

FOTOMEDICINA Y UNA SALUD

Luz azul contra la resistencia antimicrobiana

María del Carmen Araque

Romina Ruiz Arellano



FOTOMEDICINA Y UNA SALUD

LUZ AZUL CONTRA LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

María del Carmen Araque, MD, PhD
Romina Ruiz Arellano, MSc

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

• Rector

Mario Bonucci Rossini

• Vicerrectora Académica

Patricia Rosenzweig Levy

• Vicerrector Administrativo

Manuel Aranguren Rincón

• Secretario encargado

Manuel Morocoima

CONSEJO DE DESARROLLO CIENTÍFICO, HUMANÍSTICO TECNOLÓGICO Y DE LAS ARTES (CDCHTA –ULA)

• Coordinador General

Alejandro Gutiérrez S.

• Asesora Académica

Mariela Ramírez

• Diagramación y portada

Eucary Rosalba Fernández Camacho

FOTOMEDICINA Y UNA SALUD: LUZ AZUL CONTRA LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Primera edición, 2026

© Universidad de Los Andes

© CDCHTA

© María del Carmen Araque, Romina Ruiz Arellano

Hecho el depósito de ley

Depósito legal **ME2026000109**

ISBN **978-980-11-2270-8**

El presente documento se distribuye **en esta edición** bajo una Licencia **Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional**. La evaluación y arbitraje fue realizado de manera anónima y gratuita con la finalidad de contribuir con el libre acceso a la producción intelectual de la Universidad de Los Andes (Mérida–Venezuela) a través de su **Repositorio Institucional SaberULA (www.saber.ula.ve)**

Las publicaciones acreditadas por el CDCHTA-ULA son sometidas a un riguroso proceso de arbitraje por calificados expertos en el área. Este libro fue evaluado, siendo su código **PL-M-01-26-07** correspondiente al Programa de Publicaciones del CDCHTA-ULA (Mérida-Venezuela) del año 2026.

CDCHTA-ULA

Av. Tulio Febres Cordero

Edificio Administrativo. Piso 3

Mérida – 5101 – Venezuela



María Araque

 <https://orcid.org/0000-0001-6517-953X>



Romina Ruiz Arellano

 <https://orcid.org/0009-0005-0273-0837>



Araque, M. Ruiz, R (2026) Fotomedicina y Una Salud: Luz azul contra la resistencia antimicrobiana.
Mérida: CDCHTA-ULA.

*A las nuevas generaciones de profesionales de la salud,
quienes asumen el desafío de liderar la medicina en la era de
la resistencia antimicrobiana. Que estas páginas les inspiren
a buscar en la luz nuevas fronteras para la curación, bajo el
compromiso ineludible de preservar la salud humana, animal
y ambiental en una sola armonía: "una salud".*

ÍNDICE

Índice de tablas	09
Índice de figuras	10
Abreviaturas	11
Prólogo	16

CAPÍTULO	Introducción	21
I	Crisis de la resistencia antimicrobiana (RAM)	20
	Referencias	27

CAPÍTULO	Fundamentos físicos de la Luz Azul	29
II	Referencias	33

CAPÍTULO	Luz azul como agente antimicrobiano	35
III	III.1. Fotosensibilizadores endógenos	36
	Porfirinas	36
	Flavinas	37
	Pigmentos carotenoides y polienos	37
	III.2. Fotosensibilizadores exógenos	37
	Compuestos catiónicos	38
	Fotosensibilizadores de origen natural	38
	Estructuras de tetra-pirrol y nanotecnología	38
	III.3. Mecanismo de acción de la luz azul	40

Fundamentos fotofísicos y cinética de excitación	40
Vías de acción fotoquímica	41
Consecuencias biológicas	42
III. 4. Inactivación enzimática	43
Hipersensibilización al estrés oxidativo	43
Sinergia con el sistema inmunitario	44
III. 5. Efecto de la luz azul antimicrobiana en las fases de crecimiento bacteriano	44
III.6. Selectividad celular: Bacteria vs Célula humana	46
Factores biofísicos y estructurales	46
Defensa antioxidante y cromóforos endógenos	47
Evidencia experimental de la ventana terapéutica	47
Referencias	48

CAPÍTULO	Evidencia experimental de la eficacia antimicrobiana de la luz azul. Estudios <i>in vitro</i>	54
IV	Referencias	61

CAPÍTULO	Evidencia experimental de la eficacia antimicrobiana de la luz azul. Estudios preclínicos <i>in vivo</i>	64
V	IV.1. Toxicidad y seguridad	68
	Referencias	69

CAPÍTULO	Efecto sinérgico de la fototerapia con luz azul en la actividad de los antimicrobianos convencionales	71
VI	Referencias	77

CAPÍTULO	Aplicaciones clínicas de la luz azul en enfermedades infecciosas	80
VII	Referencias	84

CAPÍTULO	Descontaminación ambiental con luz azul	87
VIII	Referencias	92

CAPÍTULO	Regulación y normativa para el uso clínico de dispositivos de emisión de luz azul	94
IX	IX.1. Marcos regulatorios	96
	Administración de alimentos y medicamentos de EEUU	96
	Reglamento de dispositivos médicos en Europa	97
	Normas COVENIN en Venezuela	98
	IX.2. Estándares técnicos internacionales	99
	IX. 3. Desafíos regulatorios que enfrenta la incorporación de tecnologías de emisión de luz azul en la práctica medica	100
	Referencias	101

CAPÍTULO	Ventajas y limitaciones del uso de la luz azul como agente antimicrobiano	104
X	X.1. El desafío de la penetración tisular y nuevas soluciones tecnológicas	106
	X.2. Resistencia, tolerancia y variabilidad celular	107
	X.3. Eficacia en biopelículas y ambientes anaeróbicos	107
	X.4. Selectividad y la ventana terapéutica	108
	Referencias	108

CAPÍTULO	Perspectivas futuras, conclusiones y recomendaciones	110
XI	XI.1. Perspectivas futuras: Hacia una fotomedicina inteligente y traslacional	111
	Evidencia clínica de alto nivel y regulación	111
	Innovación en la entrega de luz	111

Entrega intersticial	112
Fototerapia "cerrada" e inteligencia artificial (IA)	112
Sinergia multimodal y prioridades globales	112
XI.2. Conclusiones	112
XI.3. Recomendaciones estratégicas	114
Glosario	116
Sobre las autoras	121

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla III.1. Fotosensibilizadores exógenos más utilizados con la luz azul para inactivación de patógenos	39
Tabla IV.2. Especies bacterianas en las que se ha demostrado la actividad antimicrobiana de la luz azul <i>in vitro</i> .	56
Tabla IV.3. Efecto de la luz azul antimicrobiana sobre bio-películas	58
Tabla IV.4. Actividad antimicrobiana de la luz azul sobre especies de hongos	59
Tabla V.5. Efecto antimicrobiano de la luz azul en estudios <i>in vivo</i>	65
Tabla VI.6. Sinergia entre luz azul y tratamientos con agentes antimicrobianos	74
Tabla VII.7. Aplicaciones clínicas de la terapia fotodinámica para el tratamiento de infecciones	82
Tabla VIII.8. Desinfección ambiental y de superficies con luz azul	90
Tabla IX.9. Estándares y regulaciones para dispositivos de luz azul con fines clínicos.	99
Tabla X.10. Luz azul vs antibióticos convencionales	105

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I.1. Bases genéticas y mecanismos de resistencia antimicrobiana. Fuente: elaboración propia (Google AI).	23
Figura II.2. Espectro electromagnético donde la fracción visible varía en longitud de onda de 380 a 780 nm. Al aumentar la longitud de onda, disminuye la frecuencia y la energía del fotón de la luz (Fuente: Ruiz-Arellano y Araque M., 2026) ¹ .	30
Figura II.3. Comparación de la profundidad a la que penetran en la piel las diferentes longitudes de onda de luz. Nótese la poca penetración de la luz azul, no sobrepasa las estructuras epidermis en condiciones normales (Fuente: Ruiz-Arellano y Araque M.) ¹	32
Figura III.4. Resumen gráfico de las vías de acción fotoquímica de la luz azul como agente antimicrobiano. [1] El estado triplete del cromóforo excitado colisiona con el O ₂ , lo que da lugar a la formación de oxígeno singlete, que causa daños en la célula, o [2] el cromóforo triplete transfiere directamente un electrón al O ₂ , lo que produce el anión superóxido y otras ROS (Fuente: Ruiz-Arellano y Araque M., 2026) ³⁵ .	40

ABREVIATURAS

AgNPs: Nanopartículas de plata

ALA: Ácido 5-aminolevulínico

ANSI: Instituto Nacional Estadounidense de Estándares

aPDT: Terapia Fotodinámica Antimicrobiana (por sus siglas en inglés)

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

CE: Comunidad Europea

CFR: Código de Regulaciones Federales (de EE. UU.)

