Revista Med 2025 julio-diciembre Vol. 33(2) ISSN: 0121-5256 · e-ISSN: 1909-7700 ▪ pp. 79-97

Editorial Neogranadina

DOI: https://doi.org/10.18359/rmed.7513

Terapia fotodinámica: una estrategia innovadora para combatir la resistencia antibiótica en *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a meticilina*

Laura Valentina Avendaño-Suárez[a] ▪ Yisseth Camila Cortés-Pinzón[b] ▪ Dayana Sofía Torres-Martínez[c]

Resumen: Introducción: *Staphylococcus aureus (S. aureus)* es un patógeno oportunista con alta capacidad de adaptación y resistencia antibiótica. Representa un desafío para la salud pública, especialmente en cepas resistentes a la meticilina (SARM). Ante esta problemática, la terapia fotodinámica (TFD) surge como una alternativa prometedora, ya que emplea fotosensibilizadores activados por luz para generar especies reactivas de oxígeno que dañan la estructura celular bacteriana. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la terapia fotodinámica como estrategia terapéutica alternativa para el tratamiento de *S. aureus* sensible y resistente a la meticilina. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa sobre la eficacia de la TFD contra infecciones por *S. aureus* en bases de datos como NCBI, Scopus y Science Direct, utilizando términos validados según los descriptores en ciencias de la salud (DeCS/MeSH). Se excluyeron estudios sobre nanopartículas y microorganismos no bacterianos, y se seleccionaron 50 artículos en inglés con estudios *in vitro* e *in vivo*. **Resultados**: Se identificaron siete fotosensibilizadores empleados en la eliminación de *S. aureus*: azul de toluidina, Giemsa, verde de indocianina, curcumina, hipocretina y ácido 5-aminolevulínico. El azul de toluidina y el ácido 5-aminolevulínico demostraron alta eficacia en la eliminación de biopelículas, mientras que la curcumina destacó por su origen natural y efecto sinérgico. **Conclusión:** La TFD es una estrategia prometedora para eliminar *S. aureus*, incluidas cepas resistentes, sin inducir mecanismos adicionales de resistencia. Sin embargo, es necesario optimizar sus parámetros y evaluar sus efectos adversos para su implementación clínica.

Palabras clave: fotosensibilizadores; resistencia a antibióticos; SARM; *Staphylococcus aureus*; terapia fotodinámica; tratamiento

* Artículo de revisión.

a Estudiante de Bacteriología y Laboratorio Clínico, IX Semestre, Universidad de Boyacá, Tunja. Colombia. Correo electrónico: lvavendano@uniboyaca.edu.co; ORCID: https://orcid.org/0009-0001-7614-3636

b Estudiante de Bacteriología y Laboratorio Clínico, IX Semestre, Universidad de Boyacá, Tunja. Colombia. Correo electrónico: yccortes@uniboyaca.edu.co; ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8292-7568

c Estudiante de Maestría en Microbiología. IV Semestre. Docente, Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia. Correo electrónico: daysoftorres@uniboyaca.edu.co; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4013-7656

Recibido: 05/09/2024 **Aceptado:** 05/03/2025 **Disponible en línea:** 27/08/2025

Cómo citar: Avendaño-Suarez, L. V., Cortés-Pinzón, Y. C., & Torres Martínez, D. S. (2025). Terapia fotodinámica: una estrategia innovadora para combatir la resistencia antibiótica en Staphylococcus aureus sensible y resistente a meticilina. Revista Med, 33(2), 79–97. https://doi.org/10.18359/rmed.7513

Photodynamic Therapy: An Innovative Strategy to Combat Antibiotic Resistance in Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus

Abstract: Introduction: *Staphylococcus aureus (S. aureus)* is an opportunistic pathogen with a high capacity for adaptation and antibiotic resistance. It poses a significant public health challenge, particularly in methicillin-resistant strains (MRSA). In response to this issue, photodynamic therapy (PDT) has emerged as a promising alternative, as it employs light-activated photosensitizers to generate reactive oxygen species (ROS) that damage bacterial cell structures. **Objective:** To evaluate the efficacy of photodynamic therapy as an alternative therapeutic strategy for the treatment of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *S. aureus*. **Methodology:** A narrative review was conducted on the efficacy of PDT against *S. aureus* infections, using databases such as NCBI, Scopus, and ScienceDirect. The search utilized validated terms based on the Health Sciences Descriptors (DeCS/MeSH). Studies focusing on nanoparticles and non-bacterial microorganisms were excluded. A total of 50 articles in English, including *in vitro* and *in vivo* studies, were selected. **Results:** Seven photosensitizers used in the eradication of *S. aureus* were identified: toluidine blue, Giemsa, indocyanine green, curcumin, hypocrellin, and 5-aminolevulinic acid. Toluidine blue and 5-aminolevulinic acid demonstrated high efficacy in the removal of biofilms, while curcumin stood out due to its natural origin and synergistic effect. **Conclusion:** PDT is a promising strategy for the eradication of *S. aureus*, including resistant strains, without inducing additional resistance mechanisms. However, optimization of treatment parameters and assessment of potential adverse effects are necessary for clinical implementation.

Keywords: Antibiotic Resistance; MRSA; Photosensitizers; Photodynamic Therapy; Staphylococcus aureus; Treatment

Terapia Fotodinâmica: uma estratégia inovadora para combater a resistência antibiótica em Staphylococcus aureus sensível e resistente à meticilina

Resumo: Introdução: *Staphylococcus aureus (S. aureus)* é um patógeno oportunista com alta capacidade de adaptação e resistência a antibióticos. Representa um desafio significativo para a saúde pública, especialmente nas cepas resistentes à meticilina (MRSA). Diante dessa problemática, a terapia fotodinâmica (TFD) surge como uma alternativa promissora, pois utiliza fotossensibilizadores ativados por luz para gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) que danificam a estrutura celular bacteriana. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da terapia fotodinâmica como estratégia terapêutica alternativa para o tratamento de *S. aureus* sensível e resistente à meticilina. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa sobre a eficácia da TFD contra infecções por *S. aureus*, utilizando bases de dados como NCBI, Scopus e ScienceDirect. A busca foi realizada com termos validados segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH). Foram excluídos estudos sobre nanopartículas e microrganismos não bacterianos. Selecionaram-se 50 artigos em inglês, com estudos *in vitro* e *in vivo*.

Resultados: Foram identificados sete fotossensibilizadores utilizados na eliminação de ***S. aureus***: azul de toluidina, Giemsa, verde de indocianina, curcumina, hipocrelina e ácido 5-aminolevulínico. O azul de toluidina e o ácido 5-aminolevulínico demonstraram alta eficácia na eliminação de biofilmes, enquanto a curcumina destacou-se por sua origem natural e efeito sinérgico. **Conclusão:** A TFD é uma estratégia promissora para a eliminação de *S. aureus*, inclusive de cepas resistentes, sem induzir mecanismos adicionais de resistência. No entanto, é necessário otimizar seus parâmetros e avaliar seus efeitos adversos para viabilizar sua aplicação clínica.

Palavras-chave: fotossensibilizadores; resistência a antibióticos; MRSA, Staphylococcus aureus; terapia fotodinâmica; tratamento

Introducción

Durante la década de 1880, el cirujano escocés Alexander Ogston identificó el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) en el pus de un absceso en una pierna. Posteriormente, el microorganismo fue aislado por Rosenbach (1). Esta bacteria se describe como un microorganismo oportunista de forma esférica o coco grampositivo, inmóvil y no formadora de esporas. Su perfil bioquímico se caracteriza por la producción de catalasas, nucleasas, lipasas, coagulasas, proteasas, colagenasas y betalactamasas (β-lactamasas) (2,3).

S. aureus coloniza la piel, mucosas, tracto urinario y gastrointestinal, y en particular las fosas nasales anteriores del tracto respiratorio (2). Además, presenta diversos factores de virulencia incluyendo proteínas, enzimas y toxinas, que contribuyen a su patogenicidad. Se ha identificado como un patógeno zoonótico emergente, con relevancia en salud pública y veterinaria, debido a su asociación con infecciones como endocarditis, bacteriemia e infecciones en la piel y tejidos blandos (3).

La resistencia a los antibacterianos en *S. aureus* es un fenómeno bien documentado. Se estima que el 94 % de sus cepas es resistente a la penicilina y sus derivados, debido a la producción de penicilinasa. La introducción de la penicilina en la década de 1930 mejoró el tratamiento de infecciones bacterianas; sin embargo, su uso extensivo favoreció la aparición de cepas resistentes (4). Como respuesta, se desarrolló la meticilina, un antibacteriano resistente a la penicilinasa (5). No obstante, en 1961 se identificó la primera cepa de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) (6), un patógeno que contiene los genes *mecA* y *mecC*, que codifican las proteínas PBP2a y PBP2c, respectivamente. Estas reducen la afinidad por los β-lactámicos y confieren resistencia a estos antibacterianos. Cabe resaltar que el gen *mecA* se encuentra en el cromosoma cassette estafilocócico mec (SCCmec), un elemento genético móvil que facilita su diseminación (7-9).

