID-19 tuvo un impacto importante en los aislados clínicos de *S. aureus* en el estado Aragua, ya que se observó una tendencia significativamente creciente en la tasa de resistencia a los antimicrobianos en el período durante y posterior a la pandemia de COVID-19 para metilicina, clindamicina, eritromicina y fluorquinolonas. Los resultados obtenidos ponen de relieve la necesidad de concienciar al personal médico sobre el uso prudente de los antibióticos y de intensificar las medidas de prevención y control, lo que permitirá limitar la circulación y propagación de patógenos multirresistentes.

Se recomienda el desarrollo de estudios multicéntricos adicionales, que incluyan hospitales territoriales y se extienda a otras regiones del país, que además de *S. aureus*, abarque otros patógenos de importancia clínica, lo que podría proporcionar datos más precisos sobre el impacto de la pandemia COVID-19 en la resistencia a antimicrobianos y del problema de la resistencia a los antimicrobianos y su impacto en el país, y así poder proponer medidas de contención y control ante la transmisión de la resistencia bacteriana.

Agradecimientos

A la Escuela de Bioanálisis de la Universidad de Carabobo-Núcleo Aragua, al personal del Departamento de Microbiología del Laboratorio Clínico Delgado Launois.

Conflicto de Intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

Financiamiento

El estudio fue autofinanciado.

Referencias

1. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. Virulence 2021;12(1):547-569. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688>.
2. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. Nat Rev Microbiol 2019;17(4):203-218. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0147-4>.
3. Shettigar K, Murali TS. Virulence factors and clonal diversity of *Staphylococcus aureus* in colonization and wound infection with emphasis on diabetic foot infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39(12):2235-2246. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03984-8>.
4. Taylor TA, Tobin EH, Unakal CG. *Staphylococcus aureus* Infection. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; USA, 2025. [cited 30 Sep. 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>
5. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictores de mortalidad en bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Rev 2012;25(2):362-386. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0122-8>
6. McCaig LF, McDonald LC, Mandal S, Jerniganet D. Infecciones de piel y tejidos blandos asociadas a *Staphylococcus aureus* en atención ambulatoria. Emerg Infect Dis 2006;12(11):1715-1723. <https://doi.org/10.3201/eid1211.060190>
7. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
8. Organización Mundial de la Salud. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. [cited 30 Sep. 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
9. Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos [cited 30 Sep. 2025]. Disponible en: <https://provenra.com.ve/>
10. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J 2020;96(1142):753-758. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>.
11. Organización Mundial de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. 2020. [Internet]. [cited 30 Sep. 2025]. Disponible: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>.

12. Sreenath K, Batra P, Vinayaraj EV, Bhatia R, SaiKiran K, Singh V, *et al.* Coinfections with Other Respiratory Pathogens among Patients with COVID-19. *Microbiol Spectr* 2021; 9(1):e0016321. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00163-21>.
13. Parra-Lara LG, Martínez-Arboleda JJ, Rosso F. Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: Where we are now and where we are going. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;22:680-684. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.016>.
14. Heinige P, Slováková L, Vočková J, Leová LN, Tašková A, Kripnerová K, *et al.* Impact of the COVID-19 Pandemic on Pediatric Pneumonia Outcomes: A Five-Year Retrospective Cohort Study. *Infect Drug Resist* 2025;18:3511-3525. <https://doi.org/10.2147/IDR.S524238>.
15. Ai L, Fang L, Zhou C, Liu B, Yang Q, Gong F. The impact of the COVID-19 pandemic on *Staphylococcus aureus* infections in pediatric patients admitted with community acquired pneumonia. *Sci Rep* 2024;14(1):15737. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-66071-4>.
16. Sulayyim HJA, Ismail R, Hamid AA, Ghafar NA. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(19):11931. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911931>.
17. Tubaro C, Dominguez R, Hinojosa M, Mosca S, De Leo G, Cabrera, R. Prevalencia de *Staphylococcus aureus* y su sensibilidad antibiótica en aislamientos en infecciones de piel y partes blandas en pacientes ambulatorios. *Actual Sida Infectol* 2024;32(114):9-15. <https://doi.org/10.52226/revista.v32i114.186>.
18. Worku M, Belay S, Molla T, Amare A, Tigabie M, Taher W *et al.* Bloodstream infections with emphasis on Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the University of Gondar Comprehensive Specialized and Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2025;25(1):663. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11074-3>.
19. Ahmed OB, Bahwerth FS, Alsafi R, Elsebaei EA, Gamal T, Theyab A, *et al.* The Prevalence and Antimicrobial Susceptibility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Before and After the COVID-19 Pandemic in a Tertiary Saudi Hospital. *Cureus* 2024;16(2):e54809. <https://doi.org/10.7759/cureus.54809>.
20. Zhao Ch, Guo Z, Li X, Ji Y, Li T, Li M, *et al.* Effect of the COVID-19 epidemic on drug resistance of *Staphylococcus aureus* infection. *J Microbiol Infect Dis* 2024;14(1):13-20. <https://doi.org/doi:10.5455/JMID.2024.v14.i1.3>
21. Gauto M, Hinojal F, Alonso L, Ibarra B, Tejada N, Arcidiacono D *et al.* Infección primaria de la sangre asociada a catéter central en unidades de cuidados intensivos de adultos durante la pandemia de COVID-19 en la Argentina. *Rev Hosp Ital B Aires* [Internet]. 2024;44(3):e0000375. <https://doi.org/10.51987/rev.hosp.ital.b.aires.v44i3.37522>.
22. López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfín-Otero MDR, Rodríguez-Noriega E, *et al.* Increment Antimicrobial Resistance During the COVID-19 Pandemic: Results from the Invifar Network. *Microb Drug Resist* 2022;28(3):338-345. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>.
23. Zarfel G, Schmidt J, Luxner J, Grisold AJ. No Changes in the Occurrence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in South-East Austria during the COVID-19 Pandemic. *Pathogens* 2023;12(11):1308. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111308>.
24. Golli AL, Zlatian OM, Cara ML, Olteanu M. Pre- and Post-COVID-19 Antimicrobial Resistance Pattern of Pathogens in an Intensive Care Unit. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17(4):407-415. <https://doi.org/10.3390/ph17040407>.

Resazurina como indicador colorimétrico en la susceptibilidad a biopelículas sésiles de *Candida* spp., aisladas de hemocultivos frente a fluconazol

Xiomara Moreno Calderón^{1,2} , Emilian Raquel Ruiz Requena¹ ,
Isabel Martínez² , Débora Oliveira Oliveira³

¹Lcda. en Bioanálisis, Profesor Instructor. Cátedra de Bacteriología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. ²Dpto. de Microbiología Instituto Médico la Floresta. Caracas, Venezuela. ³Lcda. en Bioanálisis. Doctorante en Microbiología. NOVA Medical School Lisboa, Portugal.

Recibido para publicación 10 noviembre 2025. Aceptado: 5 diciembre 2025

RESUMEN:

El fenotipo sésil en *Candida* spp., confiere una resistencia mayor que la de sus contrapartes planctónicas, en el que los resultados de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) obtenidos por los métodos estándar no se correlacionen con la eficacia clínica. Se validó el uso de la resazurina como un indicador colorimétrico eficiente, rápido y económico para determinar la verdadera resistencia de las biopelículas, mediante CMI en su estado sésil, en *Candida* spp., aisladas de hemocultivos. La metodología implicó la determinación de la CMI planctónica mediante microdilución en caldo con lectura visual y la determinación de la CMI en su estado sésil, utilizando resazurina como indicador colorimétrico con lectura visual en especies de *Candida*, donde la solución de resazurina actúa como un indicador metabólico que reduce el color azul a rosa exponiendo la viabilidad celular dentro de la biopelícula tras la exposición al fármaco, en este caso fluconazol. Todos los aislados tenían una capacidad de débil a moderada para formar biopelículas, la comparación entre los dos estados fenotípicos demostró una disparidad crítica en la susceptibilidad al fluconazol, mientras que la CMI de las células planctónicas se mantuvo $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, la CMI sésil refirió CMIs desde $512 \mu\text{g/mL}$ hasta $8.500 \mu\text{g/mL}$ a la CMI inicial de las mismas. Se concluye que el método basado en la utilización de la resazurina es un sistema robusto y asequible para la determinación de la CMI en su estado sésil, siendo una herramienta diagnóstica fundamental para guiar de manera más precisa la terapia antifúngica y mejorar el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: Candidemia. Biopelículas. Planctónica. Sésil. Resistencia antifúngica. Fluconazol. Resazurina.

Resazurin as a colorimetric indicator in the susceptibility of sessile biofilms of *Candida* spp., isolated from blood cultures against fluconazole

ABSTRACT

The sessile phenotype in *Candida* spp. confers greater resistance than that of its planktonic counterparts, where Minimum Inhibitory Concentration (MIC) results obtained by standard methods do not correlate with clinical efficacy. The use of resazurin as an efficient, rapid, and economical colorimetric indicator was validated for determining the true resistance of biofilms, using MICs in their sessile state, in *Candida* spp. isolated from blood cultures. The methodology involved determining the planktonic MIC by broth microdilution with visual reading and determining the MIC in their sessile state using resazurin as a colorimetric indicator with visual reading in *Candida* species. In this case, the resazurin solution acts as a metabolic indicator, changing the color from blue to pink, thus revealing cell viability within the biofilm after exposure to the drug, in this case, fluconazole. All isolates exhibited weak to moderate biofilm formation capacity. Comparison between the two phenotypic states revealed a critical disparity in susceptibility to fluconazole. While the MIC of planktonic cells remained $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, the sessile MIC ranged from $512 \mu\text{g/mL}$ to $8,500 \mu\text{g/mL}$ the initial MIC of the same cells. It is concluded that the resazurin-based method is a robust and affordable system for determining the MIC in the sessile state, serving as a fundamental diagnostic tool for more precisely guiding antifungal therapy and improving patient prognosis.

Keywords: Candidemia. Biofilms. Planktonic. Sessile. Antifungal resistance. Fluconazole. Resazurin.

Introducción

Las infecciones fúngicas, en particular las causadas por especies de *Candida*, plantean desafíos significativos en el ámbito clínico, especialmente en pacientes inmunosuprimidos (1,2). La capacidad de estos hongos

para formar biopelículas contribuye a su resistencia en los tratamientos antifúngicos. Las infecciones asociadas con la atención de la salud (IAAS) sobre todo en catéteres vasculares son las más comunes y representan un 5 % de este tipo de infecciones; lo que sugiere retirar el implante o dispositivo para alcanzar

Correos de contacto: Xiomara Moreno Calderón, correo electrónico: xmorenoc1356@gmail.com / xiomara.moreno.c@ucv.ve

tasas de curación mayores al 90 %; y en caso de no retirar el implante, el fracaso oscila hasta un 50 %, lo que provoca infecciones persistentes y un aumento de la morbilidad y la mortalidad (2,3).

Las especies de *Candida*, como Complejo *C. albicans*, Complejo *Nakaseomyces glabrata*, Complejo *C. parapsilosis* y *C. tropicalis*, presentan variabilidad en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) a los antifúngicos, lo que complica las estrategias de tratamiento (3). Los métodos tradicionales para evaluar la susceptibilidad a los antifúngicos a menudo no tienen en cuenta las características únicas de las biopelículas sésiles, que son menos sensibles a los antifúngicos en comparación con sus contrapartes las biopelículas planctónicas (4,5). Esta resistencia es la responsable de que este tipo de infecciones se perpetúen, reaparezcan y ocasionen daños colaterales en los tejidos circundantes. Estudios han demostrado que las biopelículas de *Candida* spp., en su forma sésil son resistentes a la anfotericina B desoxicolato, fluconazol, flucitosina, itraconazol y ketoconazol (2,4,6-8).

La utilización del colorante de óxido reducción como resazurina se ha convertido en un método prometedor para cuantificar las biopelículas viables gracias a su capacidad para reflejar la actividad metabólica, lo que proporciona una evaluación más precisa de la sensibilidad a los antimicóticos de las células fúngicas dentro de las biopelículas (3,6,9).

Es por ello por lo que en el presente estudio se plantea valorar la utilidad de la resazurina como indicador colorimétrico en la susceptibilidad a biopelículas sésiles de *Candida* spp., aisladas de hemocultivos frente a fluconazol, como uno de los principales agentes antifúngicos más utilizados en la práctica clínica.

Materiales y métodos

Investigación de tipo observacional, descriptiva, retrospectiva y transversal.