CHX: Clorhexidina

CIM: Concentración Inhibitoria Mínima

COVENIN:	Comisión Venezolana de Normas Industriales
Ed.:	Edición
EE.UU.:	Estados Unidos
EN:	Norma Europea
ESKAPE:	Grupo de bacterias (<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , y <i>Enterobacter</i> spp.) con alta resistencia a los antibióticos.
FAD:	Flavín Adenín Dinucleótido
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos (de EE. UU.)
FMN:	Flavín Mononucleótido
GSPR:	Requisitos Generales de Seguridad y Funcionamiento (del MDR)
HCoV-229E:	Coronavirus humano 229E
HEV:	Luz Visible de Alta Energía (por sus siglas en inglés)

HIF1-α:	Factor Inducible por Hipoxia alfa 1
HINS:	Luz Visible de Alta Energía (por sus siglas en inglés)
HPV:	Virus del Papiloma Humano
IA:	Inteligencia Artificial
IEC:	Comisión Electrotécnica Internacional
IES:	Sociedad de Ingeniería en Iluminación
ISO:	Organización Internacional de Normalización
LED:	Diodo Emisor de Luz
MB:	Azul de Metileno
MDR:	Reglamento de Dispositivos Médicos (de la Unión Europea)
MES:	Bombas de Eflujo de Múltiples Drogas
MIC:	Concentración Inhibitoria Mínima (por sus siglas en inglés)

MMP-2:	Metaloproteinasa de Matriz 2
MRSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
MSSA:	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina
PBM:	Fotobiomodulación
PIB:	Producto Interno Bruto
PI3K:	Fosfoinositida 3-quinasa
RAM:	Resistencia Antimicrobiana
ROS:	Especies Reactivas de Oxígeno
SACS:	Servicio Autónomo de Contraloría Sanitaria (Venezuela)
SARS-CoV-2:	Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SD:	Desviación Estándar
SKAPE:	Acrónimo similar a ESKAPE para bacterias con resistencia a antibióticos.

SSD: Sulfadiazina de plata

TBO: Azul de Toluidina O

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

UE: Unión Europea

UFC: Unidades Formadoras de Colonias

UV: Ultravioleta

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

XDR: Resistencia extensiva a los antibióticos (por sus siglas en inglés)

PRÓLOGO

PRÓLOGO

Pocas amenazas contemporáneas resumen con tanta claridad la compleja interdependencia entre la salud humana, animal y ambiental como la resistencia a los antimicrobianos (RAM). Más que un desafío clínico o microbiológico aislado, la RAM representa hoy uno de los mayores retos sanitarios, científicos y sociales de nuestra era. Su avance silencioso pero sostenido compromete la eficacia terapéutica de algunos de los mayores logros de la medicina moderna y obliga a replantear nuestra relación con el mundo microbiano desde una perspectiva más amplia, integrada y profundamente ecológica.

Según la Organización Mundial de la Salud, la resistencia a los antimicrobianos figura entre las amenazas más críticas para la salud pública global. El uso indiscriminado y excesivo de antibióticos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios en medicina humana, veterinaria, agricultura y producción animal ha acelerado un proceso evolutivo natural mediante el cual los microorganismos desarrollan mecanismos cada vez más sofisticados de supervivencia. El resultado es una presión selectiva sostenida que favorece la emergencia y expansión de patógenos resistentes capaces de trascender fronteras geográficas, ecológicas y epidemiológicas.

La RAM no pertenece exclusivamente al ámbito hospitalario ni afecta únicamente a un grupo específico de microorganismos. Es un fenómeno biológico global que involucra bacterias, hongos, parásitos y virus, y cuya dinámica se expresa en hospitales, comunidades, ecosistemas naturales, cadenas alimentarias y reservorios animales. Bajo esta mirada, comprender y enfrentar la resistencia antimicrobiana exige necesariamente adoptar el paradigma de “Una Sola Salud”, donde la salud humana se reconoce inseparable de la salud animal y de la integridad ambiental.

Los ejemplos históricos y contemporáneos son elocuentes: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE), *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE), tuberculosis multirresistente, la resistencia a cloroquina por especies de *Plasmodium* y, más recientemente, la expansión global de *Candida auris*, reflejan una crisis microbiológica en permanente evolución. Más preocupante aún, la velocidad con la que emergen estos mecanismos de resistencia supera nuestra capacidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas eficaces.

Frente a este escenario, el concepto de era post-antibiótica ha dejado de ser una advertencia teórica para convertirse en una realidad tangible. Esto ha impulsado la búsqueda de estrategias innovadoras que vayan más allá del desarrollo convencional de nuevos antimicrobianos. Terapias basadas en bacteriófagos, inmunomodulación, combinaciones terapéuticas sinérgicas y aproximaciones físico-químicas emergen hoy como alternativas promisorias frente a patógenos cada vez más difíciles de controlar.

Es precisamente en este terreno de innovación donde la fotomedicina adquiere una relevancia extraordinaria.

La aplicación de la luz como herramienta terapéutica para el control microbiano representa una propuesta científicamente sólida, conceptualmente elegante y clínicamente prometedora. Sustentada en mecanismos biofísicos y moleculares ampliamente estudiados —que incluyen entre múltiples mecanismos, la activación de fotosensibilizadores endógenos y la generación de especies reactivas capaces de inducir daño microbiano selectivo. En este sentido, la fotoinactivación antimicrobiana abre una nueva frontera dentro del manejo de infecciones resistentes.

En *Fotomedicina y Una Salud. Luz Azul Contra la Resistencia antimicrobiana*, Araque y Ruiz- Arellano presentan una obra rigurosa, visionaria y profundamente necesaria. Los autores logran articular de manera magistral los fundamentos científicos de la fotomedicina con su potencial translacional

y clínico, guiando al lector desde los principios biofísicos y moleculares de la interacción luz-microorganismo hasta la evidencia experimental *in vitro*, *in vivo* y sus aplicaciones terapéuticas actuales.

Más allá de su indudable valor académico, este libro representa una invitación a pensar diferente. A imaginar nuevas respuestas frente a viejos problemas. A mirar más allá del antibiótico como única herramienta posible. Y, sobre todo, a comprender que el futuro del control de las enfermedades infecciosas dependerá cada vez más de nuestra capacidad para integrar disciplinas, tecnologías y perspectivas diversas bajo un mismo lenguaje científico.

Esta obra llega en un momento particularmente oportuno. Allí donde la resistencia antimicrobiana desafía los límites de la terapéutica convencional, la fotomedicina emerge no solo como alternativa, sino como posibilidad real de transformación. Por ello, este libro constituye una contribución pionera y de enorme valor para investigadores, microbiólogos, clínicos, infectólogos, epidemiólogos y profesionales interesados en el futuro de la medicina traslacional y la salud global.

Sin duda, estamos ante una obra llamada a convertirse en referencia obligada dentro del campo de la microbiología clínica y del control contemporáneo de enfermedades infecciosas.

Alberto E. Paniz Mondolfi, MD, PhD., FACE

Profesor Titular

Patobiología y Patología Experimental

Departamento de Patología y Medicina Molecular y Celular y Departamento de Microbiología

Icahn School of Medicine at Mount Sinai.

Director de Microbiología Molecular, Mount Sinai Hospital

Nueva York, NY, Estados Unidos



CRISIS DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA (RAM)

INTRODUCCIÓN

Desde su incorporación en la práctica médica, los antibióticos han representado un hito significativo al posibilitar el control de las enfermedades infecciosas y, en consecuencia, salvar millones de vidas. Sin embargo, en la actualidad, la resistencia antimicrobiana (RAM) constituye una amenaza creciente, con el potencial de alterar la manera en que tradicionalmente se ha abordado el tratamiento de estas enfermedades.

Históricamente, la RAM ha sido responsable de al menos un millón de muertes anuales desde 1990¹. Sin embargo, en un análisis reciente y exhaustivo, se ha estimado que en el 2021 ocurrieron 4,71 millones de muertes relacionadas con infecciones producidas por patógenos resistentes, de las cuales 1,14 millones de fallecimientos fueron directamente atribuibles a la RAM^{1,2}. Estas cifras evidencian una transición epidemiológica crítica; mientras que las muertes en niños menores de 5 años han disminuido en más del 50 % desde 1990, gracias a las mejoras en las coberturas de vacunación y saneamiento, la mortalidad en el adulto mayor ha aumentado en más del 80 % en el mismo periodo a causa de la RAM¹⁻³.

Las proyecciones para el futuro cercano son alarmantes y exigen una acción inmediata. Para el 2050, se pronostica que las muertes anuales atribuibles a la RAM ascenderán a 1,91 millones, mientras que las muertes asociadas a este fenómeno podrían alcanzar los 8,22 millones⁴. Este incremento estará impulsado fundamentalmente por el crecimiento y envejecimiento de la población global, estimándose que el 65,9 % de las muertes atribuibles a la RAM en 2050 ocurrirán en individuos de 70 años o más²⁻⁴. Por otra parte, desde una perspectiva geográfica, se espera que las regiones con las tasas

de mortalidad más elevadas para mediados de siglo serán el sur de Asia, América Latina y el Caribe³.

La carga en salud de la RAM es notablemente alta en los países de ingresos bajos y medios, donde los sistemas sanitarios se enfrentan a los mayores desafíos de infraestructura y acceso. Además del costo en vidas humanas, el impacto económico global es devastador^{5,6}. Se ha proyectado que la RAM podría causar una reducción del 3,8 % del Producto Interno Bruto (PIB) global anual⁷. De acuerdo a las proyecciones del Banco Mundial, en el 2050, la resistencia podría generar costos sanitarios adicionales de hasta 1 billón de dólares, lo que provocaría un descenso del 5 % en el PIB de los países de ingresos bajos debido a la caída en la productividad laboral y el aumento del gasto en salud⁸.