Con el tiempo, SARM ha adquirido resistencia a múltiples antibacterianos, incluyendo penicilina, trimetoprima, eritromicina, clindamicina y tetraciclinas, mediante la incorporación de genes de resistencia en elementos genéticos móviles, como secuencias de inserción, transposones y plásmidos (1,3). El uso prolongado de glicopéptidos, especialmente, vancomicina, ha llevado al incremento de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), lo que ha generado preocupación en las últimas décadas (8).

Además de la resistencia antimicrobiana, SARM expresa factores de virulencia como γ-hemolisina, δ-hemolisina, leucocidina Panton-Valentine (PVL) y leucocidina ED (LukED), que afectan a los leucocitos y otros componentes del sistema inmunológico. También cuenta con proteínas de adhesión como ClfA, ClfB, IsdA e IsdB, que facilitan la colonización, la invasión y la formación de biopelículas, lo que refuerza su capacidad de evasión del sistema inmunológico y de los antimicrobianos. Adicionalmente, la coagulasa y la proteína de unión al factor von Willebrand contribuyen a la formación de abscesos (10).

El aumento en la virulencia de SARM se evidencia en el incremento de infecciones reportadas en diferentes regiones del mundo, en entornos hospitalarios y en comunidades. Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en 2017, aproximadamente 323 700 pacientes necesitaron hospitalización por SARM (11), mientras que en 2018 se registraron alrededor de 20 000 muertes relacionadas con esta bacteria, lo que subraya la importancia de seguir combatiendo la resistencia a los antibióticos a escala global (12).

En 2019, *S. aureus* fue identificado como la principal causa de muerte por infecciones bacterianas en 135 países con 1 105 000 fallecimientos registrados. En 27 países, SARM fue la principal causa de decesos relacionados con patógenos resistentes a antimicrobianos. En países de altos ingresos, se reportaron más de 100 000 víctimas y una pérdida de 3,5 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), lo que llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a clasificarlo como un patógeno de alta prioridad (10).

En América Latina, más del 40 % de las cepas de *S. aureus* son resistentes a los antimicrobianos, con variaciones entre países. En Brasil y Venezuela, las tasas de SARM alcanzan el 62 % y el 57 %, respectivamente, mientras que en Perú oscilan entre 50 % y 54 %. La elevada resistencia antimicrobiana

dificulta el tratamiento de las infecciones, debido a la reducida eficacia de los antibacterianos convencionales (13).

La OMS ha señalado la escasez de nuevos antibacterianos y el aumento de la multirresistencia bacteriana como amenazas para la salud global en el siglo XXI. Aunque el desarrollo de nuevos antimicrobianos busca reducir los efectos adversos, su diseño con múltiples objetivos puede generar interacciones no deseadas (14). Además, los microorganismos continúan adaptándose (15), lo que subraya la necesidad de investigar estrategias terapéuticas alternativas. Entre estas, destacan los polímeros catiónicos, nanopartículas metálicas, portadores nanométricos, terapia fotodinámica (TFD) y terapia fototérmica, que han demostrado su potencial en la erradicación de SARM (14).

Siendo así, la TFD, descubierta hace más de un siglo por Raab y von Tappeiner, ha sido explorada como un método de aplicación clínica desde la década de 1970 (16). Este enfoque innovador ha mostrado eficacia en el tratamiento de afecciones oncológicas e infecciones cutáneas o de tejidos blandos causadas por *S. aureus*, convirtiéndose en una intervención crucial para abordar estas crisis (17,18). Además, ofrece ventajas como la eliminación de bacterias multirresistentes sin afectar la microbiota comensal, la baja toxicidad y la posibilidad de aplicaciones repetidas sin efectos acumulativos adversos (19). Por otra parte, causa poco o ningún trauma tisular, especialmente en tejidos internos, y a diferencia de otras terapias la TFD no afecta la fertilidad y no interfiere con el embarazo o el parto (16).

En este contexto, el objetivo de la presente revisión narrativa es evaluar la eficacia de la terapia fotodinámica como estrategia terapéutica alternativa para el tratamiento de *Staphylococcus aureus*, sensible y resistente a meticilina, con respecto a la resistencia a los antibacterianos.

Metodología

Fuentes de información

La búsqueda se centró en la utilización de las bases de datos del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés), Scopus y Science Direct. Se emplearon palabras clave validadas en los descriptores de la salud DeCS y MeSH, en combinación con operadores booleanos, lo que permitió aplicar filtros y realizar exploraciones delimitadas. Como resultado, se utilizó el algoritmo de búsqueda: "*Staphylococcus aureus*" AND "MRSA" AND "photodynamic therapy" AND "photosensitizers" AND "antibiotic resistance". Se estableció un periodo comprendido entre enero de 2014 y enero de 2024, incluyendo estudios en inglés y español.

Para la selección de artículos, se siguieron los criterios de la declaración PRISMA (figura 1), aplicando un proceso riguroso basado en criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Se consideraron aquellos documentos cuyo título, resumen y palabras clave mencionaran la TFD en SARM. También se tuvieron en cuenta artículos de revisión e investigación originales que hubieran analizado la TFD contra SARM *in vitro* e *in vivo*, textos que mencionaran la resistencia antimicrobiana de *S. aureus*, los tipos de fotosensibilizadores utilizados en la TFD, la efectividad de este procedimiento en la erradicación de SARM, y publicaciones que describieran las ventajas y desventajas de esta terapia.

Por otro lado, quedaron por fuera estudios que evaluaran la TFD contra *S. aureus* resistente o sensible a otros tipos de fármacos, artículos sobre el uso de la TFD en otros microorganismos, como especies fúngicas, parasitarias y virales, así como aquellos que aludieran al uso de nanopartículas en la terapia. Se descartaron publicaciones sin acceso completo al artículo y aquellos que por consenso entre los investigadores no aportaran información para el análisis.

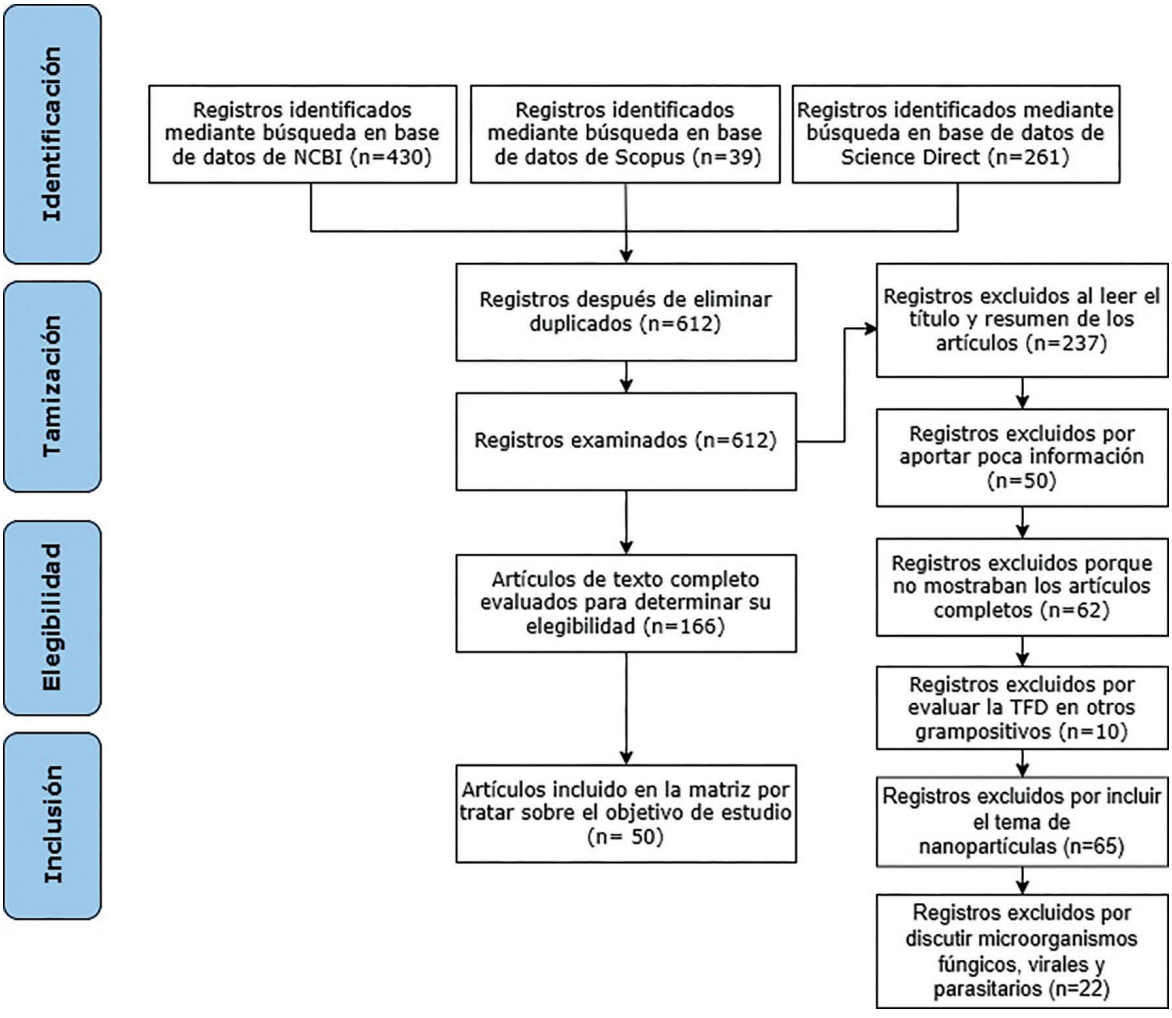
De acuerdo con lo anterior, se extrajeron 730 publicaciones de las bases de datos NCBI, Scopus y Science Direct. Tras eliminar 118 publicaciones duplicadas, se obtuvo un total de 612 registros únicos. Se procedió a la revisión de títulos y resúmenes, y se excluyeron 446 estudios por no cumplir con los criterios. Las razones de eliminación fueron: registros descartados tras la lectura de título y resumen (n = 237), artículos con información insuficiente (n = 50), falta de acceso