Muestra

La muestra es de tipo intencional, no probabilística, de 20 aislados del Complejo *Candida albicans*, 20 aislados de *Candida tropicalis*, 20 aislados del Complejo *Candida parapsilosis*, y 20 aislados del Complejo *Nakaseomyces glabrata* obtenidos a partir de muestras de sangre, las cuales estaban almacenadas y conservadas bajo el método de preservación en agua destilada estéril

de Castellani (10). De este total de cepas se utilizaron las que fueron caracterizadas como productoras de biopelículas, determinadas en un estudio publicado con anterioridad a través del método semicuantitativo con tinción de Cristal violeta (11).

El diseño de este estudio no contempló procedimientos experimentales con seres humanos ni animales, ni con muestras biológicas derivadas directamente de estos; se trabajó con cepas fúngicas. Sin embargo, por ser estas cepas provenientes de muestras humanas, los investigadores se comprometen a mantener la confidencialidad de la identidad de los sujetos fuente de estudio, así como la información suministrada y obtenida durante el proceso de investigación cumpliendo con la declaración de Helsinki.

Preparación y viabilidad de los aislamientos: Se tomó una alícuota del medio de preservación y se inoculó en caldo infusión cerebro corazón (CBHI, OXOID-USA) + extracto de malta (HiMedia-India), y fue incubado durante 24-48 horas a 35 °C en agitación a 116 revoluciones por minuto (rpm) en un agitador orbital Innova 4000 (New Brunswick Scientific). Posteriormente a la incubación, se realizó un pase a agar Sabouraud dextrosa (ASD, Oxoid-USA), agar cromogénico (OXOID-USA) y agar mycosel (OXOID-USA), a fin de verificar la pureza y viabilidad de las cepas seleccionadas, las mismas fueron incubadas a 35°C por 48 horas.

Estudio de la sensibilidad de las cepas en su forma planctónica:

Microdilución en caldo: Para la realización de este método se siguieron las instrucciones del procedimiento descrito por las técnicas de referencia M27 del manual del *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLS por sus siglas en inglés-2017) (12).

Sensibilización de placas para fluconazol: A partir de una solución madre, cuya concentración para fluconazol es de 12.800 µg/ml, se realizaron diez diluciones consecutivas 1:2 utilizando dimetil sulfoxido (DMSO). Posteriormente se realizó una dilución 1:50 en medio RPMI 1640+glucosa al 2% (9,8 ml de RPMI + 0,20 ml de la dilución anterior), para obtener diferentes intervalos de concentraciones. Se inocularon 100 µl de las distintas concentraciones en microplacas estériles de 96 pocillos de fondo en "U", a partir del pocillo 2 al 11. El pocillo 1 contiene 200 µl de RPMI y el pocillo 12, 100 µl de RMPI. De esta manera, las placas sensibilizadas presentaron las siguientes concentraciones a fluconazol: 64; 32; 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125 (µg/mL) (13).

Preparación del inóculo: El inóculo se preparó mediante una suspensión ajustada al 0,5 McFarland, a partir del cultivo puro crecido en 24 h de cada aislamiento en ASD. A partir de esta suspensión se realizó una dilución de 1:100 (9,9 ml de RPMI + 0,1 ml de la suspensión 0,5 McFarland). Posteriormente, las placas previamente sensibilizadas se inocularon con 100 µl de dicha dilución desde el pocillo 2 al 12; el pocillo 1 corresponde al control de esterilidad que contiene 200 µl de RPMI y el pocillo 12, inoculado previamente con 100 µl de RPMI se le agregaron 100 µl de inóculo de la cepa en estudio actuando como control de crecimiento. Las placas se incubaron a 35 °C durante un período máximo de 48 h, la lectura se realizó visualmente a las 24h (13).

Interpretación de las concentraciones mínimas inhibitorias: La lectura del pocillo 1 se consideró como el blanco de la prueba, cuyo valor se comparó con cada una de las lecturas de cada columna. El valor de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para los azoles en este caso fluconazol se interpretó como la menor lectura correspondiente a la concentración del fármaco que da lugar a una inhibición de crecimiento menor o igual al 50 % con respecto al pocillo 12, considerado como control de crecimiento (13). Los criterios de interpretación de las pruebas de susceptibilidad siguiendo los puntos de corte clínicos establecidos por el documento CLSI-M27M44S-2022 fueron los siguientes: Sensible (S): ≤ 2 µg/mL, para los Complejos *C. albicans* y *Candida parapsilosis*, así como para *C. tropicalis* excepto el Complejo *N. glabrata* que no tiene punto de corte clínico para esta categoría; Sensible dosis dependiente (SDD): 4 µg/mL, para los Complejos *C. albicans* y *Candida parapsilosis*, así como para *C. tropicalis*, mientras que para el Complejo *N. glabrata* es de ≤ 32 µg/mL, y la categorización Resistente (R): ≥ 8 µg/mL para los Complejos *C. albicans* y *Candida parapsilosis*, así como para *C. tropicalis* y para el complejo *N. glabrata* es de ≥ 64 µg/mL (14).

Control de calidad: Como control de calidad de medios, identificación y sensibilidad de las cepas se utilizaron las cepas de *American Type Culture Collection* (ATCC®): *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida krusei* (ATCC 6258). También se utilizaron las cepas (ATCC®): *Candida albicans* ATCC® 90028, *Nakaseomyces glabrata* ATCC® 90030, como cepas para valorar su comportamiento con respecto a las cepas valoradas en el estudio.

Estudio de la sensibilidad de las cepas en su forma sésil: La valoración de las cepas en su estado sésil se realizó utilizando la técnica colorimétrica con el indicador de resazurina, tomando en consideración ciertos criterios referenciados por Punithavathy *et al.* (15) y Shabanzadeh *et al.* (16) en cuanto a:

Preparación del inóculo: Los aislamientos frescos, puros y viables recuperados en ASD se suspendieron en cloruro de sodio (NaCl) al 0,9 % y la turbidez se ajustó a 0,5 McFarland.

Preparación de la solución madre del colorante resazurina: Se preparó diluyendo la sal sódica de resazurina en agua destilada al 0,01 % (p/v) y se esterilizó por filtración. Se agregó 10 µl a la placa incubada por 72 h luego de haberse formado las biopelículas y haberse agregado las diferentes concentraciones del antifúngico a las placas de poliestireno en una proporción de 1:10 (0,001 %).

Preparación de las concentraciones de fluconazol: A partir de la solución constituida por (RPMI + MOP y 1024 mg de solución madre de fluconazol (en 5 mL de DMSO), se prepararon diferentes concentraciones de fluconazol quedando de la siguiente manera: 1.024; 512; 256; 128; 64; 32; 16; 8; 4; 2 (µg/ml).

Formación de las biopelículas: Utilizando microplacas de poliestireno de fondo plano preesterilizadas, se agregaron 90 µl de caldo Sabouraud dextrosa (CSD) suplementado con glucosa al 8 %, más 10 µl de las suspensiones celulares preparadas anteriormente, una cepa por cada línea de pocillos horizontales: desde el pocillo 2 hasta el pocillo 12, y se incubaron durante 48 horas a 35 °C $\pm$ 2. Una vez formadas las biopelículas, se eliminaron las células planctónicas lavando minuciosamente tres veces con buffer PBS a pH 7,4. Se utilizaron toallas de papel absorbente para eliminar los restos del buffer de la microplaca. El pocillo 1 se dejó sin suspensión celular como control negativo.

Estudio de la sensibilidad de las cepas en su forma sésil: Se añadió asépticamente 200 µl de la dilución correspondiente del agente antifúngico (fluconazol) a cada pocillo correspondiente de la placa de poliestireno con las biopelículas sésiles ya formadas desde el pocillo 2 al pocillo 11 y se incubaron durante 48 horas más a 35 °C $\pm$ 2. Posteriormente para detectar la viabilidad de las biopelículas respecto a la dilución correspondiente del antifúngico, se agregó al pocillo 1, 100 µl de la solución RPMI + MOP +10 µl de colorante de resazurina, como control negativo de la prueba, y 10 µl

de resazurina a todos los pocillos del estudio, y se reincubaron las placas nuevamente a $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ por 24 h más.

Interpretación de la CMI de las biopelículas sésiles: La lectura visual se determinó como la concentración más baja del agente antifúngico que mantiene el color azul del medio colorimétrico.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se ordenaron en una tabla de Excel y se determinaron las frecuencias y porcentajes para cada categoría mediante el uso de estadística descriptiva.

Resultados

De las 80 cepas seleccionadas para valorar la utilidad de la resazurina como indicador colorimétrico en la susceptibilidad a biopelículas de *Candida spp.*, aisladas de hemocultivos frente a fluconazol, se seleccionaron cepas formadoras de biopelículas, que ya habían sido analizadas y reportadas en un estudio previo, resultando 10 cepas del Complejo *C. albicans*: 9 (90 %) formadoras débiles y 1 (10 %) formadora moderada de biopelículas. Once cepas del Complejo *C. parapsilosis*: 9 (82 %) formadoras débiles y 2 (8 %) formadoras moderadas de biopelículas. Diez de *C. tropicalis*: 8 (80 %) formadoras débiles y 2 (20 %) formadoras moderadas de biopelículas y 13 del Complejo *N. glabrata*: 12 (92 %) formadoras débiles y 1 (8 %) formadora moderada de biopelículas. No se encontraron cepas aisladas del torrente sanguíneo con capacidad fuertemente formadora de biopelículas.

Las cepas del Complejo *C. albicans* en su estado planctónico por la técnica de microdilución en caldo frente a fluconazol, exhibieron CMIs entre 0,125 $\mu\text{g/mL}$ y 0,5 $\mu\text{g/mL}$; las cepas del Complejo *C. parapsilosis* en su estado planctónico mostraron CMIs entre 0,125 $\mu\text{g/mL}$ y 0,25 $\mu\text{g/mL}$ y las CMIs exhibidas en las cepas de *C. tropicalis* mostraron un rango entre 0,125 $\mu\text{g/mL}$ y 0,5 $\mu\text{g/mL}$, interpretándose todas estas CMIs como sensibles. Finalmente, las CMIs para *N. glabrata* exhibieron rangos entre 0,5 $\mu\text{g/mL}$ y 16 $\mu\text{g/mL}$, ubicándose en la categorización de sensible dosis dependiente con concentraciones inferiores a 32 $\mu\text{g/mL}$. Ver Figura 1: A1, B1, C1, D1 y Tabla 1. Las cepas controles o ATCC® utilizadas en el estudio, estuvieron dentro de los rangos establecidos ratificando la sensibilidad y especificidad de la prueba.

En el presente estudio el Complejo *Candida albicans*, documentó marcadas diferencias de las CMIs entre su estado sésil y su estado planctónico, como las observadas en las cepas 11143 y 8459 que fueron 16,67 veces superior en su estado sésil (2 $\mu\text{g/mL}$) en comparación con su estado planctónico (0,125 $\mu\text{g/mL}$). De igual manera la cepa 9525, se notó que su CMI fue 2.048 veces mayor en su estado sésil (1.024 $\mu\text{g/mL}$) al compararse con su estado planctónico (0,5 $\mu\text{g/mL}$). Además, en la cepa 8856 se obtuvo que esta es 128 veces mayor en su estado sésil. Las CMIs de todos los aislamientos del Complejo *C. albicans* en su condición planctónica como sésil se aprecian con mayor minuciosidad en las Figuras 1 A1-2, 2 A1-2. Tabla 1 y Tabla 2.

Para el Complejo *C. parapsilosis* observamos que las CMIs de los aislamientos 10049, 1067, 1014 y 12629 evidenciaron una CMI 17.066,67 veces mayor en su estado sésil (1.024 $\mu\text{g/mL}$) en comparación al estado planctónico (0,125 $\mu\text{g/mL}$). Los valores de la CMI para todas las cepas del Complejo *C. parapsilosis* en su estado planctónico como sésil se pueden ver en las Figuras 1 B1-2, 2 B1-2. Tablas 1 y 2.

Los datos plasmados en las Figuras 1 C1-2, 2 C1-2 y las Tablas 1 y 2 para *C. tropicalis* en su estado planctónico como sésil, podemos observar, citando ejemplos, que las cepas 4835 y 8052 fueron 4.096 veces mayor en su estado sésil (1.024 $\mu\text{g/mL}$) con respecto a su estado planctónico (0,25 $\mu\text{g/mL}$). Y para la cepa 9638, ésta fue 2.048 veces mayor en su estado sésil (512 $\mu\text{g/mL}$) con respecto a su estado planctónico (0,25 $\mu\text{g/mL}$).