En este contexto, la RAM se define como la capacidad de la bacteria para sobrevivir a las concentraciones terapéuticas utilizadas de un agente antimicrobiano, cuantificándose mediante la determinación de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM)⁹. La RAM se clasifica en dos categorías básicas: intrínseca y extrínseca. La resistencia intrínseca surge de manera natural, constituyendo una propiedad inherente a la bacteria, y se distingue por ser específica a una determinada especie. Por el contrario, la resistencia extrínseca se atribuye a la adquisición e intercambio de un nuevo material genético y es ampliamente transferible¹⁰. Los mecanismos principales de RAM se señalan a continuación (Fig I.1)⁹⁻¹¹:

1. Neutralización del antibacteriano por enzimas, tales como aquellas que destruyen a los antibióticos de la familia de los betalactámicos por hidrólisis del anillo lactámico. Otras enzimas producen modificaciones de la estructura química del antibiótico mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación volviéndolo ineficaz, como por ejemplo las enzimas modificadoras de aminoglucósidos.
2. Alteración o modificación del sitio de unión del antibiótico, lo que resulta en una pérdida de la afinidad y acción del antimicrobiano.

3. Expulsión activa del antibiótico mediante un sistema de eflujo o bomba de expulsión, que reduce la concentración intracelular del fármaco.
4. Cambios en la permeabilidad de la membrana por modificación de las porinas, que impide o reduce el ingreso del fármaco.

En el 2024, la OMS actualizó el listado de bacterias prioritarias para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, en respuesta a las limitadas opciones terapéuticas y al impacto en la salud pública. La categorización de la lista se estructura en tres niveles según la urgencia: prioridad crítica, alta y media¹².

El grupo de prioridad crítica incluye bacterias multirresistentes que representan un grave riesgo en entornos hospitalarios, residencias de ancianos y para pacientes con dispositivos médicos invasivos. Estas bacterias exhiben una notable resistencia a cefalosporinas de tercera generación y carbapenemos. Frecuentemente, estos patógenos están involucrados en infecciones graves con desenlaces potencialmente fatales, como septicemias y neumonías¹²⁻¹³.

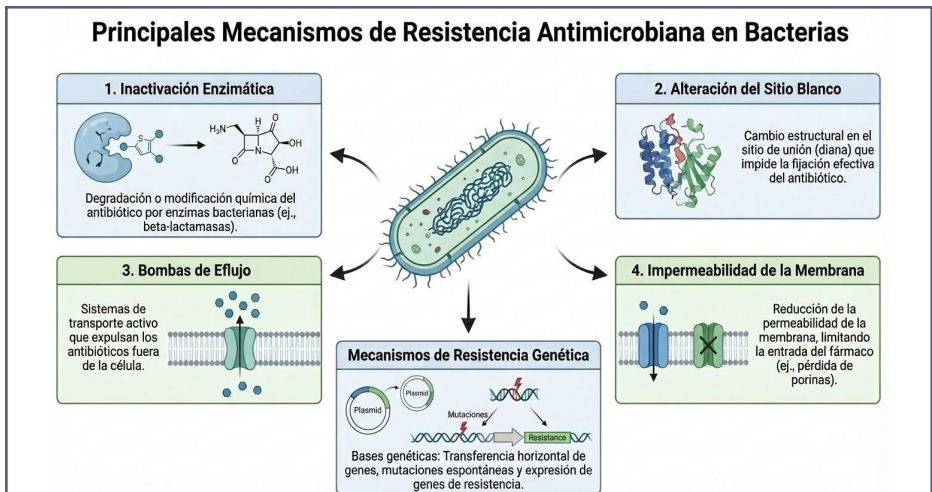


Figura I.1. Bases genéticas y mecanismos de resistencia antimicrobiana.

Fuente: elaboración propia (Google AI).

Prioridad N° 1: Crítica

- *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenemos.
- Enterobacterales resistentes a cefalosporinas de tercera generación.
- Enterobacterales resistentes a carbapenemos.

Las categorías de prioridad alta y media incluyen bacterias con una resistencia creciente, pero de menor urgencia³.

Prioridad N° 2: Alta

- *Salmonella* Typhi resistentes a fluoroquinolonas.
- *Shigella* spp. resistentes a fluoroquinolonas.
- *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina.
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemos.
- *Salmonella* no tifoidea resistente a fluoroquinolonas.
- *Neisseria gonorrhoeae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y/o fluoroquinolonas.
- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Prioridad N° 3: Media

- *Streptococcus* del grupo A resistente a macrólidos.
- *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos.
- *Haemophilus influenzae* resistente a ampicilina.
- *Streptococcus* del grupo B resistente a penicilina.

La comprensión moderna de la RAM exige un abordaje bajo el enfoque de "Una Salud" (One Health), el cual reconoce que la salud humana, la sanidad animal y el equilibrio de los ecosistemas ambientales están intrínsecamente vinculados⁵. Este enfoque es fundamental, ya que la RAM no reconoce fronteras biológicas ni geográficas; los genes de resistencia y las bacterias seleccionadas circulan constantemente entre estos tres dominios¹⁴.

El surgimiento y la diseminación de la RAM son el resultado de una presión selectiva multicausal. En el ámbito de la medicina humana, la prescripción indiscriminada y la automedicación son factores críticos^{5,14,15}. No obstante, se estima que entre el 70 % y el 80 % del consumo mundial de antibióticos ocurre en la cría de animales para el consumo humano, donde se utilizan no solo para tratar enfermedades, sino como promotores de crecimiento y profilaxis¹⁴. Esta práctica crea un vasto reservorio de bacterias resistentes que pueden llegar al ser humano a través del contacto directo, el consumo de alimentos contaminados o la liberación de residuos en el ambiente. Además, el componente ambiental actúa como un punto crítico para la evolución bacteriana. Las aguas residuales hospitalarias y urbanas, junto con los desechos de la industria farmacéutica y agrícola, descargan antibióticos y desinfectantes en suelos y afluentes¹⁴⁻¹⁶. En estos nichos ecológicos, la microbiota ambiental intercambia material genético con patógenos humanos mediante la transferencia horizontal de genes, acelerando la aparición de cepas multirresistentes^{5,14}.

La RAM constituye un modelo extraordinario de evolución biológica excepcional que representa una amenaza para la salud global. Sin embargo, es posible convertir esta amenaza en un desafío manejable mediante la colaboración activa de actores nacionales e internacionales en todos los niveles^{5,13}. Esto implica implementar acciones contundentes dirigidas a impulsar la investigación de nuevas alternativas terapéuticas contra microorganismos resistentes, reducir la prescripción inadecuada de antimicrobianos, aumentar la cobertura de inmunización y fortalecer la vigilancia de patógenos resistentes en campos como la medicina humana, veterinaria y el medioambiente^{3,12}.

En las últimas décadas, el campo de la microbiología ha experimentado avances significativos en la búsqueda de alternativas antimicrobianas que sustituyan el uso de antibióticos. Esta evolución ha dado lugar al surgimiento de nuevas opciones terapéuticas con un futuro prometedor, como la luz azul como agente fotoinactivador de microorganismos¹⁵⁻¹⁸. Esta alternativa no farmacológica se define como un tratamiento que aprovecha la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), in-

ducida por la luz y regulada por fotosensibilizadores, con acción en múltiples blancos intracelulares, que conllevan a la eliminación de células bacterianas, independientemente de su perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos convencionales¹⁸. Se trata de un proceso altamente selectivo, ya que la muerte celular está limitada a las áreas específicas donde se aplica la luz con una longitud de onda adecuada¹⁷⁻¹⁹.

Dado que algunos fotosensibilizadores se unen de manera rápida y selectiva a las células microbianas, y que los mecanismos mediante los cuales las ROS eliminan a los microorganismos son independientes de la presencia de dianas o blancos específicos, característica que los diferencian de los antibióticos, su eficacia antimicrobiana es una realidad^{19,21}.

En consideración de la gravedad de la crisis expuesta y al agotamiento del modelo antibiótico convencional, el presente texto tiene como objetivo primordial ofrecer una visión integral y rigurosa sobre el potencial de la luz azul como agente antimicrobiano de nueva generación. A lo largo de este volumen, se abordarán los fundamentos físicos y biofísicos que permiten la interacción selectiva de la luz con los microorganismos (Capítulo II), para luego profundizar en los mecanismos moleculares de fotoinactivación y el papel crítico de los fotosensibilizadores endógenos y exógenos (Capítulo III). Posteriormente, el texto integra la evidencia experimental más reciente, abarcando desde estudios *in vitro* hasta modelos preclínicos *in vivo* (Capítulos IV y V), estableciendo así las bases científicas para su traslación a la práctica clínica, la desinfección ambiental y a otros ámbitos (Capítulos VI, VII y VIII). En última instancia, este libro tiene como objetivo servir como una herramienta de referencia que demuestre cómo la fotomedicina puede integrarse de manera sinérgica, segura y sostenible en la estrategia global de "Una Salud" para enfrentar el desafío de la resistencia antimicrobiana (Capítulos IX – XI).