al texto completo (n = 62), estudios que abordaban de manera general el tema de nanopartículas (n = 65), investigaciones centradas en TFD aplicada a otras bacterias grampositivas (n = 10), y enfocadas en la TFD ante otros microorganismos, como hongos, parásitos y virus (n = 22). Como resultado, se seleccionaron 166 artículos para revisión a texto completo, de los cuales se eligieron finalmente 50 publicaciones para la redacción del manuscrito.

Extracción y análisis de datos

Una vez revisados los diversos trabajos, se procedió a la extracción de datos clave de cada uno como el tipo de fotosensibilizador, dosis de luz, tiempo de tratamiento, *in vivo* o *in vitro*, disminución de la carga bacteriana, y los posibles efectos adversos. De esta manera, se identificaron los principales fotosensibilizadores usados, así como el sitio de acción dentro del microorganismo de este tipo de terapia para la erradicación de SARM.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



Fuente: elaboración propia.

Resultados

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD), también conocida como desinfección fotoactivada, desinfección fotodinámica, inactivación fotodinámica, quimioterapia antimicrobiana fotodinámica y fotosensibilización letal (20), es un tipo de fotoquimioterapia utilizada principalmente en el tratamiento del cáncer, caracterizado por el crecimiento descontrolado de células anómalas o no deseadas. También se emplea en el tratamiento de otras afecciones dérmicas premalignas y no malignas, lesiones cutáneas causadas por quemaduras o heridas, problemas oftálmicos, así como en la desinfección de caries dentales y en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias, hongos, parásitos y virus, lo que demuestra su amplio alcance en el contexto clínico (19,21). Asimismo, esta terapia tiene potencial en diversas aplicaciones no médicas, como la mejora de la calidad microbiológica del agua y los alimentos, el control de plagas de insectos y la desinfección de materiales y superficies en entornos industriales y domésticos (21).

La TFD cuenta con una extensa trayectoria histórica que se remonta al descubrimiento de Herschel de la radiación infrarroja en 1800 (22). Posteriormente, Oscar Raab observó que la exposición de cultivos microbianos a la luz en presencia de compuestos de acridina inducía su muerte (20). En la década de 1960, Lipson y Schwartz revitalizaron el campo al demostrar que los derivados de la hematoporfirina se acumulan en tumores y pueden utilizarse como fotosensibilizadores para destruir tejido tumoral. Más recientemente, en 2023, se han desarrollado estudios centrados en la descolonización nasal de pacientes en hemodiálisis crónica portadores de *S. aureus*, así como en la aplicación intranasal de esta terapia para tratar a pacientes con COVID-19 (22).

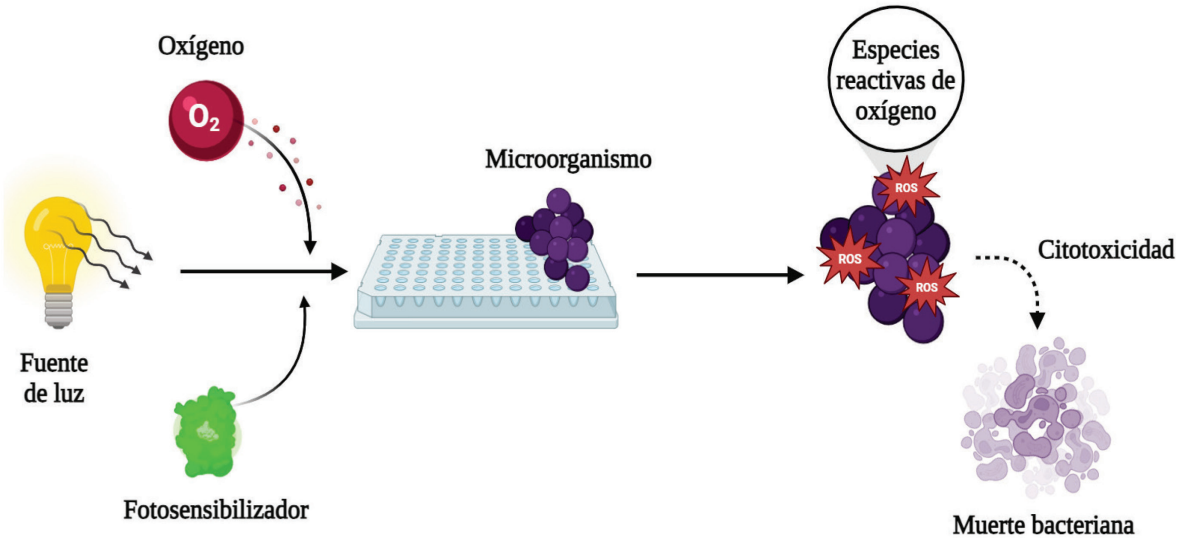
Su mecanismo de acción se basa en tres elementos fundamentales: un fotosensibilizador, luz visible y oxígeno (figura 2). Durante este proceso, la energía de la luz absorbida se transfiere por medio de dos mecanismos moleculares (23): por un lado, el mecanismo de tipo I se basa en la transferencia de un electrón o un átomo de hidrógeno, lo que genera radicales intermedios que reaccionan con el oxígeno para formar radicales hidroxilos, peróxidos y superóxidos. Por otro lado, el mecanismo tipo II implica la fotosensibilización del oxígeno en su estado triplete, lo que da lugar a la producción de oxígeno singlete, una especie altamente energética con potentes propiedades oxidantes (20,23).

Estos mecanismos desencadenan un proceso de estrés fotooxidativo que afecta moléculas orgánicas clave, como lípidos, ácidos nucleicos y proteínas de la membrana bacteriana, lo que genera un efecto bacteriocida o bacteriostático (20,23). Cabe destacar que ambos mecanismos ocurren simultáneamente y su predominio depende de factores como la disponibilidad de oxígeno, la estructura del fotosensibilizador, el pH y la constante dieléctrica del tejido (20).

El fotosensibilizador utilizado en TFD es por lo general una molécula orgánica insaturada y altamente conjugada, con un elevado coeficiente de absorción. Estas propiedades le permiten absorber radiación electromagnética, predominantemente en la región visible del espectro o que facilita una penetración eficiente de la luz en los tejidos (20).

Dentro de los fotosensibilizadores más utilizados se encuentran los derivados de la fenotiazina, como el azul de metileno, el azul de toluidina, el fenotiazinio y el psoraleno. Asimismo, se incluyen los macrociclos basados en tetrapirrol, como porfirinas, bacterioclorinas y ftalocianinas, que tienen una alta capacidad de generación de oxígeno singlete. Adicionalmente, ciertos compuestos de origen natural, como la curcumina, la riboflavina y la hipericina, han demostrado potencial fotosensibilizador, ampliando así el espectro de aplicaciones de esta terapia (23,24).

Figura 2. Mecanismo de la TFD antibacteriana



Fuente: elaboración propia.

Principales agentes fotosensibilizadores empleados en *S. aureus* sensible y resistente a meticilina

Terapia fotodinámica con azul de toluidina (TFD-AT)

El azul de toluidina (AT) es una sal de fenotiazinio clasificada como un fotosensibilizador catiónico hidrófilo, con altos rendimientos cuánticos de oxígeno singlete, lo que le permite generar daño en la membrana celular de bacterias grampositivas y gramnegativas sin necesidad de agentes permeabilizantes (25). Se ha demostrado que no es tóxico para las células y tejidos humanos. Su uso ha sido aprobado en TFD, destacándose como una alternativa efectiva para el tratamiento antibacteriano, ya que la fotoinactivación requiere bajas concentraciones y tiempos de exposición reducidos a la luz (25,26).