Las CMIs realizados para las cepas de *N. glabrata* arrojaron un aumento significativo de las CMIs, al compararse su estado sésil con su estado planctónico, obteniéndose que las cepas 151524 y 4467 alcanzaron una CMI 2 veces mayor en su estado sésil (4 $\mu\text{g/mL}$) frente a su estado planctónico (2 $\mu\text{g/mL}$). Para las cepas 9308 y 6476 se observó que estas fueron 64 veces mayores en su estado sésil (1.024 $\mu\text{g/mL}$) con respecto a su estado planctónico (32 $\mu\text{g/mL}$). Y con respecto, a la cepa 11035 arrojó un resultado 16 veces mayor en su estado sésil (64 $\mu\text{g/mL}$) respecto a su estado planctónico (4 $\mu\text{g/mL}$). Los valores de las CMIs para todos los aislamientos en su estado planctónico y sésil del Complejo *N. glabrata* pueden consultarse con mayor detalle en las Figuras 1 D1-2, 2 D1-2. Tablas 1 y 2.

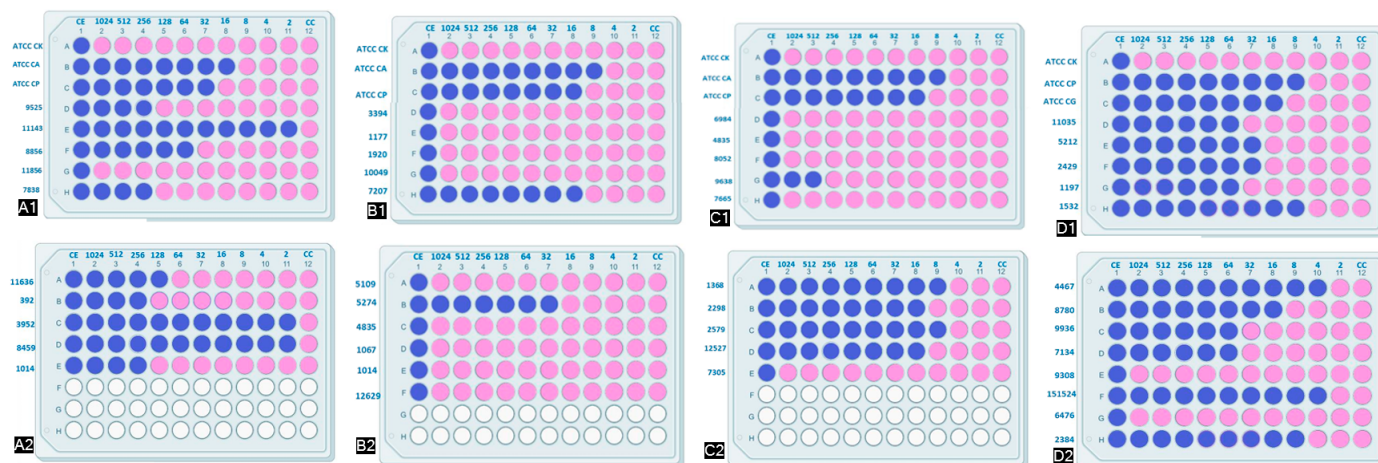
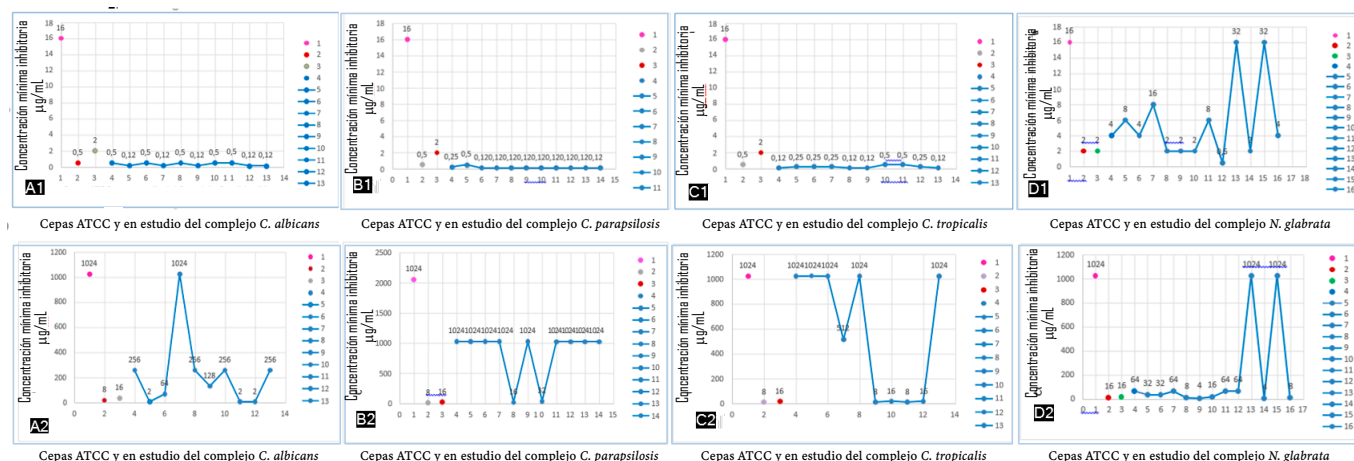


Tabla 1. Distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias de las cepas de *Candida* spp., frente a fluconazol en su estado planctónico por el método de dilución en caldo (n=44)

		Número de aislamientos de acuerdo a sus concentraciones mínimas inhibitorias expresadas en µg/mL										Rangos
ATF	<i>Candida</i> spp.	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	
	<i>C. albicans</i>	5*	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0,125-0,5
FLU	<i>C. parapsilosis</i>	9*	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0,125-0,25
	<i>C. tropicalis</i>	4*	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0,125-0,5
	<i>N. glabrata</i>	0	0	1	0	4	3	2	1	2	0	0,5-32

*: Cepas con concentración mínima inhibitoria menor o igual a 0,125; ATF: antifúngico; FLU: fluconazol

Tabla 2. Distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias de las cepas de *Candida* spp., frente a fluconazol en su estado sésil por el método de dilución en caldo (n=44)

		Número de aislamientos de acuerdo a sus concentraciones mínimas inhibitorias expresadas en µg/mL										Rangos
ATF	<i>Candida</i> spp.	1.024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	
	<i>C. albicans</i>	1	0	4	1	1	0	0	0	0	3	2 – 1.024
FLU	<i>C. parapsilosis</i>	9	0	0	0	0	1	1	0	0	0	16 – 1.024
	<i>C. tropicalis</i>	5	1	0	0	0	0	2	2	0	0	8 – 1.024
	<i>N. glabrata</i>	2	0	0	0	4	2	1	2	2	0	4 – 1.024

ATF: antifúngico; FLU: fluconazol

Discusión

El uso de dispositivos protésicos como los catéteres se han incrementado en los últimos años, y a su vez se ha observado un aumento notable en el uso de dispositivos intrahospitalarios, y con ello las infecciones por microorganismos formadores de biopelículas. Las especies de *Candida* son importantes patógenos en las infecciones asociadas con la atención en salud. Por lo tanto, la implantación de estos dispositivos, contribuyen a los factores de riesgo para el desarrollo de la candidiasis invasora (15). Las formas sésiles de las especies de *Candida* tienden a ser más resistentes a los agentes antifúngicos que sus formas planctónicas. Los mecanismos por los cuales estas formas presentan una mayor resistencia no se comprenden completamente, pero se cree que se deben a mecanismos complejos como la menor difusión de agentes antimicrobianos a través de la capa de biopelícula, una tasa de crecimiento lenta y la expresión de genes resistentes inducida por la superficie (17).

El presente estudio se centró en la evaluación de la

susceptibilidad de fluconazol en aislados de *Candida* spp., obtenidos de hemocultivos, contrastando la respuesta en células planctónicas (libres) con la de las biopelículas (sésiles) mediante la implementación del indicador colorimétrico de resazurina. Los resultados obtenidos en la presente investigación confirman y reafirman que la formación de biopelículas por los hongos en su estado sésil es un factor de virulencia crucial que confiere una marcada resistencia antifúngica, con implicaciones directas para el manejo de la candidemia (2).

Los aislamientos clínicos provenientes de hemocultivos demuestran la importancia continua de las especies de *Candida* en las infecciones del torrente sanguíneo. Si bien en el estudio no se investigaron la mayoría de las especies de *Candida*, la inclusión del Complejo *Nakaseomyces glabrata*, el Complejo *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* refleja el panorama epidemiológico actual, en el cual las especies de *Candida no albicans* son patógenos emergentes y a menudo más resistentes a los azoles que *C. albicans* causantes de candidemias (18).

El hallazgo más significativo del proyecto es la alta capacidad de formación de biopelículas en su estado sésil observada en todos los aislados de hemocultivos evaluados (clasificados como productores débiles, moderados o fuertes). Esta capacidad es un prerrequisito para la infección asociada con dispositivos médicos, favoreciendo la instauración de una candidiasis en el torrente sanguíneo (19).

El aumento de la CMI en biopelículas en el presente estudio se ve demostrada cuando las células sésiles incrustadas en el biofilm requieren de una CMI en estado sésil significativamente más alta para ser erradicadas que la CMI de sus contrapartes planctónicas. Esta resistencia es multifactorial, atribuible a la barrera física de la matriz de sustancia polimérica extracelular (EPS), la presencia de bombas de eflujo y el estado fisiológico alterado (lento crecimiento) de las células dentro de la biopelícula (20).

En el estudio realizado por Shabanzadeh *et al.* se demostró cómo las biopelículas en su estado sésil del Complejo *C. albicans* eran considerablemente menos susceptibles a caspofungina y luliconazol que las células planctónicas, requiriendo concentraciones del fármaco exponencialmente mayores (16). Sin embargo, en la presente investigación a pesar de que no se utilizó caspofungina y luliconazol, sino fluconazol, se demostró de igual forma que se requieren concentraciones del fármaco más altas ante la formación de biopelículas en su estado sésil, en comparación a su estado planctónico, donde el 50 % de las cepas del Complejo *C. albicans* tenían un CMI de 0,5 µg/mL en su estado planctónico, mientras que en su estado sésil el 70% de las cepas mostraron una CMI extremadamente alta, distribuyéndose de la siguiente manera: el 40 % tuvo una CMI mayor a 256 µg/mL, el 10 % alcanzó los 1.024 µg/mL, y el 20 % restante presentó CMI de 128 µg/mL y 64 µg/mL, distribuidos en un 10 % respectivamente. El 30 % restante de las cepas sésiles tuvo una CMI de 2 µg/mL. Se destaca también como la cepa 11856 de *C. albicans* en el presente estudio fue 8.533,33 veces mayor su CMI en su estado sésil (1.024 µg/mL) en comparación con la CMI en su estado planctónico (0,125 µg/mL), lo que nos indica la CMI máxima que se pudiera utilizar para inhibir el crecimiento en su estado sésil.

De manera similar, Punithavathy *et al.*, observaron un aumento de la resistencia a fluconazol en las biopelículas en estado sésil de *C. tropicalis* en comparación con las

CMI planctónicas, confirmando la generalidad de este fenómeno (15).

En el presente estudio se evidenció que el 40 % de las cepas formadoras de biopelículas en su estado planctónico de *C. tropicalis* proyectaron una CMI de 0,25 µg/mL y en el caso de las sésiles el 50 % presentó una CMI de 1.024 µg/mL. Y citando como ejemplo las cepas 9984 y 7305 fueron 8.533,33 veces mayores las CMI en su estado sésil (1.024 µg/mL) con respecto a las CMI en su estado planctónico (0,125 µg/mL), queriendo decir que se necesita una CMI de 1.024 µg/mL para inhibir el crecimiento en su estado sésil.

En la literatura revisada no se encontró la aplicabilidad del uso de la resazurina como validante de la viabilidad y CMI en el complejo *C. parapsilosis* y *N. glabrata*. Sin embargo, en el presente estudio de investigación el complejo *N. glabrata* no presentó CMI tan elevadas en su estado sésil respecto a las CMI en su estado planctónico. La mayor CMI fue en la cepa 7134 quien fue 128 veces mayor la CMI en su estado sésil (64 µg/mL) con respecto a su estado planctónico (0,5 µg/mL), por lo que se necesita una CMI de 64 µg/mL para erradicar la biopelícula en su estado sésil, esto pudiera deberse al comportamiento de cada especie de *Candida*.

Finalmente, al analizar el complejo *C. parapsilosis* tampoco se obtuvo referencia de otros estudios con la misma metodología utilizada, pero tomando en cuenta los resultados obtenidos tenemos que en el caso de las cepas 7207, 5109 y 4835, estas fueron 34.133,33 veces mayor la CMI en su estado sésil (1.024 µg/mL), respecto a las CMI que en su estado planctónico (0,125 µg/mL), donde las CMI necesaria requerida para erradicar la biopelícula es de 1.024 µg/mL en su estado sésil.