Referencias

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
2. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. (2024). Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *The Lancet*, 404(10459), 1199–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01867-1)
3. World Health Organization. (2025). Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) – Summary. Geneva: World Health Organization. <https://doi.org/10.2471/B09585>
4. George, N. A., Pan, D., Silva, L., Baggaley, R. F., Irizar, P., Divall, P., Al-Oraibi, A., Khan, D. P., Martin, C. A., Nazareth, J., Collins, I., Chew, S. L., Nellums, L. B., & Pareek, M. (2025). The prevalence and risk of mortality associated with antimicrobial resistance within nosocomial settings—a global systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 87, 103384. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103384>
5. Araque, M. (2018). Resistencia antimicrobiana. De la preocupación a la ocupación. Enfoque “Una Salud”. *Boletín de la Academia Nacional de Medicina*, 10, 119. <https://academianacional-demedicina.org/publicaciones/boletin-no-119-vol-10-noviembre-2018/>
6. Ferraz, M. P. (2024). Antimicrobial resistance: the impact from and on society according to one health approach. *Societies*, 14(9), 187. <https://doi.org/10.3390/soc14090187>
7. Gunarathna, S., Hwang, Y., & Lee, J.-S. (2025). Existing evidence from economic evaluations of antimicrobial resistance—A systematic literature review. *Antibiotics*, 14(11), 1072. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14111072>
8. World Bank. (2017). Drug-resistant infections: a threat to our economic future. Washington, D.C.: World Bank. <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>
9. Brauner, A., Fridman, O., Gefen, O., & Balaban, N. Q. (2016). Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. *Nature Reviews Microbiology*, 14, 320–330. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.34>
10. Galgano, M., Pellegrini, F., Catalano, E., Capozzi, L., Del Sambro, L., Sposato, A., Lucente, M. S., Vasinioti, V. I., Catella, C., Odigie, A. E., Tempesta, M., Pratelli, A., & Capozza, P. (2025). Acquired bacterial resistance to antibiotics and resistance genes: from past to future. *Antibiotics*, 14(3), 222. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14030222>
11. van Duijkeren, E., Schink, A., Roberts, M. C., Wang, Y., & Schwarz, S. (2018). Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *Microbiology Spectrum*, 6(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0019-2017>
12. World Health Organization (WHO). (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide R&D and strategies for AMR prevention

- and control. Geneva: World Health Organization.
13. Sati, H., Carrara, E., Savoldi, A., Hansen, P., Garlasco, J., Campagnaro, E., Boccia, S., Castillo-Polo, J. A., Magrini, E., García-Vello, P., Wool, E., Gigante, V., Duffy, E., Cassini, A., Huttner, B., Pardo, P. R., Naghavi, M., Mirzayev, F., Zignol, M., Cameron, A., & Tacconelli, E. (2025). The WHO bacterial priority pathogens list 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. *The Lancet Infectious Diseases*, 25(9), 1033–1043. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00118-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00118-5)
 14. Al-Khalaifah, H., Rahman, M. H., Al-Surrayai, T., Al-Dhumair, A., & Al-Hasan, M. (2025). A one-health perspective of antimicrobial resistance (amr): human, animals and environmental health. *Life*, 15(10), 1598. <https://doi.org/10.3390/life15101598>
 15. World Health Organization. (2024). Global research agenda for antimicrobial resistance in human health. Geneva: World Health Organization.
 16. Altevogt, B. M., Taylor, P., Akwar, H. T., Graham, D.W., Ogilvie L.A., Duffy, E., & Essack, S.Y. (2025). A one health framework for global and local stewardship across the antimicrobial life-cycle. *Communications Medicine*, 5, 414. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-01090-4>
 17. Keenum, I., Berendonk, T. U., Bonnedahl, J., Cytryn, E., Dagot, C., Karkman, A., Fatta-Kassinos, D., Hayes, A., Kirschner, A., Kreft, J.U., Manaia, C.M., Merlin, C., Rahman, N., Tipper, H., Vass, H., Zastepa, A., & EDAR7 Working Group. (2026). Towards one health action for addressing antimicrobial resistance in the age of polycrisis. *Nature Sustainability*, 9, 24–34. <https://doi.org/10.1038/s41893-025-01753-z>
 18. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291–297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>
 19. Polat, E., & Kang, K. (2021). Natural photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy. *Biomedicines*, 9 (6), 584. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060584>
 20. Gwynne, P.J., & Gallagher, M. P. (2018). Light as a Broad-Spectrum Antimicrobial. *Frontiers in Microbiology*, 9, 119. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00119>
 21. El Hindawi, G., Varela-Rangel, Y. Y., & Araque, M. (2023). Photoinactivation of extensively drug-resistant gram-negative bacteria from healthcare-associated infections in Venezuela. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 11(9), 3175–3182. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20232764>



FUNDAMENTOS FÍSICOS DE LA LUZ AZUL

FUNDAMENTOS FÍSICOS DE LA LUZ AZUL

La luz azul constituye una fracción específica del espectro de radiación electromagnética natural y artificial perceptible al ojo humano, reconocida como luz visible. Este espectro incluye longitudes de onda que abarcan desde los 380 hasta los 780 nm (Fig. II.1)¹. Específicamente, la luz azul se encuentra aproximadamente entre 380 y 475 nm y constituye la longitud de onda más corta del espectro visible^{2,3}.

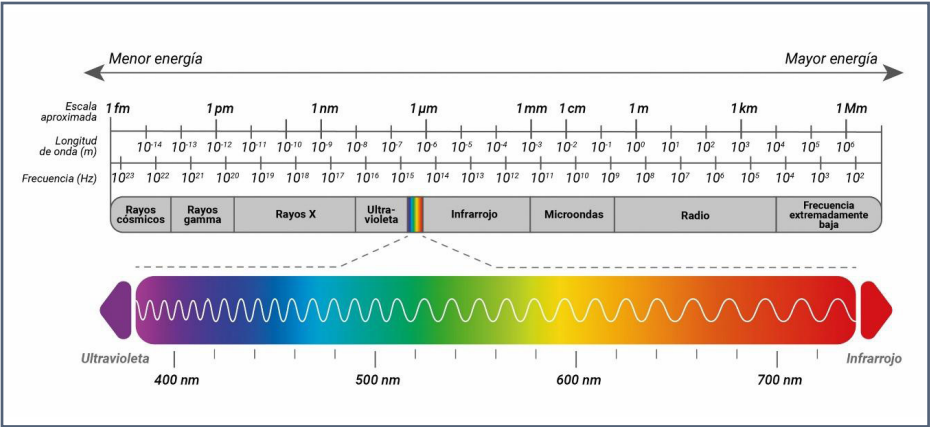


Figura II.2. Espectro electromagnético donde la fracción visible varía en longitud de onda de 380 a 780 nm. Al aumentar la longitud de onda, disminuye la frecuencia y la energía del fotón. (Fuente: Ruíz-Arellano y Araque M., 2026)¹.

Entre las propiedades ópticas de la luz azul, destaca su corta longitud de onda, que se caracteriza por tener una mayor cantidad de energía y una alta frecuencia, entre 600 a 670 THz, lo que técnicamente la clasifica como *Luz Visible de Alta Energía* (HEV, por sus siglas en inglés)⁴. Los diodos emisores de luz azul poseen intrínsecamente una alta eficiencia, un bajo voltaje de excitación y pueden alcanzar niveles elevados de iluminación⁵.

Si bien la luz azul es un componente intrínseco de la radiación solar, las aplicaciones antimicrobianas modernas dependen fundamentalmente de fuentes artificiales, principalmente de los diodos emisores de luz (LED, por sus siglas en inglés)⁶. A diferencia de las lámparas incandescentes o de vapor metálico, los LED son dispositivos semiconductores que ofrecen una alta eficiencia cuántica interna, durabilidad mecánica y una emisión de espectro estrecho que permite una entrega energética precisa sin la generación excesiva de calor asociada a otras fuentes²⁻⁶. En el ámbito clínico, esta especificidad espectral es crítica para garantizar que la energía entregada coincida exactamente con los picos de absorción de los cromóforos bacterianos⁷.

La eficacia del tratamiento antimicrobiano está estrictamente vinculada a la exposición radiante o dosis (E) entregada al tejido o cultivo. Desde una perspectiva física, la interacción se rige por la ley de reciprocidad, donde la energía total absorbida es el producto de la potencia aplicada por unidad de superficie (P) y el tiempo de exposición (t) ($E = P \times t$)⁸. No obstante, la investigación experimental sugiere que, en ciertos patógenos, el efecto de inactivación puede variar si se ajusta la intensidad de la fuente, lo que resalta la importancia de una estandarización rigurosa de los parámetros de irradiación para garantizar la reproducibilidad de los resultados terapéuticos⁹.

El incremento en el empleo de lámparas y dispositivos que emiten luz azul ha motivado a numerosos investigadores a describir la interacción de dicha luz con los tejidos biológicos. Los estudios indican que dicha interacción no solo depende de las características de la luz, sino también de las propiedades intrínsecas del tejido¹⁰. Los tejidos están constituidos por células y elementos de diversas dimensiones o tamaños, que pueden abarcan desde décimas de nanómetros hasta décimas de micrómetros, por lo cual pueden ser ópticamente no homogéneos en función del tipo de material biológico⁹⁻¹⁰. En este contexto, la interacción de la luz azul con los tejidos biológicos constituye un fenómeno complejo que depende tanto de las propiedades intrínsecas del fotón como de las características ópticas del medio circundante. Al penetrar en un tejido, los fotones experimentan procesos de dispersión y absorción determinados por los constituyentes moleculares (cromóforos) presentes^{5,8-10}.

Debido a su corta longitud de onda, la luz azul posee una profundidad de penetración tisular muy limitada. Por ejemplo, a 400 nm, la profundidad de penetración efectiva en la piel humana es de aproximadamente 90 μm , incrementándose gradualmente conforme aumenta la longitud de onda (Fig. II.2)¹⁻¹¹. Esta característica física define la aplicabilidad de la luz azul, siendo excepcionalmente eficaz para el tratamiento de infecciones superficiales y la descontaminación de superficies, pero requiere de dispositivos de entrega intersticial, como fibras ópticas, para alcanzar focos infecciosos profundos⁵⁻¹².