Como se muestra en la tabla 1, los estudios sobre SARM se han centrado en la reducción de sus biopelículas. En particular, Mahmoudi *et al.* (25) evaluaron la eficacia del TFD-AT mediante la recolección de hisopos microbiológicos de heridas en 95 pacientes con signos clínicos de infección por quemaduras en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los resultados demostraron que la terapia redujo significativamente la viabilidad y virulencia de SARM y de *S. aureus* sensible a meticilina (SASM), al interferir con la producción de adhesina intercelular de polisacárido (25).

De igual modo, se observó que las cepas clínicas analizadas fueron más susceptibles a la TFD-AT en comparación con la cepa de referencia American Type Culture Collection (ATCC) 25923, lo que podría atribuirse a diferencias genéticas entre los aislamientos. Adicionalmente, la terapia mostró efectos sobre la expresión y degradación de factores de virulencia, con ventajas como la baja probabilidad de resistencia, efectos localizados sin impacto sistémico y fuentes de luz accesibles (25).

En otro estudio He *et al.* (26) evaluaron la eficacia de la TFD-AT en la inactivación de biopelículas de *S. aureus* multirresistente, utilizando la cepa MRSA252. Para ello, se aplicaron diferentes concentraciones de AT (0,5, 0,75, 1,0 y 1,25 µM) en combinación con distintas dosis de luz roja. Los resultados demostraron que este tratamiento inhibió significativamente la formación de biopelículas, redujo la actividad metabólica bacteriana, alteró la estructura tridimensional y la matriz polimérica

extracelular, y suprimió factores de virulencia como la actividad hemolítica y la producción de enterotoxina A. Estos hallazgos sugieren que la TFD-AT podría constituir una estrategia terapéutica complementaria para el manejo de infecciones asociadas a biopelículas bacterianas resistentes a antibióticos (26).

Por su parte, Yu *et al.* (27) demostraron que la TFD-AT impacta significativamente la formación de biopelículas en *S. aureus* en fase planctónica, con SASM, revelando mayor susceptibilidad al tratamiento en comparación con SARM. Mediante observación morfológica y cuantificación con cristal violeta, se sugirió una relación entre las bombas de eflujo y la formación de biopelículas, destacando que la TFD-AT interfiere con la producción de estas estructuras al modificar la expresión de genes asociados. Si bien el uso de altas concentraciones de AT o dosis elevadas de luz por separado no afectó el crecimiento bacteriano, la combinación de estas se mostró como un enfoque seguro, económico y con baja probabilidad de efectos adversos (27).

Los hallazgos de estos estudios apuntan hacia la efectividad potencial de la TFD-AT como tratamiento complementario en infecciones de heridas y tejidos, especialmente en pacientes con quemaduras (25,26). No obstante, se requiere de investigación adicional, preferiblemente en modelos animales, para profundizar en sus mecanismos de acción, y evaluar la influencia de otros genes involucrados en la formación de biopelículas. Asimismo, es fundamental validar estos resultados en ensayos clínicos de mayor escala y explorar la expresión de proteínas asociadas, particularmente aquellas relacionadas con las bombas de eflujo bacteriano (25-27).

Tabla 1. Estudios de TFD usando el fotosensibilizador AT

Autor/Año	Tipo de estudio	Bacteria	Fotosensibilizador/Dosis	Técnica/Dosis de luz	Reducción de registros
Mahmoudi *et al.*, 2019 (25)	*In vitro*	SARM SASM	AT / 100 µg ml $^{-1}$	Diodo emisor de luz LED/λ 630 ± 10 nm	SARM (2,5-3 log_{10} UFC/ml) y SASM (2,75-3,1 log_{10} UFC/ml)
He *et al.*, 2022 (26)	*In vitro*	SARM	AT (0,5, 0,75, 1 y 1,25 µM)	Diodo emisor de luz LED/λ 635 ± 5 nm	SARM (2,3 log_{10} UFC/ml)
Yu *et al.* 2022 (27)	*In vitro*	SARM SASM	AT (entre 0,25 y 8 µM)	Diodo emisor de luz LED/λ 635 nm	SARM (0,10 log_{10} UFC/ml) y SASM (0,12 log_{10} UFC/ml)

Fuente: elaboración propia.

Terapia fotodinámica con Rosa de Bengala (TFD-RB)

El Rosa de Bengala (RB), un tinte de xanteno de bajo costo, ha emergido como un fotosensibilizador prometedor en la TFD (28). Esta molécula aromática, derivada de la fluoresceína, es ampliamente utilizada en oftalmología para evaluar la integridad del epitelio ocular, ya que tiñe exclusivamente las células dañadas o necróticas, lo que permite su aplicación en el diagnóstico de células conjuntivales displásicas, ojo seco y queratitis. Adicionalmente, la eficacia del RB está influenciada por múltiples factores, entre ellos la preparación de la solución bajo iluminación reducida, el empleo de materiales de vidrio para minimizar la adsorción a superficies plásticas, la concentración del fotosensibilizador, la intensidad lumínica aplicada y el uso de coadyuvantes (28-30).

Estudios recientes (tabla 2) han demostrado que la combinación de RB con agentes antimicrobianos potencia su efecto bactericida. Halili *et al.* evaluaron la eficacia de la TFD en dos cepas de SARM con resistencia a múltiples fármacos. La primera cepa presentaba resistencia a fluoroquinolonas, macrólidos, betalactámicos y lincosamidas, mientras que la segunda mostró resistencia a fluoroquinolonas, aminoglucósidos, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas y betalactámicos. Ambas cepas fueron aisladas de córneas de pacientes con queratitis infecciosa (30).

Los resultados indicaron que la solución de RB al 0,1 % fue la más eficaz para inhibir el crecimiento de ambas cepas, mientras que la concentración de

0,03 % también mostró actividad bajo irradiación ambiental y LED verde, aunque con una eficiencia ligeramente menor en la cepa SARM1 en condiciones de oscuridad. Se ha documentado que el uso de riboflavina en la TFD, sin una correlación clara entre su concentración y la eficiencia bactericida, pero con una mejora significativa al aumentar el tiempo de irradiación con luz ultravioleta (UV-A) de treinta a sesenta minutos; sin embargo, se presenta una limitación en su aplicación clínica dada su capacidad para inducir cataractogénesis en humanos (30).

Por otra parte, Pérez-Laguna *et al.* (29) evaluaron la eficacia *in vitro* de la TFD empleando RB como fotosensibilizador en combinación con los antibióticos mupirocina (MU) y linezolid (LN). Utilizando la cepa *S. aureus* ATCC 29213, se determinó que esta combinación produjo un efecto bactericida superior en comparación con la aplicación individual de TDF-RB. Asimismo, se observó que la concentración de RB necesaria para reducir el crecimiento bacteriano con luz WMH (0,6 µg/mL) fue el doble de la requerida empleando luz verde (0,3 µg/mL). Al mismo tiempo, la excitación eficiente de los fotosensibilizadores probados sugiere una mayor versatilidad en el uso de distintas fuentes de luz en esta terapia. En razón a su eficacia, se plantea la posibilidad de utilizar luz blanca o diurna en futuros estudios para el tratamiento de infecciones cutáneas, aunque debe considerarse la diferencia en los resultados *in vivo*, donde la penetración lumínica en los tejidos puede influir en la efectividad del tratamiento (29).

Por otro lado, Pérez-Laguna *et al.* (28) evaluaron la sinergia entre RB y gentamicina (GN) en *S. aureus* ATCC 2921, evidenciando una mayor eficacia bactericida en comparación con el uso individual de RB. Este efecto se atribuye a la capacidad de GN para unirse a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis proteica y provocando la muerte celular, siendo una opción prometedora en la eliminación de biopelículas e infecciones cutáneas superficiales, al facilitar la penetración del antibiótico en las bacterias y reducir la dosis requerida de antimicrobianos (28).

Tabla 2. Estudios de TFD usando el fotosensibilizador RB

Autor/año	Tipo de estudio	Bacteria	Fotosensibilizador / Dosis	Técnica/Dosis de luz	Reducción de registros
Halili *et al.*, 2016 (30)	*In vitro*	SARM	RB/(0,03 % y 0,1 %) Riboflavina (0,1 %)	Diodo emisor de luz LED verde (λ 518 mm), luz ambiental y ultravioleta-A (UV-A) (λ 375 nm)	SARM (RB al 0,1 %, inhibición completa del 100 %/RB al 0,03 %, inhibición del 94 %)
Pérez *et al.*, 2017 (29)	*In vitro*	*S. aureus* ATCC 29213	RB/(entre 0,03 y 10 µg/ml) MU y LN (entre 1 y 10 µg/ml)	Diodo emisor de luz LED (λ 515nm y λ 625 nm) y lámpara de halogenuros metálicos blancos (λ 420-700 nm)	*S. aureus* (6 $\log_{10}$ UFC/ml)
Pérez *et al.*, 2018 (28)	*In vitro*	*S. aureus* ATCC 29213	RB/(desde 0,03 hasta 64 µg/ml)	Diodo emisor de luz LED verde / λ 515 ± 10 nm	*S. aureus* (6 $\log_{10}$ UFC/ml)

Fuente: elaboración propia.