Con respecto a la resazurina, la validación de esta como indicador colorimétrico para la determinación de la formación de biopelículas representa un avance metodológico clave en esta investigación, ya que la medición de la viabilidad metabólica de la resazurina es crucial, a diferencia del Cristal Violeta (que solo mide la biomasa total) o la lectura visual de turbidez, por lo tanto, la resazurina evalúa la viabilidad metabólica de las células. La conversión del colorante azul a resorufina (rosa o incoloro) es un marcador directo de las células fúngicas activas o viables.

En otro contexto la eficiencia y bajo costo de la resazurina demostró ser un método rápido, económico

y reproducible para determinar el punto final de inhibición en las biopelículas sésiles, proporcionando una alternativa viable a métodos más costosos como el XTT o el MTT (9). La inclusión de la resazurina en la metodología de pruebas de susceptibilidad no solo mejora la precisión diagnóstica al medir la CMI en el estado sésil, sino que también ofrece a los laboratorios clínicos una herramienta de fácil acceso para evaluar el verdadero potencial patogénico de los aislamientos de *Candida* spp. en el contexto de las infecciones asociada con la formación de biopelículas (6).

Conclusión

Se concluye que la presencia de biopelículas en su estado sésil en aislados de *Candida* spp. de hemocultivos impone un fenotipo de resistencia significativa al fluconazol que no se detectaría con las pruebas de susceptibilidad planctónicas estándar. Además, la validación exitosa de la resazurina para la determinación de la CMI en el estado sésil ofrece una ruta para implementar pruebas de susceptibilidad a biopelículas en la práctica clínica, lo cual es fundamental para optimizar el tratamiento de la candidemia y reducir las altas tasas de mortalidad asociadas a la resistencia antifúngica.

Declaración financiamiento y conflictos de interés

El presente trabajo de investigación fue financiado con recursos del Laboratorio de la Cátedra de Bacteriología y Micología de la Escuela de Bioanálisis "Dr. Rafael Rangel-UCV, Dpto. de Micología del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel y fondos propios de los investigadores. Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses que pueda influir en la honestidad o integridad de la publicación.

Referencias

1. Castrillón Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarenes MDC. Biopelículas fúngicas. *Dermatol Rev Mex* 2013;57(5):350-361. [cited 2 Oct. 2025]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reflinks.php?refpid=S1029-3043201600030000200021&lng=pt&pid=S1029-30432016000300002>.
2. Del Pozo JL, Cantón E. Candidiasis asociada a biopelículas Infecciones relacionadas con biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2016;33(3):176-183. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2015.06.004>
3. Trelles M, Murillo J, Fuenmayor-González L, Yu-Liu Y, Alexander-León H, Acebo J, et al. Prevalencia de infecciones fúngicas invasivas en pacientes críticos: una revisión sistemática y un metaanálisis. *BMC Infect Dis* 2025;25(1):896. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11264-z>
4. Treviño Rangel RJ, Peña López CDP, Hernández Rodríguez PA, Beltrán Santiago D, González GM. Association between *Candida* biofilm-forming bloodstream isolates and the clinical evolution in patients with candidemia: An observational nine-year single center study in Mexico *Rev Iberoam Micol* 2018;35(1):11-16. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2017.01.005>
5. Amann V, Kissmann AK, Firacative C, Rosenau F. Biofilm-Associated Candidiasis: Pathogenesis, Prevalence, Challenges and Therapeutic Options. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(4):460. <https://doi.org/10.3390/ph18040460>.
6. Van den Driessche F, Rigole P, Brackman G, Coenye T. Optimization of resazurin-based viability staining for quantification of microbial biofilms. *J Microbiol Methods*. 2014;98:31-34. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2013.12.011>.
7. López Ávila K, Dzul Rosado KR, Lugo Caballero C, Arias León JJ, y Zavala Castro JE. Mecanismos de resistencia antifúngica de los azoles en *Candida albicans*. Una revisión. *Revista Biomédica*. 2016;27(3):127-136. [cited 2 Oct. 2025]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472016000300127&lng=es.
8. Valentin A, Canton E, Peman J, Quindos G. *In vitro* activity of amphotericin B and anidulafungin against *Candida* spp biofilms. *Rev Iberoam Micol*. 2007;24(4):272-277. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw316>.
9. Esteves Barros IL, Franco Veiga F, Luiz Corrêa J, Carrilho Jarros I, Negri M, Estivalet Svidzinski TI. Standardization of resazurin use in susceptibility testing of natural products against yeasts in planktonic cells and in biofilms formation. *Acta Scient Biol Scien* 2021;43:e55700. <https://doi.org/10.4025/actasciobiolsci.v43i1.55700>
10. Castellani A. Further researches on the long viability and growth of many pathogenic fungi and some bacteria in sterile distilled water. *Mycopathol Mycol Appl* 1963;20:1-6. <https://doi.org/10.1007/BF02054872>.
11. Moreno X, Ventura M, Panizo MM, Garcés MF. Evaluación de la formación de biopelículas en aislamientos bacterianos y fúngicos por los métodos semicuantitativo de microtitulación con cristal violeta y cualitativo de agar con rojo Congo. *Biomédica*. 2023;43(Supl.1):77-88. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6732>
12. CLSI. Reference Method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast. 4th ed. CLSI Standard M27 [Electronic]. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
13. Manuel Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. Método estandarizado por el EUCAST para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos En: J Pemán, E

- Martín-Mazuelos, MC Rubio Calvo. Identificación y Diagnóstico en Micología Clínica. 2da ed. Bilbao 2007. [cited 2 Oct. 2025]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/269399286_Metodos_estandarizados_por_el_EUCAST_para_el_estudio_de_la_sensibilidad_a_los_antifungicos_documento_71.
14. CLSI. Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. 3rd ed. CLSI supplement M27M44S [Electronic]. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022.
 15. Punithavathy PM, Nalina K, Menon T. Antifungal susceptibility testing of *Candida tropicalis* biofilms against fluconazole using calorimetric indicator resazurin. Indian J Pathol Microbiol 2012;55(1):72-74. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.94861>
 16. Shabanzadeh M, Rezaei-Matehkolaei A, Zarei Mahmoudabadi A. The efficacy of luliconazole and caspofungin on planktonic and biofilm of *Candida albicans* from different sources. Iranian J Microbiol 2025;17(4):653-659. <https://doi.org/10.18502/ijm.v17i4.19261>
 17. Araújo D, Henriques M, Silva S. Portrait of *Candida* species biofilm regulatory network genes. Trends Microbiol 2017;25(1):62-75. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.004>
 18. Salmanton-García J, Cornely OA, Stemler J, Barac A, Steinmann J, Siváková A, et al. Attributable mortality of candidemia Results from the ECMM *Candida* III multinational European Observational Cohort Study. J Infect 2024;89(3):106229. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106229>.
 19. Quindós G. Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio. Rev Iberoam Micol 2018;35(4):171-178. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.002> 1130-1406/
 20. Costa-Orlandi CB, Sardi JCO, Pitangui NS, de Oliveira HC, Scorzoni L, Galeane MC, et al. Fungal Biofilms and Polymicrobial Diseases. J Fungi (Basel) 2017;3(2):22. <https://doi.org/10.3390/jof3020022>.

Ayuno intermitente: efectos producidos en el metabolismo tras periodos de restricción calórica

Hellen Rangel¹ , Angie Ramírez² .

¹Licenciada en Bioanálisis. MSc. Sistemas de la Calidad. Profesor Asistente de la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. ²Licenciada en Bioanálisis. Profesor Instructor de la Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Recibido para publicación 20 noviembre 2025. Aceptado: 20 diciembre 2025

RESUMEN:

El ayuno intermitente ha sido una práctica ancestral. Nuestros antepasados no disponían de alimentos con facilidad, en virtud de que se dedicaban a la casa y recolección, así como también a protegerse para sobrevivir. Actualmente la práctica del ayuno intermitente ha ganado popularidad y ha sido objeto de numerosos estudios que exploran sus efectos sobre la salud humana, sin embargo, no han sido a gran escala. A diferencia de las dietas restrictivas tradicionales, el ayuno intermitente se centra en cuándo comer, en lugar de qué comer. Este artículo revisará los resultados obtenidos por diferentes investigadores durante este milenio alrededor del mundo, para establecer los mecanismos bioquímicos y fisiológicos subyacentes a los beneficios del ayuno intermitente.

Palabras clave: Ayuno intermitente. Restricción calórica. Dislipidemias. Diabetes Mellitus.

Intermittent Fasting: Metabolic Effects Induced by Periods of Caloric Restriction

ABSTRACT

Intermittent fasting has been an ancestral practice, as our ancestors did not have easy access to food due to their focus on hunting, gathering, and survival. Today, intermittent fasting has gained popularity and has been the subject of numerous studies exploring its effects on human health. However, these studies have not been conducted on a large scale. Unlike traditional restrictive diets, intermittent fasting focuses on when to eat rather than what to eat. This article reviews the findings of various researchers from around the world during this millennium to establish the biochemical and physiological mechanisms underlying the benefits of intermittent fasting.

Keywords: Intermittent fasting. Caloric restriction. Dyslipidemias. Diabetes Mellitus.

Introducción

La salud constituye un pilar fundamental del bienestar humano, enfrentando hoy desafíos sin precedentes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cardiopatía isquémica de origen multifactorial vinculado con la obesidad, dislipidemias y diabetes se mantiene como la principal causa de muerte global (1). En las Américas, el panorama es crítico: la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el 2021 reporta que la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ha triplicado en las últimas cinco décadas, afectando al 62,5% de la población y ocasionando 2,8 millones de muertes anuales por enfermedades no transmisibles (2).

Ante este escenario, impulsado por estilos de vida sedentarios y dietas hipercalóricas que mantienen al organismo en un estado de estrés metabólico constante, surge la necesidad de identificar estrategias

de intervención que sean sencillas, económicas y sostenibles. En este contexto, el Ayuno Intermitente (AI) ha emergido como una alternativa prometedora. La presente revisión documental tiene como objetivo analizar los hallazgos de estudios experimentales sobre la aplicación de la restricción del tiempo de ingesta y sus efectos metabólicos (1). Se busca proporcionar una visión integral sobre cómo esta estrategia no solo contribuye a la salud metabólica, sino que se posiciona como una herramienta viable para la prevención y manejo de enfermedades crónicas.

Materiales y métodos

Para el desarrollo de este artículo de revisión se realizó búsqueda de literatura sobre Ayuno Intermitente o

Correos de contacto: Hellen Rangel, hd.rangel1992@gmail.com

Restricción calórica, durante el año 2024, a través de las publicaciones contenidas en diferentes bases de datos como Google scholar, SCIELO y PubMed. Se aplicaron filtros de temporalidad para los últimos 25 años y criterios lingüísticos, con la finalidad de encontrar literatura actualizada y publicada en revistas indexadas.

Los términos utilizados para los hallazgos fueron “ayuno intermitente”, “restricción calórica”, “ayuno intermitente y dislipidemias”, “efectos de ayuno intermitente en diabetes”, “hipertensión arterial y ayuno intermitente”, “efectos de ayuno intermitente en la obesidad”, “ayuno intermitente y fracciones lipídicas”, “ayuno intermitente y glucosa sanguínea” y “ayuno intermitente y enfermedades neurológicas”.

Se identificaron publicaciones que mencionaban términos relacionados con el tema en estudio; posteriormente, se seleccionaron artículos cuyo resumen contribuyeran al Ayuno Intermitente.

Estos artículos incluidos debían estar publicados en revistas arbitradas e indexadas en bases de datos reconocidas. No se consideraron artículos incompletos, artículos no relacionados directamente con el tema, así como los publicados en idiomas diferentes del español o inglés. Se excluyeron artículos que tratan el ayuno religioso, quirúrgico o debido a enfermedades y artículos sin libre acceso.

Fisiología del ayuno intermitente

El “ayuno” es definido como una abstinencia voluntaria de alimentos y bebidas durante periodos de tiempo específicos y recurrentes, y los periodos de ayuno que pueden oscilar desde las 12 horas, pasando por las 16 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas hasta semanas en algunos casos (3). El ayuno suele contrastarse con la alimentación ad libitum (“según se desee” o “a libre demanda”), caracterizada por tres o más comidas cada día en las sociedades modernas.