La optimización del rango terapéutico de la luz azul es un factor determinante en la eficacia de la fotoinactivación microbiana, ya que la respuesta biológica depende estrictamente de la coincidencia entre la longitud de onda emitida y los picos de absorción de los cromóforos presentes en el patógeno¹³. Aunque la banda azul es amplia, el rango antimicrobiano óptimo oscila entre 405 y 470 nm. Este intervalo está físicamente sintonizado con la Banda de Soret de las porfirinas (máxima absorción entre 400–420 nm) y los picos de absorción de las flavinas (cerca de los 460 nm) presentes en la célula bacteriana¹⁴. Esta coincidencia espectral garantiza que la energía lumínica sea aprovechada de manera selectiva por el patógeno, minimizando el impacto en las células del hospedador que poseen sistemas antioxidantes y densidades de cromóforos significativamente distintas¹⁰⁻¹⁵.

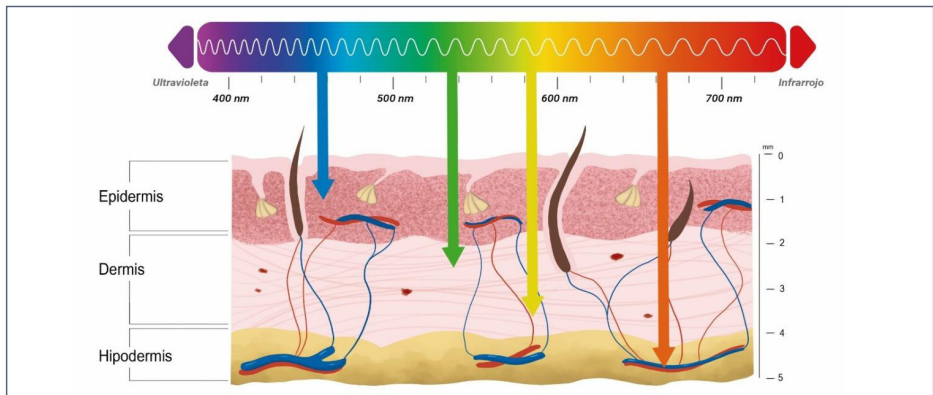


Figura III.3. Comparación de la profundidad a la que penetran en la piel las diferentes longitudes de onda de luz. Nótese la poca penetración de la luz azul, no sobrepasa las estructuras epidérmicas en condiciones normales (Fuente: Ruiz-Arellano y Araque M.)¹

La selección del rango terapéutico también implica un compromiso físico entre la capacidad de activación molecular y la óptica tisular. Los fotones de menor longitud de onda (380–420 nm) poseen una energía superior, pero, una capacidad de penetración muy limitada, restringiéndose a las capas más superficiales de la piel o a la descontaminación de superficies¹⁶. Por el contrario, el uso de longitudes de onda ligeramente superiores dentro del rango azul permite una penetración marginalmente mayor, lo cual es relevante en el diseño de dispositivos para infecciones menos superficiales^{14–16}.

Los principios de la fotofísica cuántica y la dosimetría analizados en este capítulo constituyen el prerrequisito indispensable para comprender cómo la energía lumínica se traduce en una respuesta biológica letal. Este fenómeno físico marca el punto de transición hacia una cascada bioquímica compleja, donde la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres desencadena un daño oxidativo irreversible y multiblanco en las membranas, proteínas y ácidos nucleicos de los microorganismos. Por consiguiente, en el siguiente capítulo se profundizará en los mecanismos moleculares de la fotoinactivación, el papel de los fotosensibilizadores endógenos y la vasta evidencia que posiciona a la luz azul como un agente antimicrobiano de alta eficacia frente a patógenos multirresistentes.

Referencias

1. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291-297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>
2. Zeiss. (2024). Blue Light and Vision [Internet]. News & Stories Zeiss. <https://www.zeiss.com/vision-care/en/newsroom/news/articles-and-stories/blue-light-affects-our-eyes.html>
3. Johnson, R., Koch, A., & Cena, C. (2023). Frequency of Light | Overview & Color Spectrum [Internet]. Study.com. <https://study.com/learn/lesson/frequency-light.html>
4. Wong, N. A., & Bahmani, H. (2022). A review of the current state of research on artificial blue light safety. *Heliyon*, 8(8), e10259. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10259>
5. Algorri, J. F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L., & López-Higuera, J. M.

- (2021). Light Technology for Efficient and Effective Photodynamic Therapy: A Critical Review. *Cancers*, 13(14), 3484. <https://doi.org/10.3390/cancers13143484>
6. Manikandan, M., Nirmal, D., Ajayan, J., Mohankumar, P., Prajoon, P., & Arivazhagan, L. (2019). A review of blue light emitting diodes for future solid-state lighting and visible light communication applications. *Superlattices and Microstructures*, 136, 106294. <https://doi.org/10.1016/j.spmi.2019.106294>
 7. Jusuf, S., & Dong, P. T. (2023). Chromophore-Targeting Precision Antimicrobial Phototherapy. *Cells*, 12(22), 2664. <https://doi.org/10.3390/cells12222664>
 8. Huang, S., Lin, S., Qin, H., Jiang, H., & Liu, M. (2023). The Parameters Affecting Antimicrobial Efficiency of Antimicrobial Blue Light Therapy: A Review and Prospect. *Biomedicines*, 11(4), 1197. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041197>
 9. Lena, A., Marino, M., & Manzano, M. (2024). An Overview of the Application of Blue Light-Emitting Diodes as a Non-Thermic Green Technology for Microbial Inactivation in the Food Sector. *Food Engineering Reviews*, 16, 59–84. <https://doi.org/10.1007/s12393-023-09355-1>
 10. Wang, C., Yu, Q., Li, M., Chen, H., Fan, H., Ma, Y., Zhang, Z., Wu, M. X., & Lu, M. (2025). Challenges and opportunities in next-generation LED therapeutic devices. *Light: Science & Applications*, 14(1), 319. <https://doi.org/10.1038/s41377-025-01990-z>
 11. Gwynne, P. J., & Gallagher, M. P. (2018). Light as a Broad-Spectrum Antimicrobial. *Frontiers in Microbiology*, 9, 119. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00119>
 12. Bravo, A. R., Fuentealba, F.A., González, I.A., & Palavecino, C.E. (2024). Use of Antimicrobial Photodynamic Therapy to Inactivate Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Scoping Review. *Pharmaceutics*, 16(5), 612. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050612>
 13. Acosta, R. B., Durantini, E. N., & Spesia, M. B. (2025). Photodynamic Inactivation Enhances Antibiotic Efficacy Without Affecting Drug Stability: Insights into Photosensitizer–Antibiotic Combination Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(23), 11267. <https://doi.org/10.3390/ijms262311267>
 14. Hyun, J.-E., & Lee, S.-Y. (2020). Antibacterial effect and mechanisms of action of 460–470 nm light-emitting diode. *Food Microbiology*, 91, 103542. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103542>
 15. Spesia, M. B., & Durantini, E. N. (2023). Photosensitizers combination approach to enhance photodynamic inactivation of planktonic and biofilm bacteria. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 22, 2433–2444. <https://doi.org/10.1007/s43630-023-00461-x>
 16. Jakubczyk-Słabicka, A., Kostrzewa, T., Barańska-Rybak, W., & Górska-Ponikowska, M. (2025). Skin and scalp under exposure to high-energy visible light: the current perspective. *Archives of Dermatological Research*, 317(1), 521. <https://doi.org/10.1007/s00403-025-04021-4>



LUZ AZUL COMO AGENTE ANTIMICROBIANO

LUZ AZUL COMO AGENTE ANTIMICROBIANO

La acción de la luz azul como agente antimicrobiano requiere de la presencia de oxígeno y de moléculas fotosensibles denominadas cromóforos. Estas moléculas fotoexcitadas pueden reaccionar consigo mismas o con otros reactivos circundantes, lo que da lugar a una variedad de respuestas fotoquímicas diferentes¹. Entre estas reacciones se incluyen desde la fotodisociación, mediante la cual las moléculas excitadas se degradan y descomponen tras la excitación, hasta los procesos fotorredox, en los que las moléculas circundantes se reducen u oxidan al entrar en contacto con otras fotoexcitadas¹⁻³.

III.1 Fotosensibilizadores endógenos

La capacidad de la luz azul para inactivar microorganismos sin la adición de agentes químicos externos depende de la presencia de los cromóforos intracelulares que actúan como fotosensibilizadores naturales⁴. Estos compuestos absorben fotones en el rango visible y, mediante procesos de transferencia de energía o electrones (Vías tipo I y II), generan especies reactivas de oxígeno (ROS) citotóxicas^{1,4,5}. A continuación, se ofrece una lista de los principales fotosensibilizadores endógenos:

Porfirinas

Estas moléculas intervienen en diversos procesos metabólicos, desde la actividad antioxidante hasta la respiración celular, ya que son precursores del hemo, que forman parte de moléculas biológicas como la hemoglobina, la catalasa y los citocromos. Son los mediadores principales de la fotoinactivación a 405 nm^{2,4}. Moléculas como la protoporfirina IX y la coproporfirina III, poseen una estructura macrocíclica conjugada con un pico de absorción

intenso en la denominada *Banda de Soret* (400–420 nm)^{5,6}. Ciertas especies bacterianas acumulan niveles excepcionales de porfirinas, lo que las hace extremadamente susceptibles. Entre estas destacan *Helicobacter pylori*, patógenos periodontales pigmentados como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella* spp., y bacterias de la piel y tejido blando, como *Cutibacterium acnes*^{6,7}.