Terapia fotodinámica con Giemsa (TFD-G)

La tinción de Giemsa está estrechamente relacionada con el descubrimiento del hemoparásito *Plasmodium* spp., agente causal de la malaria. En 1904, Gustav Giemsa desarrolló un tinte denominado azur I, compuesto por una mezcla híbrida de azur A y azur B, trazas de azur C y violeta de metileno, combinado con eosina para mejorar su estabilidad. Esta formulación permitió su aplicación en histología y facilitó la visualización de la cromatina y la membrana nuclear (31).

Se ha demostrado que la tinción de Giemsa puede inducir la fotoinactivación de bacterias

gramnegativas y grampositivas bajo iluminación con luz roja, además de eliminar larvas del mosquito *Aedes aegypti* cuando se exponen a luz blanca o luz solar. Su baja toxicidad en células de mamíferos y su mayor eficacia en comparación con el azul de metileno y el azul de toluidina la posiciona como una opción viable para tratamientos *in vivo* (31).

El estudio realizado por Caires *et al.* (31) constituye un referente en la aplicación de esta técnica, evaluando el efecto fotosensibilizador en dos cepas bacterianas una SASM y una SARM clínicamente aislada. Los resultados indicaron que una concentración de 10 µM de Giemsa, combinada con una dosis de luz de 30 J/cm^2, permite la fotoinactivación eficiente de ambas cepas mediante la generación de oxígeno singlete (O_2), y por medio de la producción de especies reactivas de oxígeno. Además, su alta afinidad por las membranas celulares refuerza su idoneidad como fotosensibilizador en la inactivación fotodinámica antimicrobiana, ya que mejora su capacidad para dirigirse e interactuar con estructuras biológicas, lo que facilita la fotoinactivación selectiva de patógenos (31) (tabla 3).

Tabla 3. Estudios de la TFD usando el fotosensibilizador Giemsa

Autor/Año	Tipo de estudio	Bacteria	Fotosensibilizador/Dosis	Técnica/Dosis de luz	Reducción de registros
Caires *et al.*, 2024 (31)	*In vitro*	SARM SASM	Giemsa/(1,0, 2,5, 5,0, 10 y 20 µM)	Diodo emisor de luz (LED) roja/625 nm	SASM (reducción del 85 % en UFC mL $-^1$) SARM (reducción del 38 % en UFC mL $-^1$)

Fuente: elaboración propia.

Terapia fotodinámica con verde de indocianina (TFD-VI)

El verde de indocianina (VI) es un fotosensibilizador más económico en comparación con otros como el ácido aminolevulínico, la verteporfina y el porfímero sódico, lo que lo hace más accesible, además de que cuenta con absorción de luz extendida en la región del infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés). Este es un tinte de tricarbocianina soluble en agua, que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) desde 1956. Se utiliza como agente de contraste en imágenes vasculares de retina y coroides, así como en pruebas de función hepática, debido a su baja toxicidad y mínima incidencia de efectos adversos (32).

La aplicación de TFD-VI ha sido objeto de investigación oncológica desde 2002, demostrando eficacia en la inhibición del crecimiento tumoral de cáncer como leucemia, carcinoma oral de células escamosas y melanoma, mediante la inducción de apoptosis y necrosis. Además, ha llamado la atención en la aplicación microbiana debido a que se ha determinado una mayor eficacia fototóxica contra bacterias grampositivas en comparación con gramnegativas, debido a las diferencias existentes en la estructura celular (32,33).

Los estudios revisados (tabla 4) indican que la TFD-VI es eficaz en la inhibición del crecimiento de SARM, en aislados de heridas cutáneas y en muestras sanguíneas, utilizando la lámpara de luz del infrarrojo cercano (NIR). Se observó que concentraciones elevadas de VI (100 µg/ml) redujeron la eficacia del tratamiento, probablemente debido a una absorción significativa de fotones por el propio fotosensibilizador. No obstante, la terapia permitió la eliminación selectiva de bacterias sin comprometer la viabilidad de las células del huésped, lo que podría atribuirse al corto tiempo de incubación (10 min), evitando una acumulación intracelular suficiente para inducir fototoxicidad (32).

Asimismo, la TFD-VI mostró un efecto antibacteriano significativo en heridas cutáneas, lo que potencialmente reduce el riesgo de bacteriemia y mortalidad asociada. Sin embargo, su eficiencia fue menor en células sanguíneas, lo que sugiere la necesidad de estudios adicionales para esclarecer los factores que limitan su acción en este tipo de infecciones (32).

Li *et al.* (33) reportaron resultados similares: observaron una mayor actividad antibacteriana al adicionar etilendiaminotetraacético (EDTA) en el tratamiento contra cepas silvestres y resistentes a fármacos de *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Este efecto se atribuye a la capacidad del EDTA para secuestrar cationes, lo que altera la estabilidad y la permeabilidad de la membrana externa, facilitando la captación del VI y la penetración de la luz. Como consecuencia, se redujeron significativamente las tasas de supervivencia celular y la actividad metabólica en biopelículas. Del mismo modo, se evidenció sun aumento en la sensibilidad a vancomicina, minociclina, amikacina y cefepima (33).

Tabla 4. Estudios de la TFD usando el fotosensibilizador VI

Autor/Año	Tipo de estudio	Bacteria	Fotosensibilizador/Dosis	Técnica/Dosis de luz	Reducción de registros
Wong *et al.*, 2018 (32)	*In vitro*	SARM	ICG/(50 µl)	Infrarrojo cercano (NIR)/ 50, 100 y 200 J/cm^2	SARM (5 $\log_{10}$ UFC/ml)
Li *et al.*, 2019 (33)	*In vitro*	SARM SASM *P. aeruginosa*	ICG/(16 µg/mL para S. aureus y 64 µg/mL para *P. aeruginosa*)	Diodo emisor de luz (LED)/ 808 nm	S. aureus (0,48 y 1,80 $\log_{10}$ UFC/ml) *P. aeruginosa* (0,13 y 0,93 $\log_{10}$ UFC/ml)

Fuente: elaboración propia.

Terapia fotodinámica con Curcumina (TFD-CUR)

La curcumina (CUR) es un compuesto polifenólico que se extrae del rizoma de la planta *Curcuma longa* (34,35). Este pigmento de tonalidad amarrillo anaranjado es ampliamente utilizado en gastronomía, medicina y cosmetología y como suplemento herbario, debido a sus efectos antiinflamatorios, antimicrobianos, anticancerígenos, antioxidantes, inmunoestimulantes, ente otros (34-37).

Estudios han demostrado que la CUR puede contribuir al tratamiento de enfermedades respiratorias como asma y bronquitis, así como otras afecciones incluyendo anorexia, patologías hepáticas y sinusitis (36,37). Algunas de sus propiedades se ven potenciadas por la exposición a la luz, lo que lo convierte en un fotosensibilizador prometedor, con una absorción óptima en el espectro de luz visible. Su actividad fotoinducida puede intensificarse mediante la irradiación en un rango de longitud de onda de 400 a 500nm aproximadamente (35,38) (tabla 5).

En este contexto, Jiang *et al.* (38) evaluaron la eficacia de la TFD en cepas aisladas clínicamente de un paciente con neumonía causada por *S. aureus*. Los resultados indicaron que el tratamiento con CUR (2,5 µM) o la irradiación con luz azul (3 J/cm^2) de manera individual no produjo alteraciones estructurales en las células bacterianas que conservaron su morfología intacta y fueron comparables con el grupo control. Sin embargo, la combinación de CUR con irradiación de luz azul provocó una reducción en la densidad electrónica de las células, la formación de vacuolas y la fuga parcial del citoplasma, lo que sugiere daño celular significativo. Estos hallazgos confirman el potencial terapéutico de la CUR en infecciones causadas por *S. aureus*, así como su capacidad para reducir la patogenicidad mediante la interferencia en el ensamblaje de la proteína FtsZ y la inhibición de la detección de quórum (QS) (38).

Se ha comprobado que la TFD aplicada a biopelículas de SASM y SARM reduce significativamente el metabolismo de las biopelículas y el recuento de colonias bacterianas. La eficacia del tratamiento depende de la concentración del fotosensibilizador, observándose una reducción de aproximadamente 3,3 $\log_{10}$ en biopelículas de SASM y 1,8 $\log_{10}$ en SARM cuando se emplea la dosis más alta de curcumina (80 µM) en combinación con luz LED (34). Igualmente, se ha evidenciado una reducción del crecimiento bacteriano en SARM tras una incubación de veinte minutos con CUR, seguida de una irradiación con luz LED (50 J/cm^2) durante al

menos ocho minutos, lo que se evaluó mediante microscopia electrónica de barrido, microscopia confocal y cuantificación de especies reactivas de oxígeno (36).