En el ayuno intermitente (AI), al ser voluntaria la participación del paciente, no debe estar relacionado con inanición, forma extrema de malnutrición crónica que no es voluntaria ni controlada, y que puede desencadenar la muerte.

Históricamente, nuestros antepasados de las cavernas eran cazadores y recolectores, por lo tanto, la ingesta de alimentos no estaba tan disponible como en la actualidad, esto implica que no comían tres veces al día, ni todos los días, al contrario, pasaban hambre, tenían

largos periodos de restricción calórica. Que nuestros antepasados hayan sobrevivido y además evolucionado demuestra que estamos adaptados para poder funcionar en estados de ayuno (4).

Entre las 16 y las 36 horas de ayuno, el individuo entra en un estado fisiológico de cetosis que se caracteriza por niveles bajos de glucosa en sangre, bajas reservas de glucógeno en el hígado y producción de cuerpos cetónicos derivados de la grasa ubicada en abdomen y caderas principalmente, que sirven como fuente importante de energía para el cerebro (5).

Cetogénesis

Los cuerpos cetónicos están enlazados a vías metabólicas importantes, como la oxidación de ácidos grasos, el ciclo de Krebs, la gluconeogénesis, la lipogénesis y la biosíntesis de esteroides. La cetogénesis proporciona un combustible alternativo que se ve aumentado por periodos de ayuno, lo que acrecienta la disponibilidad de ácidos grasos y reduce la disponibilidad de carbohidratos.

Además de servir como combustible energético para tejidos extrahepáticos como el cerebro, el corazón o el músculo esquelético, los cuerpos cetónicos desempeñan funciones fundamentales como mediadores de señalización, impulsores de la modificación postraduccional de proteínas, moduladores de la inflamación y el estrés oxidativo. Las cetonas protegen de la inflamación y lesiones en múltiples sistemas de órganos incluyendo el corazón y el hígado, abriendo opciones terapéuticas en enfermedades cardiovasculares y relacionadas con la obesidad (6).

La oxidación de los ácidos grasos reduce la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial que contribuyen en la disminución del estrés oxidativo, considerando que ambos procesos participan en la formación de especies reactivas al oxígeno en un estado de demanda de glucosa. El B-Hidroxibutirato es una de las cetonas más utilizadas como fuente de energía alternativa y su metabolismo genera menos especies reactivas al oxígeno. Al reducir el estrés oxidativo mejoran las defensas antioxidantes, mejora la función mitocondrial y por consiguiente hay activación de la autofagia (7).

Autofagia

La autofagia es el mecanismo principal de reciclaje dentro de las células. Este proceso dinámico y secuencial

comienza con la creación del fagóforo, una estructura de doble membrana que rodea el material destinado a la degradación. A través de una maquinaria de iniciación y un proceso de elongación, esta doble membrana terminará envolviendo y aislándolo completamente del resto del citoplasma, formando lo que se conoce como autofagosoma. Finalmente, el autofagosoma se fusionará con un lisosoma, donde se llevará a cabo la degradación del material hasta que se reduzca a sus componentes básicos. Estos componentes esenciales serán liberados nuevamente al citoplasma, donde podrán ser reutilizados por la célula (8).

Fue en la década de 1990 cuando se logró entender el mecanismo de inducción y regulación de la autofagia, gracias al descubrimiento de los genes ATG (*autophagy related*) por parte del investigador Yoshinori Ohsumi, quien recibió el premio Nobel de Medicina en el año 2016 por este hallazgo. En la actualidad, se ha establecido que la autofagia es crucial para mantener el equilibrio interno de las células en condiciones fisiológicas normales. Esta función permite eliminar orgánulos dañados, agregados de proteínas y componentes que no son necesarios en un momento determinado (8).

En situaciones de estrés, la autofagia se intensifica para asegurar la supervivencia de las células, actuando como una respuesta citoprotectora fundamental (9). Las células responden al ayuno intermitente mediante una respuesta coordinada de estrés adaptativo, lo que lleva a una mayor expresión de defensas antioxidantes, reparación del ADN, control de calidad de proteínas, biogénesis y autofagia mitocondrial, así como regulación de la inflamación. Por medio de estos mecanismos el ayuno intermitente promueve tanto la autofagia como la mitofagia, mientras que simultáneamente suprime la síntesis de proteínas mediante la inhibición de la vía mTOR (diana de rapamicina en mamíferos). Esta respuesta celular permite eliminar proteínas y mitocondrias dañadas por oxidación, reciclar componentes moleculares intactos y reducir temporalmente la producción general de proteínas, lo que ayuda a conservar energía y recursos moleculares (6).

El ayuno intermitente reduce el estado inflamatorio asociado con la pérdida de peso por medio de la activación de AKT y estimula la actividad de FOXO (factor de transcripción Forkhead box O), generando la interrupción de la respuesta inflamatoria a través de la transcripción de genes asociados con la autofagia que contribuye a la reducción del proceso inflamatorio

a partir de la regulación negativa de NTF-KB y de los factores de transcripción relacionados, todos estos procesos a su vez se relacionan con mejorar la sensibilidad a la insulina y la presión arterial (10).

La autofagia se presenta como un objetivo terapéutico prometedor en el tratamiento de diversos tumores, ofreciendo una nueva estrategia en el manejo de ciertos tumores malignos. Esta perspectiva se relaciona con su papel esencial en la homeostasis celular. La estimulación de la autofagia por medio del ayuno intermitente sugiere que esta puede ser una estrategia prometedora para mejorar la eficacia y tolerabilidad de la quimioterapia del cáncer, el ayuno intermitente puede actuar como un escudo protector para las células normales, reduciendo la toxicidad causada por los agentes anticancerígenos y, por lo tanto, minimizando los efectos secundarios en los pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer (11).

Ritmo Circadiano

Existe una estrecha relación entre los diferentes procesos metabólicos y el ritmo circadiano, el impacto de la alimentación y la luz sobre el ritmo circadiano en humanos ha sido documentado recientemente. Entre los factores que pueden alterar el ritmo circadiano esta un desorden del patrón en el horario de alimentación (12). La alteración del ritmo circadiano se puede definir como un desajuste en el momento y/o cambio en la duración de la iluminación ambiental, el sueño y el periodo de alimentación con respecto a un rango de referencia, por lo que se puede esperar que un patrón de alimentación – ayuno estable influya de forma positiva en una correcta regulación circadiana y metabólica (12, 13).

El sueño dentro de un ritmo circadiano para un adulto promedio tiene una duración de 8 horas, en condiciones óptimas se debería esperar al menos una hora después de despertar antes de la primera ingesta calórica del día y al menos 1 hora de exposición a la luz brillante para sincronizar el reloj hipotalámico con la luz ambiental y suprimir la melatonina. Al acostarse, la exposición a la luz tenue y el consumo de calorías debería ser de 2 a 3 horas de antes para aumentar el sueño (13).

En cuanto al patrón alimentación, de acuerdo con nuestra fisiología y siguiendo el ritmo circadiano se ha ajustado la ingesta de calorías a 3 comidas principales durante el periodo de luz y 3 comidas pequeñas dentro

del mismo periodo, resulta interesante que el momento en el que ocurre la ingesta de comida tiene un rol más importante que el número de comidas al día o el total de calorías ingeridas (12).

La alimentación en horarios tardíos se relaciona con el incremento de peso y mayor adiposidad, todas estas consecuencias son independientes de la ingesta calórica o el nivel de actividad física (12), además se recomienda la ingesta de alimentos durante las primeras horas de vigilia para una mayor regulación de la glucosa en sangre (13).

En los humanos los niveles de melatonina en plasma aumentan 2-3 horas antes de la hora habitual de dormir. En los islotes pancreáticos se expresa un receptor 1B para la melatonina (MTNR1B). La unión de la melatonina a este receptor en las células de los islotes pancreáticos atenúa la liberación de insulina cuando la ingesta de alimentos ocurre en horarios tardíos, esta interacción sugiere que se deben evitar las comidas durante 2-3 horas antes de dormir y hasta 1 hora después de despertarse momento en el que disminuyen la concentración de melatonina (13). La restricción de la ingesta de alimentos podría influir de forma positiva con la restauración del ritmo circadiano trayendo como consecuencia una mejor regulación de los procesos metabólicos y mejoramiento del patrón de sueño (12).

Tipos de Ayuno Intermitente – Restricción Energética Continua

Inicialmente para tratar la malnutrición por exceso de calorías se establecen esquemas de alimentación que restringen la ingestión de calorías (energía), también conocidos como restricción energética continua (REC). Se ha verificado que la REC es efectiva en el

corto plazo para lograr una pérdida de peso, mejorar los niveles de glucosa, reducir el estrés oxidativo y prevenir la aparición de Diabetes Mellitus Tipo 2 (14). No obstante, lograr el mantenimiento en el tiempo de la REC en los pacientes depende de la fuerza de voluntad y compromiso que adquieran, es un gran reto debido a que, por los estilos de vida a los que están acostumbrados, desisten y recuperan el peso perdido (15).

Los tipos de AI más comunes aplicados en pacientes estudiados a nivel mundial son (figura 1):

- 1- *Ayuno en días alternados (ADA)*, en el cual se alternan días de alimentación a libre demanda con días sin ingesta calórica (16).
- 2- *Ayuno en días alternados modificado (ADAm)*, en que se alterna 1 o 2 días de la semana sin ingesta calórica o con muy poca ingesta calórica menos del 25% de las necesidades energéticas rutinarias (17).
- 3- *Alimentación con restricción de tiempo (ART)*, en el que la alimentación del paciente se restringe a un período de entre 4 o 8 horas horas/día en forma continua, se denomina a este tiempo “Ventana de Alimentación”, quedando las restantes 20 o 16 horas del día para ayunar (restringir la ingestión energética) (18).

Es importante destacar que durante las horas o días de ayuno el paciente puede consumir agua para mantenerse hidratado, así como también té, café o bebidas libres de calorías.

Investigaciones de AI en pacientes a nivel mundial

Al realizar la revisión bibliográfica se encontraron estudios a nivel mundial en pacientes que fueron

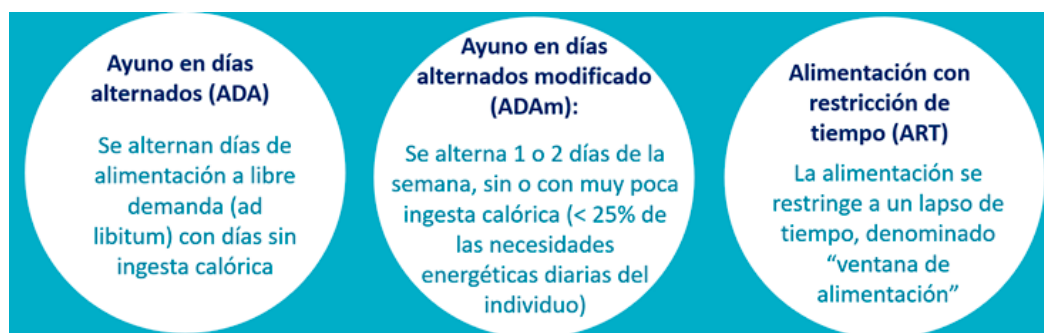


Figura 1. Tipos de Ayuno intermitente más estudiados a nivel mundial

sometidos a los diferentes esquemas de ayuno intermitente propuestos, que generaron resultados interesantes, entre los más relevantes se encuentran:

Diabetes

En el año 2005, Halberg *et al.* (19) en Dinamarca, tomaron como muestra para un estudio ocho (8) hombres caucásicos jóvenes sanos durante 14 días. los sujetos mantuvieron sus hábitos de ejercicio e ingesta habitual en los días sin ayuno. El ayuno lo hacían cada dos días y tenía una duración de 20 horas. Cada período de ayuno comenzó a las 22:00 horas y finalizó a las 18:00 horas del día siguiente. Durante los períodos de ayuno, a los sujetos se les permitió solo ingerir agua y que mantuvieran sus actividades habituales.

El peso corporal y el porcentaje de grasa corporal se mantuvo estable durante todo el experimento. Después de un ayuno de 20 horas, los días 4, 6 y 10, las concentraciones plasmáticas de glucosa fueron significativamente menores ($4,6 \pm 0,1$, $4,6 \pm 0,1$ y $4,7 \pm 0,1$ mM, respectivamente) en comparación con los períodos de ayuno de 8 horas ($P 0.05$) que fueron similares antes ($5,0 \pm 0,1$ mM) y después ($5,1 \pm 0,1$ mM) del AI. (19)

Este es el primer estudio en humanos en el que se ha obtenido mediante ayuno intermitente una mayor acción de la insulina sobre la captación de glucosa en todo el cuerpo y la lipólisis del tejido adiposo.