Flavinas

Actúan como los principales aceptores de energía en longitudes de onda superiores cercanas a los 450–470 nm. Compuestos como el flavín mononucleótido (FMN) y el flavín adenín dinucleótido (FAD) son esenciales en el metabolismo oxidativo bacteriano^{7,8}. Aunque su activación requiere dosis energéticas más elevadas en comparación con las porfirinas, representan una diana terapéutica crucial para infecciones en las que se requiere una mayor penetración tisular^{1,3,4}.

Pigmentos carotenoides y polienos

Presentes en bacterias y hongos, estos pigmentos con sistemas de enlaces dobles conjugados (C=C) absorben la luz cerca de los 450 nm. Los pigmentos carotenoides producidos por especies bacterianas y fúngicas desempeñan un papel importante en el metabolismo y la supervivencia^{1,4,5}. Se han descrito en rutas relacionadas con la defensa antioxidante frente a las ROS, la protección ante la toxicidad de los metales pesados y contra las fluctuaciones extremas de la temperatura ambiental, lo que los ha convertido en posibles objetivos para intervenciones terapéuticas⁹. Si bien, tienen un papel dual, a menudo actúan como antioxidantes que protegen a la célula del daño por ROS, lo que puede modular la tolerancia de ciertas cepas a la luz azul^{1,3,9}.

III.2 Fotosensibilizadores exógenos

La incorporación de compuestos externos, denominada Terapia Fotodinámica Antimicrobiana (aPDT, por sus siglas en inglés), permite amplificar

el daño oxidativo y extender el tratamiento a patógenos con bajos niveles de cromóforos endógenos¹⁰. Estos fotosensibilizadores, al adsorber longitudes de onda específicas, potencian la eficacia del tratamiento, acelerando, la muerte celular al incrementar la producción de ROS en tiempos de exposición más breves. Sin embargo, la eficacia antimicrobiana de estos compuestos puede variar en función del tipo de fotosensibilizador empleado, la capacidad de penetración celular y del método de administración^{5,10}.

Compuestos catiónicos

Dada la carga negativa neta de la envoltura bacteriana (especialmente el lipopolisacárido en Gram negativos y los ácidos teicoicos en Gram positivos), los fotosensibilizadores con carga positiva presentan una afinidad superior. Moléculas como el Azul de Metileno (MB) y el Azul de Toluidina O (TBO), pertenecientes a la clase de las fenotiazinas, son ampliamente utilizadas en la clínica debido a su capacidad para unirse y penetrar cualquiera de los tipos de paredes celulares¹⁰⁻¹².

Fotosensibilizadores de origen natural

La curcumina y la riboflavina destacan por su alta biocompatibilidad. La curcumina posee un pico de absorción óptimo en el azul (405–450 nm) y ha demostrado una potente actividad contra las biopelículas de *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*. Por su parte, la riboflavina es utilizada en la descontaminación de productos sanguíneos y contra patógenos del grupo ESKAPE¹³.

Estructuras de tetra-pirrol y nanotecnología

Las clorinas y ftalocianinas ofrecen picos de absorción en el rojo, pero sus derivados catiónicos activados por la luz azul han mostrado ser eficaces contra biopelículas recalcitrantes. Asimismo, los fullerenos (C60) funcionalizados representan la vanguardia en este campo; al ser hidrofóbicos, se administran mediante liposomas o nanopartículas, logrando rendimientos cuánticos de oxígeno singlete cercanos a la unidad¹⁴⁻¹⁵.

Un desafío emergente en la aPDT exógena es que muchos tintes catiónicos (como las fenotiazinas) son sustratos de las bombas de eflujo de múltiples drogas (MES), como la bomba NorA en *S. aureus*. La bacteria puede expulsar activamente el fotosensibilizador antes de la irradiación, reduciendo la concentración intracelular y la mortalidad bacteriana. Por ello, se investiga actualmente la combinación de aPDT con inhibidores de estas bombas para potenciar el efecto letal^{16,17}. En la tabla III.1, se describen los fotosensibilizadores exógenos que han demostrado tener actividad antimicrobiana en combinación con la luz azul, indicando su clase química, la longitud de absorción principal (λ) y el espectro de actividad antimicrobiana bajo la luz azul.

Tabla III.1. Fotosensibilizadores exógenos más utilizados con la luz azul para inactivación de patógenos.

Fotosensibilizador	Clase química	λ de absorción	Espectro de actividad con luz azul	Referencia
Curcumina	Polifenol (Curcuminoides)	405-450 (Banda principal)	Gram+ (<i>S. aureus</i> , MRSA), Gram- (<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>), <i>C. albicans</i> , biopelículas	[18,19]
Riboflavina (Vitamina B2)	Flavina	450-465 (pico principal)	Amplio (bacterias, hongos, virus y parásitos)	[1]
Clorinas	Porfirinas modificadas	400-410 (Banda de Soret), 660 (Q-band)	Amplio espectro, especialmente eficaz contra biopelículas	[2]
Azul de Toluidina O	Fenotiazina	~430 (cola de absorción), pico en ~630 nm	Gram+, Gram- y biopelículas	[20]
Rosa bengala	Xantenos	400 - 550 nm	Gram+	[21]
Quercetina	Polifenol	405-470 nm	Principalmente Gram+	[18]
Hipocrelina	Polifenol	400-470 nm	<i>C. albicans</i>	[18]

III.3 Mecanismo de acción de la luz azul

La fotoinactivación microbiana mediante luz azul es un proceso complejo que se desarrolla en tres fases: la absorción de energía lumínica, la cascada fotoquímica y el daño oxidativo letal (Fig.III.1). Este mecanismo se caracteriza por ser inespecífico y multiblanco, lo que dificulta significativamente el desarrollo de resistencia genética por parte de los microorganismos²².

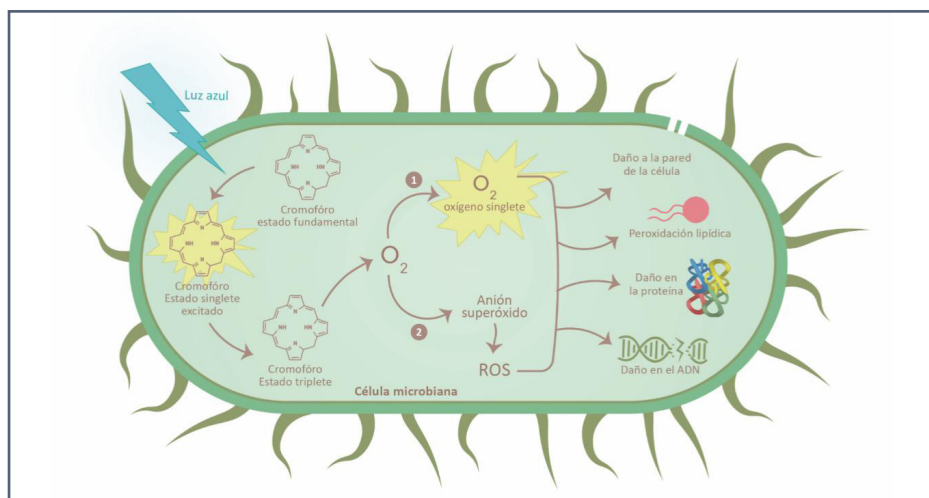


Figura III.4. Resumen gráfico de las vías de acción fotoquímica de la luz azul como agente antimicrobiano. [1] El estado triplete del cromóforo excitado colisiona con el O_2 , lo que da lugar a la formación de oxígeno singlete, que causa daños en la célula, o [2] el cromóforo triplete transfiere directamente un electrón al O_2 , lo que produce el anión superóxido y otras ROS (Fuente: Ruíz-Arellano y Araque M., 2026)³⁵.

Fundamentos fotofísicos y cinética de excitación

El proceso comienza cuando un cromóforo (endógeno o exógeno) en su estado fundamental (S_0), donde los electrones se encuentran emparejados por espín en orbitales de baja energía, absorben un fotón de luz azul²³. Esta absorción promueve a un electrón hacia un orbital de mayor energía, alcanzando un estado singlete excitado (S_1) altamente inestable y con una vida media más corta (microsegundo). Desde S_1 , la molécula puede liberar energía

mediante fluorescencia o, mediante un proceso de cruce de sistemas (*inter system crossing*) y transitar hacia un estado triplete excitado (T1)²⁴. El estado T1, aunque de menor energía que el singlete, posee una estabilidad mayor y una vida media prolongada (en la escala de los microsegundos), lo que le permite actuar como el mediador principal de las reacciones fotoquímicas letales al interactuar con las moléculas circundantes²³⁻²⁵.

Vías de acción fotoquímica

Dependiendo del microambiente celular y la disponibilidad de sustratos, el cromóforo en estado T1 puede seguir tres rutas principales:

Vía Tipo I (Transferencia de electrones/protones)

El cromóforo excitado reacciona directamente con biomoléculas o el oxígeno molecular, transfiriendo electrones o protones para formar radicales libres. Esto genera el anión superóxido (O_2^-), el cual deriva en la formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH.), capaces de atacar químicamente una vasta gama de biomoléculas celulares, por lo que se considera un arma multiblancos, capaz de causar daños letales en la célula^{25,26}.