Por otra parte, Imaizumi *et al*. (39) identificaron que una exposición prolongada (> 1 min) a la luz LED en presencia de una solución de CUR] a una concentración de 25 µM induce daño en la pared celular bacteriana, lo que reduce visiblemente su viabilidad. Estos hallazgos sugieren que la TDF-CUR podría ser una estrategia eficaz en el manejo de infecciones causadas por *S. aureus*, especialmente en cepas de relevancia clínica y con presencia de resistencias, ofreciendo una alternativa terapéutica complementaria que no dependa exclusivamente del uso de fármacos (39).

Tabla 5. Estudios de la TFD usando el fotosensibilizador CUR

Autor/Año	Tipo de estudio	Bacteria	Fotosensibilizador/Dosis	Técnica/Dosis de luz	Reducción de registros
Jiang *et al.*, 2014 (38)	*In vitro*	SASM	CUR / (0, 0,5, 1, 1,5, 2 y 2,5 µM)	Diodo emisor de luz (LED) azul / 470 nm	*S. aureus* (1,301 log_{10} UFC/ml)
Teixeira *et al.*, 2020 (34)	*In vitro*	SARM SASM	CUR/(20, 40 u 80 µM)	Diodo emisor de luz (LED) / 455 nm	SASM a 20 y 40 µM (1 log_{10} UFC/ml), y a 80 µM (3 log_{10} UFC/ml) SARM, a 20 µM (1 log_{10} UFC/ml) y a 40 y 80 µM (2 log_{10} UFC/ml)
Ribeiro *et al.*, 2022 (36)	*In vitro*	SARM	CUR/(80 µg)	Diodo emisor de luz (LED)/450 nm	SARM (2,23 log_{10} UFC/ml)
Imaizumi *et al.*, 2023 (39)	*In vitro*	SASM	CUR/(0,25, 2,5 y 25 µM)	Diodo emisor de luz (LED)	Sin registro

Fuente: elaboración propia.

Terapia fotodinámica con hipocretina (TFD-HPC)

La hipocretina (HPC) es un pigmento natural perteneciente a la familia de las perilenoquinonas, que se extraen de los hongos medicinales *Hyprocrella bambusae* y *Shiraia bambusae*, ampliamente estudiados por sus propiedades anticancerígenas y antivirales activadas por la luz. Se presenta en dos variantes estructuralmente similares, HPCa y HPCb, cuya diferencia radica en la presencia de un grupo hidroxilo. Ambos compuestos presentan múltiples ventajas entre ellas la fotoestabilidad, la absorción en la región visible del espectro electromagnético con una máxima descrita en 460 nm, una baja toxicidad en los humanos y baja actividad en ausencia de luz y un proceso de síntesis, y purificación más sencillo (40).

Hasta la fecha, solo un estudio realizado por Li *et al.* (33) ha evaluado la aplicación de TFD-HPC en cepas de *S. aureus* aisladas de alimentos. En esta investigación, la HPC se utilizó en combinación con CUR, evidenciando una actividad antimicrobiana mediante la alteración de la integridad de la envoltura celular y la desregulación de los mecanismos antioxidantes microbianos, lo que resultó en una reducción aproximada de 2,0 ± 0,4 log_{10} de la población microbiana. Se determinó que la irradiación con 1 J/cm^2 de luz azul, en presencia de al menos 100 nm de HPC, fue suficiente para lograr una disminución bacteriana, mientras que para alcanzar un efecto similar con CUR se requirió una concentración mínima de 10 µM (40).

Estos hallazgos indican que la HPC induce a reacciones fotodinámicas de tipo I y de tipo II, mientras que la CUR se asocia exclusivamente con la producción de especies reactivas de oxígeno de tipo I, lo que sugiere una preferencia fotodinámica específica para cada fotosensibilizador. Este estudio respalda el potencial de la inactivación

fotodinámica basada en fotones duales como un enfoque innovador y prometedor para el control de patógenos en la industria alimentaria (40).

Terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico (ALA)

El ácido 5-aminolevulínico (ALA) es un profármaco que al ser metabolizado en las células diana, se convierte en el fotosensibilizador natural protoporfirina IX (PpIX). Este compuesto presenta diversas características favorables. En primer lugar, es un intermediario natural en la biosíntesis del hemo y se elimina rápidamente de las células diana. Al actuar como precursor de PpIX, el ALA es capaz de atravesar la matriz extracelular y acumularse en las células objetivo, debido a su reducido tamaño molecular. Por otro lado, su efecto fotodinámico se limita a lesiones superficiales (1-2 mm), debido a la baja penetración de la fuente lumínica (41,42).

Estas características permiten reducir el tiempo de evitación de la luz, minimizar el daño tisular y optimizar la eficacia de la TDF, favoreciendo su seguridad y aplicación clínica. El ALA actúa por medio de las vías metabólicas bacterianas y su efecto antimicrobiano se debe al daño inducido en el ADN o en la membrana celular. Su uso representa una alternativa para tratar infecciones por SARM; sin embargo, es necesario profundizar en el estudio de sus mecanismos de acción y absorción, ya que la efectividad de la TFD con protoporfirina varía dependiendo de la cepa bacteriana, pues las bacterias que carecen de la enzima superóxido dismutasa (Sod) son menos sensibles al estrés oxidativo (41,42).

En la tabla 6 se muestran ejemplos de la aplicación de esta terapia. Un estudio realizado por Morimoto *et al.* (42) demostró que el ALA ejerce efectos fotodinámicos sobre SARM en modelos *in vitro* e *in vivo*. Para la experimentación, se emplearon ratones machos C57BL de ocho a diez semanas de edad, en los que se indujeron heridas ulcerosas y se inocularon con SARM (10 UFC/cm^2). Posteriormente a la emisión de luz de longitud de onda de 410 nm, se evidenció una reducción de 5 $\log_{10}$ UFC/ml en ensayos *in vitro*, mientras que en modelos *in vivo* la disminución fue de solo 2 $\log_{10}$ UFC/ml (42).

Esta diferencia podría atribuirse a una menor concentración de ALA en la superficie de la úlcera tras su administración sistémica, en comparación con la empleada en los estudios *in vitro*. Estos hallazgos apuntan a que la TFD-ALA podría constituir una estrategia terapéutica prometedora para el tratamiento de infecciones por SARM. No obstante, se requieren estudios adicionales para evaluar su impacto en el sistema inmunitario y su influencia sobre la microbiota cutánea tras la eliminación de SARM en la comunidad bacteriana (42).

Por otra parte, en 2015, en la Universidad de Fudan, se recolectaron hisopos del meato medio de pacientes con rinosinusitis crónica durante cirugías endoscópicas. Las muestras fueron procesadas en laboratorio para identificar cepas de SASM y SARM. La aplicación de la terapia resultó en un efecto bactericida significativo sobre las biopelículas de *S. aureus*, eliminando más del 99 % de las bacterias presentes. Los hallazgos indican que la TFD-ALA podría restaurar la sensibilidad a los antibióticos de manera dependiente de la cepa, lo que indica su posible uso en combinación secuencial con antibióticos en el tratamiento de ciertas infecciones. Debido al tamaño reducido de la muestra experimental, se requieren estudios adicionales con poblaciones bacterianas más amplias para confirmar estos resultados (41).

Tabla 6. Estudios de la TFD usando el fotosensibilizador ALA

Autor/Año	Tipo de estudio	Bacteria	Fotosensibilizador/ Dosis	Técnica/Dosis de luz	Reducción de registros
Morimoto *et al.*, 2014 (42)	*In vivo* *In vitro*	SARM	ALA/(0, 0,5, 5 o 25 mg/ml)	Diodo emisor de luz (LED)/410 nm	SARM in vivo (2 log_{10} UFC/ml) SARM in vitro (5 log_{10} UFC/ml)
Zhang *et al.*, 2017 (41)	*In vitro*	SARM SASM	ALA/(0,1, 1, 10 mM)	Diodo emisor de luz (LED)/633 nm	SARM (2,71 ± 0,27 log_{10} UFC/ml) SASM (2,56 ± 0,22 log_{10} UFC/ml)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La presente investigación destaca la relevancia de *S. aureus* como un patógeno de alto impacto en la salud pública, debido a su capacidad para desarrollar resistencia a los antibióticos convencionales. En particular, la aparición de cepas resistentes a múltiples clases de antibióticos como SARM, representa un desafío significativo para el tratamiento de infecciones, lo que hace imprescindible la exploración de nuevas estrategias terapéuticas (43,44).

En este contexto, la TFD surge como una alternativa prometedora. Esta técnica emplea fotosensibilizadores que, al ser activados por luz de una longitud de onda específica, generan especies reactivas de oxígeno capaces de destruir selectivamente las bacterias, incluidas las resistentes a antibióticos, sin afectar las células sanas. Su mecanismo de acción multifacético reduce el riesgo de generar nuevas resistencias (45).