Por otra parte, se observó elevación de la adiponectina y disminución de las concentraciones de Leptina estadísticamente significativa. Este resultado concuerda con lo reportado previamente por Pedersen *et al.* en roedores en el año 1999 (20).

Los investigadores concluyen que el ayuno cada dos días aumentó la sensibilidad a la insulina aproximadamente siete veces según la evaluación del modelo homeostático y disminuyó la incidencia de diabetes.

Los hallazgos de esta investigación concluyen que el ayuno intermitente aumenta la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo, así como en el tejido adiposo, respaldan la opinión de que los ciclos de alimentación y ayuno son importantes como iniciadores de genes ahorradores que conducen a mejoras en el metabolismo (21).

En otras investigaciones afirman que el aumento de las concentraciones circulantes de adiponectina se

asocia con reducción del síndrome metabólico y las reducciones son muy predictivas del riesgo de diabetes. Por lo mencionado anteriormente, se han hecho grandes esfuerzos para comprender cómo pueden elevarse las concentraciones de adiponectina como terapéutica (22).

En un estudio realizado por Paoli *et al.* (23) donde se tomó como enfoque dietético la alimentación con restricción horaria durante un periodo de 12 meses se demostró que las concentraciones de glucosa e insulina disminuyeron significativamente con respecto a los valores iniciales (glucosa $-9,26\%$, $p<0,0001$, insulina $-31,66\%$, $p<0,0001$). Como resultado el índice HOMA-IR también disminuyó un $37,83\%$ ($p<0,0001$). De igual forma se evidenció que el índice HOMA-IR se correlacionó con el índice LAR (relación leptina/adiponectina, marcador fiable para reducir la resistencia a la insulina y el riesgo vascular) desde los 2 a los 12 meses ($r=0,681$, $p=0,001$) dando como resultado que la alimentación con restricción horaria tuvo un efecto importante en el manejo de la sensibilidad a la insulina mediante el control de leptina y adiponectina. En el mismo estudio también se comprobó que el grupo de experimentación después de los primeros dos meses disminuyeron los niveles de IL-6 ($-24,38\%$, $p=0,0003$), los cuales se mantuvieron hasta el final del estudio ($-25,22\%$, $p=0,003$). La IL-1 β y TNF- α fueron significativamente más bajos después de los 12 meses (IL-1 β : $-22,97\%$, TNF- α : $13,88\%$). Los resultados obtenidos en este estudio fueron asociados con los mecanismos adaptativos metabólicos que parten de la reducción de masa corporal, un protocolo de alimentación con restricción horaria puede ser una herramienta efectiva para reducir el riesgo de enfermedades cardiometabólicas independiente de la restricción calórica si se mantiene durante un periodo prolongado (>8 semanas).

Estudios más recientes en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II (24), donde se estudió la restricción de la alimentación en un esquema 16:8 (16 horas de ayuno y una ventana de alimentación de 8 horas) durante 21 días se determinaron los valores de glucosa en sangre al inicio, a los 7 días, a los 14 días y al final se evidenció que la glucosa disminuye del día 1 de $249,87$ a $149,97$ mg/dL en la glucosa final, demostrando de esta manera la asociación positiva entre el ayuno intermitente y la reducción de los niveles de glucosa en sangre, como también la reducción de peso.

Sukkriang y Buranapin (25) en su estudio cuyo propósito fue investigar el efecto del ayuno intermitente en el esquema 14:10 y 16:8 sobre la reducción de peso y los resultados metabólicos en pacientes diabéticos en comparación con un grupo control con una dieta normal, se encontró que la determinación de glucosa en sangre disminuyó 30,91 mg/dL en el esquema 16:8, 28,06 mg/dL en el esquema 14:10 y 9,9 mg/dL en el grupo control, a su vez la Hb A1C disminuyó 0,499% en el grupo de ayuno intermitente de 16:8, 0,528% en el grupo de ayuno intermitente 14:10 y 0,371% en el grupo control, por lo tanto la determinación de glucosa en sangre y la HbA1C disminuyó significativamente en los grupos que cumplieron con el ayuno intermitente.

Ambos esquemas de ayuno intermitente permiten a los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II obtener ventajas metabólicas por medio de la oxidación de grasas y estrés nutricional que experimenta el cuerpo durante las horas de ayuno (24, 25).

Disminución de peso y efecto cardioprotector

Bhutani *et al.* en Illinois-USA año 2010, investigaron los efectos del ayuno en dieciséis sujetos obesos (12 mujeres/4 hombres) durante 10 semanas. El estudio estuvo dividido en tres fases consecutivas: 1era fase de control inicial de 2 semanas, 2da fase de alimentación controlada por Ayuno en Días Alternados (ADA) de 4 semanas y 3era fase de alimentación autoseleccionada controlada por ADA de 4 semanas (26).

Después de 8 semanas de tratamiento, el peso corporal y la circunferencia de la cintura se redujeron significativamente en $5,7 \pm 0,9$ kg y $4,0 \pm 0,9$ cm, respectivamente, así como también la masa grasa disminuyó en $5,4 \pm 0,8$ kg, mientras que la masa libre de grasa no cambió.

Un importante hallazgo similar al obtenido en el 2005 por Halberg *et al.* fue el aumento de adiponectina plasmática ($p < 0,05$) en un 30% desde el inicio.

En esta investigación también estudiaron las concentraciones de leptina y resistina, las cuales se redujeron ($p < 0,05$) en un 21 y un 23%, respectivamente, después de la intervención a través del ayuno en estos pacientes.

Las concentraciones lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) también denominadas comúnmente de colesterol “malo” y las concentraciones de

triacilglicerol fueron un 25% y un 32% más bajas ($p < 0,05$), respectivamente, después de 8 semanas de ADA. Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), proteína C reactiva y homocisteína no cambiaron. Estos hallazgos sugieren que los parámetros del tejido adiposo pueden desempeñar un papel importante en la mediación de los efectos cardioprotectores del ADA en humanos obesos (26).

Posteriormente, en el 2013, Varady *et al.* publicaron una investigación aleatorizada con un grupo de 30 sujetos reclutados en Chicago, en el campus de la Universidad de Illinois, un grupo siguió el esquema ADA durante 12 semanas, en el que disponían de días de alimentación a libre demanda (*ad libitum*), alternados con un consumo del 25% del requerimiento energético en los “días de ayuno”. Este estudio examinó el efecto del ADA sobre el peso corporal y el riesgo de enfermedad coronaria en sujetos no obesos (27).

Fueron estadísticamente significativa la reducción en el peso corporal en $5,2 \pm 0,9$ kg en la semana 12, así como también, la grasa se redujo en $3,6 \pm 0,7$ kg, las concentraciones de triglicéridos disminuyeron $20 \pm 8\%$. Fueron estadísticamente significativos los cambios observados en la PCR que disminuyó $13 \pm 17\%$ y en la adiponectina plasmática que aumentó $6 \pm 10\%$, mientras que la leptina disminuyó $40 \pm 7\%$.

Estos hallazgos sugieren que el ADA es eficaz para la pérdida de peso y la protección cardiovascular en adultos con peso normal y con sobrepeso, aunque se requieren más investigaciones que implementen tamaños de muestra más grandes para llegar a una conclusión sólida.

Catenacci *et al.* en 2016 (28) publicaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar que tan seguro y tolerable era el ADA y la restricción calórica diaria moderada (RC) compararlo con los cambios en el peso, los lípidos y la sensibilidad a la insulina.

Los adultos con obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, edades de 18 a 55 años) fueron divididos en dos grupos, uno que realizó el ADA sin calorías ($n = 14$) y el segundo bajo un esquema de restricción calórica diaria moderada (-400 kcal/día , $n = 12$) durante 8 semanas.

No se atribuyeron efectos adversos al ADA y el 93 % completó el protocolo del ADA de 8 semanas logrando un déficit energético mayor de 376 kcal/día; en la semana 8, el colesterol total, HDL y LDL disminuyeron

significativamente en ambos grupos y los triglicéridos disminuyeron significativamente en ADA. La glucosa en ayunas disminuyó significativamente en la semana 8 en ADA.

Catenacci *et al.* (28) concluye que ADA es un método seguro y tolerable para perder peso. Produjo cambios similares en peso, composición corporal, lípidos y sensibilidad a la insulina a las 8 semanas.

En el 2017, Ahmed Ghachem *et al.* publican un estudio realizado en mujeres obesas postmenopáusicas con y sin síndrome metabólico (SM) para comparar los efectos de una restricción calórica (RC) en la composición corporal, el perfil lipídico y la homeostasis de la glucosa, los índices de composición corporal y distribución de grasa corporal mejoraron significativa y fueron similares en ambos grupos (p entre 0.03 y 0.0001). Los niveles de triglicéridos y la relación triglicéridos/colesterol HDL disminuyeron significativamente más en el grupo con SM ($p \leq 0.05$). (29)

Para el año 2019, Román *et al.* (30) realizaron en un estudio experimental cuyo protocolo consistió en realizar ayuno intermitente de 16:8 (16 horas de ayuno y 8 horas de ingesta calórica) en 15 estudiantes universitarios ($20,83 \pm 0,98$ años) dos días consecutivos a la semana durante cinco semanas, que se compararon con un grupo control.

En este protocolo se evaluó la composición corporal, la ingesta calórica, el perfil lipídico y los índices de riesgo cardiovascular (relación triglicéridos/HDL-colesterol, LDL/HDL-colesterol y colesterol total/HDL) al inicio, a mitad y final del protocolo. Entre los resultados este estudio evidenció que hubo una disminución significativa en el grupo experimental a lo largo de las cinco semanas, estas disminuciones fueron en los pliegues cutáneos, el perímetro de la cintura, IMC, ICC, % grasa y un incremento de la masa muscular ($p < 0,05$), de igual forma se observó un descenso significativo en los niveles de colesterol total y LDL-colesterol y un aumento de HDL-colesterol al finalizar el protocolo de ayuno ($p < 0,05$). Entre los índices de riesgo cardiovascular también se apreció un descenso significativo en todas las ratios ($p < 0,05$) mientras que en grupo control no se observaron cambios significativos con respecto a todas las variables del estudio concluyendo así que el ayuno intermitente es un método eficaz para la mejora de la composición corporal y del perfil lipídico.

Conclusiones

El ayuno intermitente se presenta como una estrategia prometedora para mejorar diversos aspectos del metabolismo humano, respaldada por evidencia científica reciente. Entre las principales conclusiones destacan:

1. Mejora la sensibilidad a la insulina y regulación de la glucosa: el ayuno intermitente ha demostrado aumentar significativamente la sensibilidad a la insulina, tanto del tejido adiposo como a nivel sistémico, lo que contribuye a una mejor captación de la glucosa y reducción del riesgo de la diabetes tipo 2.

Esquemas como la alimentación con restricción horaria 16/8 han mostrado reducciones significativas en los niveles de glucosa e insulina, así como en marcadores de resistencia a la insulina (HOMA-IR), incluso en periodos prolongados (>8 semanas).

2. Reducción del estrés oxidativo e inflamación: durante el AI, la cetogénesis y la producción de cuerpos cetónicos con el β -hidroxibutirato disminuyen las especies reactivas de oxígeno, mejorando las defensas antioxidantes y reduciendo el estrés oxidativo.

Se han observado reducciones en marcadores inflamatorios como la IL-6 IL-1 β y TNF- α lo que sugiere un impacto positivo en la inflamación crónica asociada con enfermedades metabólicas y cardiovasculares.

3. Activación de mecanismos celulares protectores: el AI estimula procesos como la autofagia y la mitofagia, promoviendo el reciclaje celular y eliminando componentes dañados. Esto mejora la homeostasis celular, reduce el daño oxidativo y conserva recursos energéticos al inhibir vías como mTOR.

La autofagia inducida por el AI también se perfila como un objetivo terapéutico en enfermedades como el cáncer, al proteger células normales durante tratamientos oncológicos y reducir efectos secundarios.

4. Impacto en el ritmo circadiano y regulación metabólica: El AI sincronizado con el ritmo circadiano favorece una correcta regulación metabólica al evitar alteraciones en los patrones

de alimentación y sueño. La ingesta calórica temprana durante las horas de vigilia mejora el control glucémico y reduce la adiposidad, independientemente del total de calorías ingerido o del nivel de actividad física.

5. Pérdida de peso sostenible: aunque tanto el AI como la restricción calórica continua son efectivos para perder peso, el ayuno intermitente destaca por ser más sostenible a largo plazo debido a su flexibilidad y menor dependencia de restricciones calóricas diarias estrictas.