Vía Tipo II (Transferencia de energía)

Es considerada la vía predominante en la terapia fotodinámica. El cromóforo excitado colisiona con el oxígeno molecular en estado fundamental (3O_2), que es un triplete electrónico, y le transfiere su energía. Este proceso invierte el espín de un electrón externo del oxígeno, generando oxígeno singlete (1O_2), una especie altamente reactiva y citotóxica que causa daños oxidativos directos en la arquitectura celular²⁵⁻²⁷.

Vía Tipo III (Independiente de oxígeno)

La investigación actual sugiere que la luz azul puede inducir daño letal en condiciones de anaerobiosis o hipoxia mediante la interacción directa del cromóforo excitado con dianas moleculares esenciales o a través de la transferencia de electrones en ausencia de oxígeno molecular^{28,29}.

Consecuencias biológicas

La acumulación de ROS desencadena un daño irreversible que compromete la viabilidad del patógeno a múltiples niveles:

Daño en envolturas celulares

Se produce una peroxidación lipídica intensa en las membranas citoplasmáticas, lo que altera su integridad estructural y funcional. Esto se traduce en un aumento drástico de la permeabilidad y el colapso del potencial transmembrana^{25,29}. La pared celular y la matriz extracelular también sufren daños debido a la radiación con luz azul. Se ha reportado la rotura de la pared celular observada por medio de microscopía electrónica en *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, por sus siglas en inglés) y *Acinetobacter baumannii*, además de la pérdida de proteínas asociadas a la membrana en *S. aureus*, la reducción de polisacáridos (hasta un 81 %) en biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa* y la inactivación de lipopolisacáridos, aunque el efecto de la luz azul en membranas intactas de bacterias Gram negativas requiere más estudio²⁹.

Inactivación de proteínas y enzimas

La luz azul, particularmente a 410 nm, inactiva la catalasa, una enzima hemoproteína responsable de la detoxificación del peróxido de hidrógeno. Al suprimirse esta defensa natural, la bacteria se vuelve extremadamente vul-

nerable al daño por ROS y a la actividad oxidativa de las células del sistema inmunitario, como los macrófagos^{30,31}.

Daño genético y transcriptional

La oxidación del material genético se manifiesta con la aparición de residuos de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG). Asimismo, la luz azul actúa como un modulador de la expresión génica, pudiendo inhibir la formación de biopelículas, reducir la motilidad y, en cepas de MRSA, inducir la activación de profagos que culmina en la lisis bacteriana²⁹⁻³⁴.

III. 4 Inactivación enzimática

Más allá de la peroxidación lipídica y el daño genético, una de las vías de acción más determinantes de la luz azul es la inactivación de la catalasa, una enzima tetramérica hemoproteína esencial para la supervivencia de las bacterias aeróbicas. La función fisiológica primordial de esta enzima es la detoxificación rápida del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), un subproducto metabólico citotóxico, convirtiéndolo en agua y oxígeno³³.

El mecanismo de fotoinactivación ocurre con una eficiencia superior en longitudes de onda cercanas a los 410 nm, coincidiendo nuevamente con el pico de absorción de los grupos hemo prostéticos presentes en la estructura de la enzima. La absorción de fotones induce la disociación de estos grupos hemo o provoca cambios estructurales en la proteína que anulan su capacidad catalítica. Las consecuencias biológicas de este bloqueo enzimático son dobles y de gran relevancia clínica¹:

Hipersensibilización al estrés oxidativo

Al suprimirse la defensa mediada por la catalasa, los microorganismos se vuelven extremadamente vulnerables al H_2O_2 generado de forma endógena por la propia irradiación azul, así como a agentes oxidantes externos^{1,36}. Esta

vulnerabilidad se ha demostrado en patógenos como *Cronobacter sakazakii*, donde la pérdida de actividad de la catalasa tras la exposición a luz de 405 nm resulta en una reducción de la carga bacteriana de entre 2 y 4 logaritmos en presencia de peróxido de hidrógeno³⁶. Este fenómeno de inactivación enzimática no es exclusivo de bacterias; en hongos como *C. albicans*, la neutralización de la catalasa mediante luz azul inhibe el crecimiento hifal al reducir el metabolismo lipídico y proteico, comprometiendo la polarización de la membrana necesaria para la formación de hifas³⁷.

Sinergia con el sistema inmunitario

Se ha evidenciado que la inactivación de la catalasa facilita la acción bactericida de los macrófagos, permitiendo que las especies reactivas de oxígeno producidas por las células inmunitarias del hospedador eliminen de forma más efectiva a los patógenos intracelulares que previamente han sido "desarmados" por la luz³⁶⁻³⁸.

En conjunto, el bloqueo de la catalasa posiciona a la luz azul no solo como un agente microbicida directo, sino como un potente agente sensibilizante que potencia la eficacia de tratamientos convencionales y la respuesta inmunológica natural³⁶.

III. 5 Efecto de la luz azul antimicrobiana en las fases de crecimiento bacteriano

La eficacia de la luz azul como agente fotoinactivador no es un fenómeno constante, sino que está estrechamente vinculada al estado metabólico y a la etapa replicativa del microorganismo. La investigación actual demuestra que la susceptibilidad bacteriana fluctúa de manera significativa a lo largo del ciclo de crecimiento, lo que tiene implicaciones críticas para el diseño de protocolos terapéuticos en el entorno clínico³⁹. El impacto de la radiación a 405 nm ha sido evaluado exhaustivamente en patógenos como *P. aeruginosa*, evidenciando una jerarquía de sensibilidad clara entre las distintas fases biológicas:

- **Fase Exponencial (Crecimiento Activo):** Representa el punto de máxima vulnerabilidad. En esta etapa, las bacterias presentan una tasa metabólica elevada que favorece la acumulación crítica de ROS tras la irradiación. Estudios experimentales reportan que una fluencia de 198 J/cm^2 es suficiente para lograr la inactivación completa de cultivos en fase logarítmica, con un incremento masivo de bacterias ROS-positivas que asciende desde un nivel basal de 0,37 % hasta un 82,5 %^{35,36}.
- **Fase Transicional:** A medida que la población bacteriana entra en una transición metabólica (aproximadamente a las 6 horas de cultivo), la susceptibilidad se reduce a niveles intermedios. En esta etapa, se requiere una dosis superior ($237,6 \text{ J/cm}^2$) para alcanzar una reducción significativa de $4,32 \log_{10}$, observándose una producción de ROS considerablemente menor en comparación con la fase exponencial³⁹⁻⁴¹.
- **Fase Estacionaria:** Constituye el estado de mayor resistencia fenotípica. Las bacterias en esta fase experimentan una detención del crecimiento y activan mecanismos de defensa mejorados, incluyendo la sobreexpresión de enzimas antioxidantes (como catalasa y superóxido dismutasa) y reguladores genéticos de estrés. Bajo estas condiciones, el efecto de la luz azul se ve limitado, logrando reducciones poblacionales de apenas $1,98 \log_{10}$ incluso con dosis altas de $237,6 \text{ J/cm}^2$ ³⁷⁻⁴².

Por otro lado, el tratamiento con luz azul en biopelículas presenta un desafío mayor debido a la protección física que ejerce de la matriz extracelular. Las investigaciones han demostrado que la sensibilidad disminuye conforme la biopelícula madura. Además, se ha reportado que el aumento del grosor de la biopelícula genera un "efecto de pantalla" que bloquea la penetración de la luz, por lo que se requieren dosis más alta, superior a 500 J/cm^2 para el caso de *P. aeruginosa* o el uso de fotosensibilizadores exógenos como la berberina para lograr la inactivación. Sin embargo, el tratamiento con luz azul es extremadamente eficaz para inhibir la formación inicial de la biopelícula en sustratos sólidos^{42,43}.

La resistencia observada en las fases de bajo crecimiento se explica por dos factores fundamentales. En primer lugar, la actividad metabólica condiciona la eficacia del daño oxidativo: las bacterias metabólicamente activas son incapaces de neutralizar la cascada de radicales libres inducida por los fotones antes de que se produzca un daño estructural irreversible. En segundo lugar, existe evidencia de que la expresión de fotosensibilizadores endógenos (porfirinas y flavinas) puede ser dependiente del ciclo celular, lo que significa que el patógeno solo es vulnerable cuando expresa estas moléculas en fases específicas de su desarrollo⁴⁵⁻⁴⁷.

Esta variabilidad tiene una correlación directa con la dificultad de tratar biopelículas maduras. En el seno de una biopelícula, la mayoría de las bacterias se encuentran en un estado de no crecimiento o crecimiento lento (similar a la fase estacionaria), lo que, sumado al "efecto pantalla" de la matriz extracelular, eleva drásticamente la tolerancia a la luz azul, requiriendo dosis superiores a los 500 J/cm² para su erradicación. Por tanto, la fototerapia emerge como una herramienta excepcionalmente eficaz para el control de infecciones agudas o tempranas, donde el predominio de células en fase exponencial maximiza la eficiencia del tratamiento^{39,48}.

III.6. Selectividad celular: Bacteria vs Célula humana

La viabilidad de la luz azul como estrategia antimicrobiana clínica depende de su capacidad para ejercer una selectividad fototóxica, inactivando patógenos de manera eficaz sin comprometer la integridad de las células del hospedador humano⁴¹. Esta selectividad no es accidental, sino que se fundamenta en diferencias críticas de escala, estructura interna y capacidad metabólica defensiva entre procariotas y eucariotas⁴⁸.