La TFD no solo elimina microorganismos, sino que degrada factores de virulencia como toxinas y enzimas responsables del daño tisular, lo que la convierte en una estrategia terapéutica integral con un bajo riesgo de efectos secundarios (46). Diversos estudios han demostrado su eficacia contra *S. aureus*, en cepas SASM y en SARM incluso en biopelículas, estructuras altamente tolerantes a los tratamientos convencionales (47). No obstante, la optimización de la penetración del fotosensibilizador y la estandarización de protocolos son aspectos clave para su aplicación clínica efectiva (45,48).

Un factor determinante en la eficacia de la TFD es la selección del fotosensibilizador adecuado. Dentro de los más utilizados se encuentran colorantes fenotiazínicos como el azul de metileno y el verde de malaquita, porfirinas como la protoporfirina IX y derivados de ftalocianinas (49). Estos compuestos, al ser activados por luz de longitudes de onda específicas, generan especies reactivas de oxígeno que inducen daño en membranas celulares, proteínas y ácidos nucleicos, provocando la muerte bacteriana. La elección del fotosensibilizador depende de factores como su solubilidad, afinidad por estructuras bacterianas y la longitud de onda de activación (46).

Se han desarrollado formulaciones avanzadas para mejorar la eficacia de la TFD contra *S. aureus*, dentro de las que destacan las terapias combinadas con nanopartículas funcionalizadas con fotosensibilizadores que optimizan la estabilidad y la penetración en biopelículas y que pueden conjugarse con anticuerpos específicos contra el patógeno, lo que incrementa la selectividad del tratamiento y minimiza el daño a las células del huésped. En razón a su potencial terapéutico y su capacidad para superar limitaciones como la baja especificidad y la rápida degradación de los fotosensibilizadores en entornos biológicos, el estudio detallado de estas estrategias combinadas debe abordarse en una investigación independiente (45,50).

Adicionalmente, la escasez de estudios *in vivo* representa una barrera para su implementación clínica. Aunque algunas investigaciones han ofrecido resultados prometedores en modelos animales, se requiere un mayor número de estudios para establecer protocolos clínicos estandarizados. Por ejemplo, el uso de ALA en un modelo murino mostró acumulación de protoporfirina IX en *S. aureus*, lo que redujo la carga bacteriana y aceleró la

cicatrización de úlceras. No obstante, estos hallazgos necesitan validación adicional en estudios más amplios (41,42).

Asimismo, la heterogeneidad en los protocolos de TFD, incluyendo variaciones en los fotosensibilizadores, dosis de luz y condiciones experimentales, dificulta la comparación de resultados y la estandarización de la terapia para su aplicación en la práctica clínica. Por ello, es esencial desarrollar más investigaciones *in vivo* que reflejen con mayor precisión las infecciones humanas y permitan la consolidación de la TFD como una alternativa terapéutica viable contra *S. aureus* resistente a antibióticos (45).

Conclusiones

El análisis de los estudios sobre la TFD en el tratamiento de SASM y SARM recalca la eficacia de TBO y ALA como los fotosensibilizadores más prometedores. Su capacidad para generar especies reactivas de oxígeno tras la activación con luz roja induce un daño irreversible en membranas celulares, proteínas y ácidos nucleicos, facilitando la eliminación del patógeno. Su eficacia en la erradicación de biopelículas, una de las principales barreras en el tratamiento de infecciones persistentes, refuerza su potencial terapéutico. La buena solubilidad en medios biológicos y el bajo riesgo de toxicidad en células humanas los posicionan como alternativas viables para el manejo de infecciones causadas por cepas resistentes a los antibióticos convencionales.

La CUR ha probado potencial terapéutico como fotosensibilizador en diversas cepas bacterianas. Su origen natural y sus propiedades antimicrobianas la convierten en una opción atractiva, aunque su aplicación en el tratamiento de infecciones por SARM requiere investigaciones adicionales. Es fundamental evaluar su efecto en cepas control y salvajes para determinar sinergias con otros fotosensibilizadores, y para identificar posibles efectos secundarios o toxicidad en modelos *in vivo*. Estos estudios permitirán optimizar su uso y garantizar su seguridad antes de su implementación clínica.

A pesar de los avances en la investigación de la TFD aplicada a infecciones por SARM, su empleo en la práctica clínica requiere una mayor optimización de parámetros clave, como la concentración del fotosensibilizador, la dosis de luz y las condiciones específicas del tratamiento. Hasta el momento, los ensayos clínicos han empleado protocolos relativamente simples, por lo que el desarrollo de terapias más avanzadas demandará una investigación interdisciplinaria más profunda. Dentro de los principales desafíos para su aplicación clínica se encuentran la estandarización de los parámetros terapéuticos, la disponibilidad de los fotosensibilizadores y los costos asociados al tratamiento. La integración de la TFD a la práctica médica dependerá de un esfuerzo conjunto entre investigadores, la industria farmacéutica y los profesionales de la salud, con el objetivo de consolidarla como una herramienta efectiva en la lucha contra infecciones bacterianas resistentes.

Conflicto de intereses: Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

(1) 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

(2) Algammal AM, Hetta HF, Elkelish A, Alkhalifah D, Hozzein W, Batiha G, *et al*. Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA): One health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. Infect. Drug Resist. 2020;13:1-11. https://doi.org/10.2147/IDR.S272733

(3) Shoaib M, Aqib AI, Muzammil I, Majeed N, Bhutta ZA, Kulyar MF, *et al*. MRSA compendium of epidemiology, transmission, pathophysiology, treatment, and prevention within one health framework. Front Microbiol. 2023 ene. 10;13:1067284. https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1067284

(4) Jaradat ZW, Ababneh QO, Sha'aban ST, Alkofahi AA, Assaleh D, Al Shara A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus and public fomites: a review. Pathog Glob Health. 2020;114(8):426–450. doi:10.1080/20477724.2020.1824112

(5) Benvenga V, Cuénod A, Purushothaman S, Dasen G, Weisser M, Bassetti S, *et al*. Historic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: expanding current knowledge using molecular epidemiological characterization of a Swiss legacy collection. Genome Med. 2024;16(1):1-17. https://doi.org/10.1186/s13073-024-01292-w

(6) Bouali N, Haddaji N, Hamadou WS, Ghorbel M, Bechambi O, Mahdhi A, *et al*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, transmission and new alternative therapies: A narrative review. Iran J. Public Health. 2023;52(8):1555-1564. https://doi.org/10.18502/ijph.v52i8.13395

(7) Jaradat ZW, Khwaileh M, Al Mousa W, Ababneh QO, Al Nabulsi A. Occurrence, distribution and pattern analysis of methicillin resistant (MRSA) and methicillin sensitive (MSSA*) Staphylococcus aureus* on fomites in public facilities. Pathog Glob Health. 2021;115(6):377–91. doi:10.1080/20477724.2021.1906563

(8) Zhong J, Wei M, Yang C, Yin Y, Bai Y, Li R, *et al*. Molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and clinical characteristics of different sites of infection. Infect. Drug Resist. 2023;16:1485-1497. https://doi.org/10.2147/IDR.S401998

(9) Alsolami A, ALGhasab NS, Alharbi MSM, Bashir AI, Saleem M, Syed-Khaja AS, *et al*. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Age-specificity and potential zoonotic–zooanthroponotic transmission dynamics. Diagn. 2023;13(12):1-16. https://doi.org/10.3390/diagnostics13122089

(10) Linz MS, Mattappallil A, Finkel D, Parker D. Clinical impact of *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. Antibiotics. 2023;12(3):1-27. https://doi.org/10.3390/antibiotics12030557

(11) Chand U, Priyambada P, Kushawaha PK. *Staphylococcus aureus* vaccine strategy: Promise and challenges. Microbiol. Res. 2023;271:1-10. https://doi.org/10.1016/j.micres.2023.127362

(12) Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. Virulence. 2021 dic.;12(1):547-569. https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1878688

(13) Cabrejos-Hirashima L, Vives-Kufoy C, Inga-Salazar J, Astocondor L, Hinostroza N, García C. Frequency of community-acquired methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital in Peru. Rev. Peru Med. Exp. Salud Publica. 2021;38(2):313-317. https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.6867

(14) Pérez C, Zúñiga T, Palavecino CE. Photodynamic therapy for treatment of *Staphylococcus aureus* infections. Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2021;34:1-10. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102285

(15) Aroso RT, Schaberle FA, Arnaut LG, Pereira MM. Photodynamic disinfection and its role in controlling infectious diseases. Photochem. Photobiol. Sci. 2021 oct. 27;20(11):1497-1545. https://doi.org/10.1007/s43630-021-00102-1

(16) Niculescu AG, Grumezescu AM. Photodynamic therapy—an up-to-date review. Appl. Sci. 2021;11(8):1-18. https://doi.org/10.3390/app11083626

(17) Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular characterization, evolution, and epidemiology. Clin Microbiol Rev. 2018 sept. 12;31(4):e00020-18. https://doi.org/: 10.1128/CMR.00020-18

(18) Domka W, Bartusik-Aebisher D, Mytych W, Myśliwiec A, Dynarowicz K, Cieślar, G, *et al*. Photodynamic therapy for eye, ear, laryngeal area, and nasal and oral cavity diseases: A review. Cancers. 2024;16(3):1-32. https://doi.org/10.3390/cancers16030645