En resumen, el AI no solo mejora parámetros metabólicos clave, sino que también ofrece beneficios adicionales relacionados con la inflamación, el estrés oxidativo y la regulación celular. Estos efectos posicionan al ayuno intermitente como una herramienta eficaz para prevenir y manejar enfermedades metabólicas crónicas cuando se implementa adecuadamente dentro de un contexto clínico supervisado.

Conflictos de intereses

Los autores niegan tener conflictos de interés.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. 9 de diciembre de 2020 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. La OPS insta a hacer frente a la obesidad, principal causa de enfermedades no transmisibles en las Américas. <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2023-ops-insta-hacer-frente-obesidad-principal-causa-enfermedades-no-transmisibles#:~:text=En%202021%2C%20la%20obesidad%20fue,regional%20m%C3%A1s%20alta%20del%20mundo.> 3 Mar 2023
3. Phillips MC. Fasting as a therapy in neurological disease. *Nutrients* 2019;11(10):2501. <https://doi.org/10.3390/nu11102501>
4. ¿El ayuno intermitente y la dieta cetogénica nos pueden volver más inteligentes? Darío Pescador. Consultado el: 1 de octubre de 2024. Disponible en: https://www.eldiario.es/consumoclaro/tu-mejor-yo/ayuno-intermitente-dieta-cetogenica-volver-inteligentes_1_9570045.html
5. Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab* 2017;25(2):262-284. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.022>
6. Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med* 2019;381(26):2541-2551. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1905136>
7. Mahmoud SA. Intermittent Fasting (IF) Reduces Tumor Metastasis via Ras/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, Wnt/ β -Catenin, and HGF/c-Met Pathways. *Open J Obst Gyn* 2024;14:1827-1840. <https://doi.org/10.4236/ojog.2024.1412152>
8. Boya P & Jiménez-Loygorri JL. Autofagia: reciclarse o morir. *Digital CSIC* 2022;5:14-16. [citado 6 marzo 2025]. https://www.cib.csic.es/sites/default/files/inline-files/NEWSLETTER%205_VF_2.pdf
9. Macho-González A, Sánchez-Muniz FJ. Autofagia un sistema celular de limpieza clave para la salud. Una visita al Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2016;8(1):417-439. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4912>
10. Quinhone ML y Besson JC. El ayuno intermitente como estrategia para el control de las citocinas proinflamatorias. *BJHR* 2024;7(2):e67934-e67934. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n2-058>
11. Canicoba ME. Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Rev Nutr Clin Metab* [Internet]. 2020;3(2):87-94. [citado 6 marzo 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/7182/718279901012.pdf>
12. Chamorro R, Farias R, Peirano P. Ritmos circadianos, patrones de alimentación y sueño: un enfoque en la obesidad. *Rev Chil Nutr* [Internet] 2018;45(3):285-292. [citado 09 mar 2025]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000400285&lng=en. <http://doi.org/10.4067/s0717-75182018000400285>
13. Chaix A, Manoogian EN, Melkani GC, Panda S. Time – restricted eating to prevent and manage chronic metabolic disease. *Annu Rev Nutr* 2019;39(1):291-315. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124320>
14. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature -and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2003;78(3):361-369. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.361>
15. Dandanell S, Skovborg C, Præst CB, Kristensen KB, Nielsen MG, Lionett S, *et al.* Maintaining a clinical weight loss after intensive lifestyle intervention is the key to cardiometabolic health. *Obes Res Clin Pract* [Internet] 2017;11(4):489-498. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.09.009>
16. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2007;86(1):7-13. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.7>
17. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, *et al.* Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet* [Internet] 2015;115(8):1203-1212. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018>
18. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab* [Internet] 2016;23(6):1048-1059. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>
19. Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, *et al.* Effect of intermittent fasting

- and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* 2005;99(6):2128-2136. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00683.2005>.
20. Pedersen CR, Hagemann I, Bock T, and Buschard K. Intermittent feeding and fasting reduces diabetes incidence in BB rats. *Autoimmunity* 1999;30:243-250. <https://doi.org/10.3109/08916939908993805>.
 21. Chakravarthy MV and Booth FW. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004;96:3-10. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00757.2003>
 22. Martínez-Hernández JE, Suárez-Cuenca JA, Martínez-Meraz M, López-Rivera IM, Pérez-Cabeza de Vaca R, Mondragón-Terán P *et al.* Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Med Interna Méx [Internet]* 2019;35(3):389-396. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2448>
 23. Moro T, Tinsley G, Pacelli FQ, Marcolin G, Bianco A, Paoli A. Twelve Months of Time-restricted Eating and Resistance Training Improves Inflammatory Markers and Cardiometabolic Risk Factors. *Med Sci Sports Exerc* 2021;53(12):2577-2585. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002738>.
 24. Paredes Rodríguez RS, Mantilla Reyes GD, Silador Utrera RR, Bascó Fuentes EL, Bejarano Lizano BO. El ayuno intermitente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicinas UTA [Internet]* 2022;6(4):84-89. <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v6i4.1837.2022>
 25. Sukkriang N and Buranapin, S. Effect of intermittent fasting 16:8 and 14:10 compared with control-group on weight reduction and metabolic outcomes in obesity with type 2 diabetes patients: A randomized controlled trial. *J Diab Invest* 2024;15(9):1297-1305. <https://doi.org/10.1111/jdi.14186>
 26. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate-day fasting involve adipose tissue modulations. *Obesity* 2010;18(11):2152-2159. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.54>.
 27. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;2:1-8. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-146>
 28. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, *et al.* Un estudio piloto aleatorizado que compara el ayuno sin calorías en días alternos con la restricción calórica diaria en adultos con obesidad. *Obesity* 2016;24(9):1874-1883. <https://doi.org/10.1002/oby.21581>
 29. Ghachem A, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R, Brochu M. Effects of a 6-month caloric restriction induced-weight loss program in obese postmenopausal women with and without the metabolic syndrome: a MONET study. *Menopause* 2017;24(8):908-915. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000862>.
 30. Toro-Román V, Muñoz D, Coll J, Bartolomé I, Pérez-Quintero M, Arroyo J, *et al.* Efectos de un protocolo de ayuno intermitente sobre la composición corporal y perfil lipídico en estudiantes universitarios. *ALAN* 2019;69(3):157-164. <https://doi.org/10.37527/2019.69.3.004>.

ÍNDICE POR AUTORES

A

Arvelo, Teiron

véase Méndez, María Victoria 2025;28(2):43-50

B

Baeta, María Fátima

véase Méndez, María Victoria 2025;28(2):43-50

Brett, María Alejandra

véase Da Silva, Mario
2025;28(1):21-31

C

Camejo, María Isabel

véase Goncalves, Juvic 2025;28(1):2-7

Casart, Ysabel

véase Goncalves, Juvic 2025;28(1):2-7

D

Da Silva, Mario

Uso de fármacos para 2025;28(1):21-31
enfermedades no
transmisibles en profesores
universitarios de la Facultad
de Ciencias de la Salud de
una universidad nacional
en Venezuela 2024.

F

Fernández, Yolima

Alteraciones reológicas 2025;28(1):12-20
sanguíneas en trabajadores
de estaciones de servicios de
gasolina

G

Garcés, María Fatima

Editorial 2025;28(1):1

Editorial 2025;28(2):35

Goncalves, Juvic

Sulfato de magnesio y estrés 2025;28(1):2-7
oxidativo en explantes de
placenta

González, Gabriel

Detección de genes de 2025;28(2):36-42
carbapenemasas en aislados
clínicos de *Acinetobacter*
baumannii

I

Inojosa, Grace

véase Da Silva, Mario 2025;28(1):21-31

Issa Sarraf, Michel

véase Da Silva, Mario 2025;28(1):21-31

M

Martínez, Isabel

véase Moreno Calderón, 2025;28(2):51-59
Xiomara

Méndez, María Victoria

Impacto de la pandemia 2025;28(2):43-50
COVID-19 en la resistencia
antimicrobiana en
Staphylococcus aureus, Estado
Aragua-Venezuela

Molina, Orlando

véase Fernández, Yolima 2025;28(1):12-20

Montilla, Alexander

véase Fernández, Yolima 2025;28(1):12-20

Moreno Calderón, Xiomara

Resazurina como 2025;28(2):51-59
indicador colorimétrico
en la susceptibilidad a
biopelículas sésiles de
Candida spp., aisladas
de hemocultivos frente a
fluconazol

O

Oliveira, Débora

véase Moreno Calderón, 2025;28(2):51-59
Xiomara

P

Pardo, Tatiana

véase Zambrano, Jenny 2025;28(1):8-11

Pérez-Ybarra, Luis

véase Méndez, María Victoria 2025;28(2):43-50

R

Rangel, Hellen

Ayuno intermitente: efectos 2025;28(2):60-68
producidos en el metabolismo
tras periodos de restricción
calórica

Ramírez, Angie

véase Rangel, Hellen 2025;28(2):60-68

Ruiz, Emiliana

véase Moreno Calderón, 2025;28(2):51-59
Xiomara

T

Takiff, Howard

véase González, Gabriel 2025;28(2):36-42

Torres, Liliana

véase Fernández, Yolima 2025;28(1):12-20

V

Vásquez, Ysvette

véase Méndez, María Victoria 2025;28(2):43-50

Velásquez, Ismar

véase Méndez, María Victoria 2025;28(2):43-50

Z

Zambrano, Jenny

Análisis del polimorfismo 2025;28(1):8-11
BsmI del gen del receptor
de vitamina D en población
zuliana, Venezuela

ÍNDICE POR TITULOS 2025

A		R	
Alteraciones reológicas sanguíneas en trabajadores de estaciones de servicios de gasolina	2025;28(1):12-20	Resazurina como indicador colorimétrico en la susceptibilidad a biopelículas sésiles de <i>Candida</i> spp., aisladas de hemocultivos frente a fluconazol	2025;28(2):51-59
Análisis del polimorfismo BsmI del gen del receptor de vitamina D en población zuliana, Venezuela	2025;28(1):8-11	S	
Ayuno intermitente: efectos producidos en el metabolismo tras periodos de restricción calórica	2025;28(2):60-68	Sulfato de magnesio y estrés oxidativo en explantes de placenta	2025;28(1):2-7
D		U	
Detección de genes de carbapenemasas en aislados clínicos de <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i>	2025;28(2):36-42	Uso de fármacos para enfermedades no transmisibles en profesores universitarios de la Facultad de Ciencias de la Salud de una universidad nacional en Venezuela 2024.	2025;28(1):21-31
I			
Impacto de la pandemia COVID-19 en la resistencia antimicrobiana en <i>Staphylococcus aureus</i> , Estado Aragua-Venezuela	2025;28(2):43-50		

ÍNDICE PALABRAS CLAVE AÑO 2025

A		P	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2025;28(2):36-42	Pandemia	2025;28(2):43-50
Antihipertensivos	2025;28(1):21-31	Planctónica	2025;28(2):51-59
Antimicrobianos	2025;28(2):43-50	Polimorfismo	2025;28(1):8-11
Ayuno intermitente	2025;28(2):60-68	Preeclampsia	2025;28(1):2-7
B		R	
Betalactamasas clase A	2025;28(2):36-42	Reología sanguínea	2025;28(1):12-20
Biopelículas	2025;28(2):51-59	Resazurina	2025;28(2):51-59
Bioseguridad	2025;28(1):12-20	Resistencia a carbapenémicos	2025;28(2):36-42
BsmI	2025;28(1):8-11	Resistencia antifúngica	2025;28(2):51-59
C		Restricción calórica	2025;28(2):60-68
Candidemia	2025;28(2):51-59	S	
CaP	2025;28(1):8-11	SAMR	2025;28(2):43-50
Carbapenemasa tipo OXA	2025;28(2):36-42	Sésil	2025;28(2):51-59
COVID-19	2025;28(2):43-50	Solventes orgánicos	2025;28(1):12-20
D		<i>Staphylococcus aureus</i>	2025;28(2):43-50
Diabetes Mellitus	2025;28(2):60-68	Sulfato de magnesio	2025;28(1):2-7
Dislipidemias	2025;28(2):60-68	T	
Docentes	2025;28(1):21-31	TBARS	2025;28(1):2-7
E		U	
Enfermedades Crónicas no Transmisibles	2025;28(1):21-31	Universidad	2025;28(1):2-7
Estaciones de servicio	2025;28(1):12-20	V	
Estrés oxidativo	2025;28(1):2-7	VDR	2025;28(1):8-11
F		Viscosidad plasmática	2025;28(1):12-20
Fluconazol	2025;28(2):51-59	O	
M		Óxido nítrico	2025;28(1):2-7
Metalo-betalactamasas clase B	2025;28(2):36-42	P	
O		Pandemia	2025;28(2):43-50

AGRADECIMIENTO PARA LOS ÁRBITROS DE 2025

La contribución de los árbitros es esencial para mantener y mejorar la calidad de los trabajos publicados en la Revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas. Por esta razón queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento a los colegas quienes han dedicado tiempo y esfuerzo para el arbitraje de los trabajos publicados en nuestra revista durante el año 2025.