(19) Dharmaratne P, Sapugahawatte DN, Wang B, Chan CL, Lau KM, Lau C, *et al*. Contemporary approaches and future perspectives of antibacterial photodynamic therapy (aPDT) against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): A systematic review. Eur. J. Med. Chem. 2020;200:1-27. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112341

(20) Warrier A, Mazumder N, Prabhu S, Satyamoorthy K, Murali TS. Photodynamic therapy to control microbial biofilms. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2021;33. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102090

(21) Songca SP, Adjei Y. Applications of Antimicrobial Photodynamic Therapy against Bacterial Biofilms. Int J Mol Sci. 2022 mzo. 16;23(6):3209. https://doi.org/10.3390/ijms23063209

(22) Aebisher D, Czech S, Dynarowicz K, Misiołek M, Komosińska-Vassev K, Kawczyk-Krupka A, *et al*. Photodynamic therapy: Past, current, and future. Int J Mol Sci. 2024 oct. 21;25(20):11325. https://doi.org/10.3390/ijms252011325

(23) Ribeiro M, Gomes IB, Saavedra MJ, Simões M. Photodynamic therapy and combinatory treatments for the control of biofilm-associated infections. Lett Appl Microbiol. 2022 sept.;75(3):548-564. 10.1111/lam.13762

(24) Dharmaratne P, Yu L, Wong RC, Chan BC, Lau KM, Wang B, *et al*. A novel dicationic boron dipyrromethene-based photosensitizer for antimicrobial photodynamic therapy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Curr Med Chem. 2021;28(21):4283-4294. https://doi.org/10.2174/0929867328666201208095105

(25) Mahmoudi H, Pourhajibagher M, Alikhani MY, Bahador A. The effect of antimicrobial photodynamic therapy on the expression of biofilm associated genes in Staphylococcus aureus strains isolated from wound infections in burn patients. Photodyn. Ther. 2019;25:406-413. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.028

(26) He Y, Pang J, Yang Z, Zheng M, Yu Y, Liu Z, *et al*. Toluidine blue O-induced photoinactivation inhibit the biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2022 sept.;39:102902. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102902

(27) Yu Y, Zhao Y, He Y, Pang J, Yang Z, Zheng M, *et al*. Inhibition of efflux pump encoding genes and biofilm formation by sub-lethal photodynamic therapy in methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus aureus*. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2022;39:1-8. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102900

(28) Pérez-Laguna V, García-Luque I, Ballesta S, Pérez-Artiaga L, Lampaya-Pérez V, Samper S. Antimicrobial photodynamic activity of Rose Bengal, alone or in combination with Gentamicin, against planktonic and biofilm *Staphylococcus aureus*. Photodyn. Ther. 2018;21:211-216. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.012

(29) Pérez-Laguna V, Pérez-Artiaga L, Lampaya-Pérez V, García-Luque I, Ballesta S, Nonell S, Paz-Cristóbal MP, *et al*. Bactericidal effect of photodynamic therapy, alone or in combination with mupirocin or linezolid, on *Staphylococcus aureus*. Front. Microbiol. 2017 may. 31;8:1002. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01002

(30) Halili F, Arboleda A, Durkee H, Taneja M, Miller D, Alawa KA, *et al*. Rose Bengal- and riboflavin-mediated photodynamic therapy to inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis isolates. Am. J. Ophthalmol. 2016 jun.;166:194-202. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.014

(31) Caires CSA, Lima AR, Lima THN, Silva CM, Araujo LO, Aguilera LF, *et al*. Photodynamic inactivation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by using Giemsa dye as a photosensitizer. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2025 feb.;45:1-7. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103952

(32) Wong TW, Wu EC, Ko WC, Lee CC, Hor LI, Huang IH. Photodynamic inactivation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by indocyanine green and near infrared light. Dermatol. Sin. 2018;36(1):8-15. https://doi.org/10.1016/j.dsi.2017.08.003

(33) Li X, Huang W, Zheng X, Chang S, Liu C, Cheng Q, *et al*. Synergistic in vitro effects of indocyanine green and ethylenediamine tetraacetate-mediated antimicrobial photodynamic therapy combined with antibiotics for resistant bacterial biofilms in diabetic foot infection. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2019 mzo.;25:300-308. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.01.010

(34) Teixeira CG. de S, Sanitá PV, Ribeiro APD, Dias LM, Jorge JH, Pavarina AC. Antimicrobial photodynamic therapy effectiveness against susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2020;30:1-9. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101760

(35) Dias LD, Blanco KC, Mfouo-Tynga IS, Inada NM, Bagnato VS. Curcumin as a photosensitizer: From molecular structure to recent advances in antimicrobial photodynamic therapy. J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev. 2020;45:1-35. https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2020.100384

(36) Ribeiro I. de P, Pinto JG, Souza B MN, Miñán AG, Ferreira-Strixino J. Antimicrobial photodynamic therapy with curcumin on methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilm. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2022;37:1-8. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102729

(37) Melo NJ de, Tovar JSD, Dovigo LN, Dias LD, Bagnato V S, Inada NM. Natural versus synthetic curcuminoids as photosensitizers: Photobleaching and antimicrobial photodynamic therapy evaluation. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2023;42:1-7. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103495

(38) Jiang Y, Leung AW, Hua H, Rao X, Xu C. Photodynamic action of LED-activated curcumin against staphylococcus aureus involving intracellular ROS increase and membrane damage. Int. J. Photoenergy. 2014;1-8. https://doi.org/10.1155/2014/637601

(39) Imaizumi U, Inaba K, Kurahashi A, Kuroda H, Sanuki T, Yoshida A, *et al*. Effectiveness of curcumin-based antimicrobial photodynamic therapy against *Staphylococcus aureus*. J Oral Sci. 2023;65(4):270-274. https://doi.org/10.2334/josnusd.23-0183

(40) Li Y, Xu Y, Liao Q, Xie M, Tao H, Wang HL. Synergistic effect of hypocrellin B and curcumin on photodynamic inactivation of *Staphylococcus aureus*. Microb. Biotechnol. 2021;14(2):692-707. https://doi.org/10.1111/1751-7915.13734

(41) Zhang QZ, Zhao KQ, Wu Y, Li XH, Yang C, Guo LM, *et al*. 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy and its straindependent combined effect with antibiotics on *Staphylococcus aureus* biofilm. PLoS One. 2017;12(3):1-12. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174627

(42) Morimoto K, Ozawa T, Awazu K, Ito N, Honda N, Matsumoto S, *et al*. Photodynamic therapy using systemic administration of 5-aminolevulinic acid and a 410-nm wavelength light-emitting diode for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected ulcers in mice. PLoS One. 2014:9(8):e105173. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0105173

(43) Snell SB, Gill AL, Haidaris CG, Foster TH, Baran TM, Gill SR. *Staphylococcus aureus* tolerance and genomic response to photodynamic inactivation. MSphere. 2021;6:1-20. https://doi.org/10.1128/mSphere.00762-20

(44) Willis JA, Cheburkanov V, Chen S, Soares JM, Kassab G, Blanco KC, *et al*. Breaking down antibiotic resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Combining antimicrobial photodynamic and antibiotic treatments. PNAS. 2022;119(36):e2208378119. https://doi.org/10.1073/pnas.2208378119

(45) Feng Y, Coradi-Tonon C, Ashraf S, Hasan T. Photodynamic and antibiotic therapy in combination against bacterial infections: efficacy, determinants, mechanisms, and future perspectives. Adv. Drug Deliv. Rev. 2021 oct.;177:1-12. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113941

(46) Polat E, Kang K. Natural photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy. Biomedicines. 2021;9(6):1-30. https://doi.org/10.3390/biomedicines9060584

(47) Graf AC, Leonard A, Schäuble M, Rieckmann LM, Hoyer J, Maass S, *et al*. Virulence factors produced by *Staphylococcus aureus* biofilms have a moonlighting function contributing to biofilm integrity. Mol Cell Proteomics. 2019;18(6):1036-1053. https://doi.org/10.1074/mcp.RA118.001120

(48) Yan E, Kwek G, Qing NS, Lingesh S, Xing B. Antimicrobial Photodynamic Therapy for the Remote Eradication of Bacteria. Chempluschem. 2023 Mar;88(3):e202300009.10.1002/cplu.202300009. PMID: 36853914.

(49) Braz M, Salvador D, Gomes ATPC, Mesquita MQ, Faustino MAF, Neves MGPMS, *et al*. Photodynamic inactivation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus on skin using a porphyrinic formulation. Photodiagn. Photodyn. Ther. 2020 jun.;30:101754. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101754

(50) Li Y, Sun G, Xie J, Xiao S, Lin C. Antimicrobial photodynamic therapy against oral biofilm: influencing factors, mechanisms, and combined actions with other strategies. Front. Microbiol. 2023;14:1-26. https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1192955