Carolina Macero
Cristina Gutiérrez
Giuseppe Ferrara
Luis Torres
Marion Echenagucia
Mercedes Panizo
Rafael Apitz
Valmore Rodríguez
Xiomara Moreno
Yaceli Bustamante

INFORMACION PARA LOS AUTORES

Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, publica artículos originales, revisiones, cartas al editor y comunicaciones breves relacionadas con biología humana, bioanálisis y áreas afines, que contribuyan al avance de la investigación y difusión científica.

Envío del Trabajo

El autor debe enviar un original del artículo, con una carta de presentación firmada por todos los autores como constancia escrita que han contribuido en el diseño, ejecución, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo y, en la revisión crítica del contenido del artículo original a ser publicado. Debe dejar constancia que el trabajo no ha sido publicado ni enviado a otra revista. También indicar el orden de los autores y el autor de correspondencia con su dirección y correo electrónico. Los autores cuando presentan el manuscrito, deben revelar todas las entidades financieras y las relaciones personales que puedan haber influido en el trabajo, es decir deben declarar explícitamente si existen o no conflicto de intereses.

La revista utiliza en forma preferencial el sistema electrónico, por lo tanto debe acompañar el envío de un CD, en "Word for Windows", en cuya etiqueta se indique el nombre del autor principal.

Sistema de Arbitraje

Todos los artículos originales pasan por un proceso de arbitraje externo, realizado por tres árbitros con experticia en el tema específico. Las revisiones igualmente son evaluadas por especialistas. La decisión se tomará de acuerdo a la opinión de los árbitros aprobada por el Comité Editorial. La autoría del artículo y el arbitraje, son del dominio exclusivo del Comité Editorial. Los autores recibirán la opinión de los árbitros con las recomendaciones por parte del Comité en cuanto a modificaciones de forma y redacción. Las respuestas deben enviarse en un lapso prudencial, con una carta donde el autor señale las modificaciones realizadas y argumente aquellas que no considera adecuadas.

Normas Editoriales

Todas las partes del manuscrito deben estar escritas a doble espacio. Cada sección comenzará en página nueva, todas numeradas, con la siguiente secuencia: página del título, nombre completo de los autores (sin títulos profesionales), dirección de la(s) institución(es) donde fue realizado, y señalar con números consecutivos la que corresponde a cada autor.

Los artículos originales deben guardar la siguiente estructura:

Título en español e inglés (corto, no más de 15 palabras, 75 caracteres), Titulillo en español Resumen y Palabras Clave en español e inglés), Introducción, Metodología, Resultados, Discusión, Agradecimientos, Referencias. Cuadros e Ilustraciones. Cada sección debe comenzar en hoja aparte, así como también los cuadros e Ilustraciones con sus respectivos pies o epígrafe.

Resumen debe establecer los objetivos del estudio, los procedimientos básicos (selección, métodos de observación y análisis) los hallazgos más importantes, proporcionar datos

específicos y, significación estadística y las conclusiones principales sobre la base de los resultados del estudio.

No debe contener referencias ni siglas que no estén identificadas. El límite máximo son 250 palabras y no debe ser estructurado. Al final del resumen deben estar 3 a 10 palabras clave, que incluyan descriptores en inglés, de la lista del "Medical Subject Headings (MeSH) y en español de la lista de "descriptores en Ciencias de la Salud" (DECS).

Introducción expresa el propósito del artículo, los antecedentes internacionales y nacionales, mediante referencias actualizadas. En el último párrafo de la introducción debe aparecer en forma clara y precisa el objetivo del estudio.

Metodología describa claramente como se eleccionaron los sujetos que participaron en el estudio, edad, sexo y otras características importantes. En los manuscritos de revisión se incluirá una sección en la que se describan los métodos utilizados para localizar, seleccionar o extraer los datos.

Los estudios con humanos deben dejar constancia escrita de la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación, así como el consentimiento de los individuos que participaron y, evitar en todo momento que puedan ser identificados, tener especial cuidado con las fotografías. Cuando se trate de experimentos con animales, mencione si se cumplieron las normas de la institución acerca del cuidado y uso de animales en el laboratorio.

Describa los métodos estadísticos con detalle suficiente para que puedan verificarse los resultados. Defina los términos, las abreviaturas y los símbolos estadísticos. Cuando sea posible, cuantifique los resultados y preséntelos con indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (como intervalos de confianza).

Resultados. Presente los resultados en el texto, cuadros, ilustraciones y figuras en una secuencia lógica. No repita en el texto la información que contienen los cuadros y figuras, sólo destaque lo más importante. Utilice en esta sección el tiempo pretérito.

Discusión. Destaque los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de los resultados. Cuídese de no repetir la información ya presentada en las secciones anteriores. Relacione las observaciones con la de otros estudios internacionales y nacionales, incorporando en la discusión el análisis de las referencias bibliográficas actualizada relacionadas con el estudio. Establezca el nexo entre las conclusiones y los objetivos del estudio, y cierre la discusión con la conclusión más importante del estudio o con la propuesta de nuevas hipótesis, cuando estén justificadas.

Las Revisiones pueden ser solicitadas por el Editor preferentemente a especialistas sobre un tema de importancia científica en la actualidad, pero también se aceptan revisiones de autores, las cuales seguirán el proceso de arbitraje externo. En la revista también se publican reportes cortos de hallazgos de interés para el ámbito de la revista, así como casos clínicos cuya ocurrencia sea un verdadero hallazgo.

Las cartas al editor, por lo general están referidos a comentarios de artículos recientes publicados en la revista y su extensión no debe ser mayor a dos páginas.

Cuadros. Cada cuadro debe escribirse a doble espacio, sin líneas verticales ni horizontales internas y en hoja aparte. Numérelolos consecutivamente con números arábigos y asigne un título breve en minúscula. Cada columna llevará un encabezamiento corto o abreviado. En las notas al pie se explicarán todas las abreviaturas no usuales empleadas en el cuadro. Si incluye datos publicados o inéditos o de otra fuente, obtenga la autorización para reproducirlos y conceda el reconocimiento al autor. No incluya más de 5 cuadros, máximo de 5 columnas y 8 filas.

Ilustraciones (Figuras) Las figuras deben estar dibujadas en forma profesional (archivos electrónicos de las figuras en formato JPEG o GIF). Se numeran en forma consecutiva con números arábigos. Las fotografías deben ser en blanco y negro, con buen contraste, en papel satinado con las siguientes medidas 127x173 mm, sin exceder 203x 254 mm. Ubicar una por página, título breve y una leyenda que facilite la comprensión del contenido.

Agradecimientos Aparecen al final del texto, allí se incluyen las colaboraciones que deben ser reconocidos pero que no justifican la autoría, ayuda técnica, apoyo financiero y material y las relaciones que puedan suscitar conflicto de intereses.

Referencias. Las referencias bibliográficas dan el soporte científico al estudio realizado, por lo tanto deben ser recientes, preferiblemente de los últimos cinco años. Las referencias internacionales y nacionales constituyen antecedentes del estudio que se está publicando, de esta manera, también reconocemos la labor de los investigadores venezolanos que han aportado al tema en estudio. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden como se mencionan por primera vez en el texto. Cite cuidadosamente en el texto, cuadros y figuras todas las referencias con un número entre paréntesis. Cuide que la escritura reproduzca fielmente el artículo original y vigile la escritura en inglés, para evitar cometer errores al transcribir la información.

Las referencias bibliográficas en Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas, siguen el estilo de las normas de Vancouver. (<http://www.icmje.org>). Abrevie los títulos de las revistas de acuerdo con el estilo del Index Medicus y consulte la lista de revistas indizadas en (<http://www.nlm.nih.gov>). No se aceptan como referencias resúmenes. Los artículos aceptados pero que todavía no se han publicado, se indican como "en prensa", con la información de la revista donde fue aceptado.

Ejemplos de referencias:

Artículos de revista

Enumere los primeros seis autores y añada la expresión "et al"

1. Artículo de revista ordinario

Bremer AA, Byrd RS, Auinger P. Racial trends in sugar sweetened beverage consumption among US adolescents: 1988-2004. *Int J Adolesc Med Health* 2011; 23(3):279-86.

Libros

2. Individuos como autor:

Casademunt J. Sobre peso y obesidad infantil. Barcelona: Editorial Océano; 2005.

3. Editores como autor:

Alemán M, Bernabeu-Mestre JB, editores. *Bioética y Nutrición*. Alicante. Universidad de Alicante: Editorial Agua Clara; 2010.

4. Capítulo de libro:

López de Blanco M, Landaeta-Jiménez M. Los estudios de crecimiento y desarrollo físico en Venezuela. En: Fano V, Del Pino M, Cano S, compiladores.

Ensayo sobre crecimiento y desarrollo presentado al Dr. Horacio Lejarraga por sus colegas y discípulos. Buenos Aires: Paidós; 2011. p. 431-454

Material electrónico

5. Artículo de revista en Internet:

Vázquez de la Torre MJ, Vázquez Castellanos JL, Crocker Sagastume R. Hipertensión arterial en niños escolares con sobrepeso y obesidad. *Respyn* [Serie en Internet] 2011 Jul-Sep

[citada 5 nov 2011]; 12(3): [6 pantallas]. Se consigue en: URL: http://www.respyn.uanl.mx/xii/3/articulos/Hipertension_arterial.htm.

Para otros ejemplos de formato de referencias bibliográficas, los autores deberían consultar la página web: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Para cualquier otro tipo de información se sugiere consultar: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication Updated April 2010. <http://www.icmje.org>.

Antes de enviar el artículo, revise cuidadosamente las instrucciones a los autores y verifique si el artículo cumple con los requisitos editoriales de la revista Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas.

Artículo de revisión:

El artículo de revisión facilita la actualización y revisión de un aspecto científico, realizado por especialistas en el tema: ofrece al lector interesado una información condensada sobre un tema, realiza interpretaciones y adelanta explicaciones en tópicos específicos relacionados al área del Bioanálisis.

El número máximo de autores es cuatro. El artículo requiere de, al menos, 40 referencias con prioridad de los últimos cinco (5) años. En caso de que esto no sea posible, deben especificarse las razones (tópicos muy poco frecuentes o muy poco investigados previamente). El texto deberá expresar con claridad las ideas a ser desarrolladas, y tratara de transmitir un mensaje útil para la comprensión del tema central del artículo de revisión.

Las secciones básicas del artículo de revisión son: página inicial, resumen, (en español y en inglés), introducción, texto, referencias bibliográficas. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones.

El autor o los autores de un artículo de revisión deben plasmar su interpretación crítica de los resultados de la revisión bibliográfica con claridad y precisión, y dejar siempre la inquietud sobre aquellos tópicos del tema que requieren una mayor o más profunda investigación. La extensión de los artículos de revisión no debe ser mayor de 6000 palabras, excluyendo las referencias.



Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas

CONTENTS

Vol. 28 - No 2

2025

EDITORIAL

María Fátima Garcés..... 35

ORIGINAL ARTICLES:

**Detection of carbapenemase genes in clinical isolates
of the *Acinetobacter baumannii* complex**

Gabriel González, Howard Takiff..... 36

**Impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance
in *Staphylococcus aureus*, Aragua State-Venezuela**

Ismar Velásquez, Teiron Arvelo, Ysvette Vásquez, María Fátima Baeta, Luis Pérez-Ybarra,
María Victoria Méndez..... 43

**Resazurin as a colorimetric indicator in the susceptibility of sessile biofilms
of *Candida* spp., isolated from blood cultures against fluconazole**

Xiomara Moreno Calderón, Emiliana Raquel Ruiz Requena, Isabel Martínez,
Débora Oliveira Oliveira..... 51

REVIEW ARTICLES:

Intermittent Fasting: Metabolic Effects Induced by Periods of Caloric Restriction

Hellen Rangel, Angie Ramírez..... 60

INDEX BY AUTORS..... 69

INDEX BY TITLE..... 71

KEYWORD INDEX..... 72

ACKNOWLEDGEMENT TO THE REFEREES OF 2025..... 73

INFORMATION FOR THE AUTORS..... 74