Factores biofísicos y estructurales

Una de las bases de la selectividad reside en la disparidad de dimensiones celulares. Las bacterias, con longitudes típicas de 2 a 3 µm, poseen un volu-

men significativamente menor que las células humanas (10 a 30 μm). Debido a esta relación superficie-volumen, una dosis específica de especies reactivas de oxígeno (ROS) afecta a una proporción mucho mayor de los constituyentes vitales en la bacteria que en la célula humana. Asimismo, la complejidad de las células eucariotas, que cuentan con orgánulas membranosas y sistemas de compartimentación, les otorga una protección estructural contra el daño oxidativo difuso que no poseen las bacterias^{49,50}.

Defensa antioxidante y cromóforos endógenos

Las células humanas disponen de sistemas antioxidantes y enzimas de reparación de ADN considerablemente más avanzados y robustos que los de los microorganismos. Estudios analíticos mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento han revelado, por ejemplo, que las células epiteliales vaginales humanas poseen concentraciones sustancialmente más bajas de flavinas endógenas (FAD, FMN) en comparación con patógenos como *Neisseria gonorrhoeae*. Esta menor densidad de fotosensibilizadores naturales en los tejidos humanos reduce la probabilidad de fotoexcitación intrínseca bajo irradiación azul⁵¹.

Evidencia experimental de la ventana terapéutica

La investigación actual ha cuantificado esta selectividad, demostrando la existencia de una ventana terapéutica donde la tasa de inactivación bacteriana supera por órdenes de magnitud el daño al hospedador⁵². Datos experimentales indican que la susceptibilidad a la luz de 415 nm es aproximadamente 35 veces mayor en *P. aeruginosa*, 21 veces mayor en *A. baumannii* y 42 veces mayor en *C. albicans* que en los queratinocitos humanos⁵²⁻⁵⁶. Por otra parte, el potencial de la luz de 415 nm como tratamiento para la queratitis causada por *C. albicans*, también se observó diferencias importantes en la sensibilidad a la fotoinactivación entre los queratinocitos humanos y las células del patógeno. En el estudio se reporta que a una dosis de exposición de 216 J/cm² de luz azul, no hubo reducción significativa en la viabilidad de

los queratinocitos humanos, mientras que la misma dosis de luz causó una reducción significativa de la viabilidad en las biopelículas polimicrobianas⁵⁴.

Aunque la luz azul es inherentemente más inocua para el ser humano debido a su mayor tamaño celular y defensas antioxidantes, la aplicación clínica requiere una optimización cuidadosa de la dosis (fluencia) para maximizar la eliminación del patógeno sin sobrepasar el umbral de tolerancia del tejido circundante.

En conjunto, los fundamentos descritos en este capítulo establecen que la eficacia de la luz azul como agente antimicrobiano depende de una compleja interacción entre la disponibilidad de cromóforos endógenos o exógenos, las vías fotoquímicas desencadenadas y la susceptibilidad diferencial de los microorganismos según su estado fisiológico y tipo celular. Habiendo sentado estas bases, el siguiente capítulo se centrará en analizar la evidencia experimental de la eficacia antimicrobiana de la luz azul, recopilando y discutiendo los principales estudios *in vitro* que han evaluado su actividad frente a bacterias, hongos y biopelículas de relevancia clínica, así como los parámetros que modulan su efectividad en condiciones controladas de laboratorio.

Referencias

1. Jusuf, S., & Dong, P. T. (2023). Chromophore-targeting precision antimicrobial phototherapy. *Cells*, 12(22), 2664. <https://doi.org/10.3390/cells12222664>
2. Amin, R. M., Bhayana, B., Hamblin, M. R., & Dai, T. (2016). Antimicrobial blue light inactivation of *Pseudomonas aeruginosa* by photo-excitation of endogenous porphyrins: In vitro and in vivo studies. *Lasers in Surgery and Medicine*, 48(5), 562–568. <https://doi.org/10.1002/lsm.22474>
3. Huang, S., Lin, S., Qin, H., Jiang, H., & Liu, M. (2023). The parameters affecting antimicrobial efficiency of antimicrobial blue light therapy: a review and prospect. *Biomedicines*, 11(4), 1197. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041197>
4. Polat, E., & Kang, K. (2021). Natural photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy. *Biomedicines*, 9(6), 584. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060584>

5. Kubrak, T. P., Kołodziej, P., Sawicki, J., Mazur, A., Koziorowska, K., & Aebischer, D. (2022). Some Natural Photosensitizers and Their Medicinal Properties for Use in Photodynamic Therapy. *Molecules*, 27(4), 1192. <https://doi.org/10.3390/molecules27041192>
6. Pucelik, B., Barzowska, A., Sułek, A., Werłos, M., & Dąbrowski, J.M. (2024). Refining antimicrobial photodynamic therapy: effect of charge distribution and central metal ion in fluorinated porphyrins on effective control of planktonic and biofilm bacterial forms. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 23, 539–560. <https://doi.org/10.1007/s43630-024-00538-1>
7. Plavskii, V. Y., Mikulich, A. V., Tretyakova, A. I., Leusenka, I. A., Plavskaya, L. G., Kazyuchits, O. A., Dobysh, I. I., & Krasnenkova, T. P. (2018). Porphyrins and flavins as endogenous acceptors of optical radiation of blue spectral region determining photoinactivation of microbial cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 183, 172–183. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.04.021>
8. Ribes, J., Bourdeau, Y., Rascol, E., Bestel, I., & Badarau, E. (2023). Enhancing the photosensitizing activity of natural flavins: Tuning the heavy-atom effect in the isoalloxazine series. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 81, 117210. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117210>
9. Grassino, M., Hülsen, T., & Batstone, D. J. (2025). Effect of light intensity and wavelength on carotenoid profiles in mixed cultures of purple phototrophic bacteria. *Bioresource Technology*, 432, 132603. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2025.132603>
10. Ghorbani, J., Rahban, D., Aghamiri, S., Teymouri, A., & Bahador, A. (2018). Photosensitizers in antibacterial photodynamic therapy: an overview. *Laser Therapy*, 27(4), 293–302. https://doi.org/10.5978/islsm.27_18-RA-01
11. Delcanale, P., Abbruzzetti, S., & Viappiani, C. (2022). Photodynamic treatment of pathogens. *La Rivista del Nuovo Cimento*, 45, 407–459. <https://doi.org/10.1007/s40766-022-00031-4>
12. Mahmoudi, H., Bahador, A., Pourhajibagher, M., & Alikhani, M. Y. (2018). Antimicrobial photodynamic therapy: an effective alternative approach to control bacterial infections. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 9(3), 154–160. <https://doi.org/10.15171/jlms.2018.29>
13. Zhang, C., Zhang, Y., Fang, Q., Li, R., Yuan, Y., & Zhuang, H. (2023). Nanoemulsions loaded with compound photosensitisers: synergistic photodynamic inactivation effects of curcumin and riboflavin tetra butyrate. *International Journal of Food Science and Technology*, 58(4), 1728–1740. <https://doi.org/10.1111/ijfs.16258>
14. Nazzal, S., Chen, C.-P., & Tsai, T. (2011). Nanotechnology in antimicrobial photodynamic inactivation. *Journal of Food and Drug Analysis*, 19(4), 383–394. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2204>
15. Hou, W., Shi, G., Wu, S., Mo, J., Shen, L., Zhang, X., & Zhu, Y. (2022). Application of fullerenes as photosensitizers for antimicrobial photodynamic inactivation: a review.

- Frontiers in Microbiology, 13, 957698. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.957698>
16. Tanu, R., Chaudhary, A. A., Prakash, G., Yasmeen, N., Ali, M. A. M., Raza, N., Sharma, P. K., Kumar, A., Yadav, T., & Kumar, V. (2025). Exploring the potential of photodynamic therapy in overcoming multidrug resistance: mechanisms, synergies, and clinical advancements in infectious diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1624036. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1624036>
17. Antognazza, M. R., Abdel Aziz, I., & Lodola, F. (2019). Use of Exogenous and endogenous photomediators as efficient ROS modulation tools: results and perspectives for therapeutic purposes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2867516. <https://doi.org/10.1155/2019/2867516>
18. Coats, J. G., Maktabi, B., Abou-Dahech, M. S., & Baki, G. (2020). Blue light protection, Part I—Effects of blue light on the skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(12), 3160–3165. <https://doi.org/10.1111/jocd.13837>
19. Rahmani, S., Nazari, M., Baghban, A. A., & Ghassemi-Broumand, M. (2020). How much of hazardous blue light is transmitted by spectacle lenses? *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 15(3), 435–437. <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i3.7465>
20. Hadi, J., Wu, S., & Brightwell, G. (2020). Antimicrobial blue light versus pathogenic bacteria: mechanism, application in the food industry, hurdle technologies and potential resistance. *Foods*, 9(12), 1895. <https://doi.org/10.3390/foods9121895>
21. Wang, X., Wang, L., Fekrazad, R., Zhang, L., Jiang, X., He, G., & Wen, X. (2023). Polyphenolic natural products as photosensitizers for antimicrobial photodynamic therapy: recent advances and future prospects. *Frontiers in Immunology*, 14, 1275859. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1275859>
22. Manikandan, M., Nirmal, D., Ajayan, J., Mohankumar, P., Prajoon, P., & Arivazhagan, L. (2019). A review of blue light emitting diodes for future solid-state lighting and visible light communication applications. *Superlattices and Microstructures*, 136, 106294. <https://doi.org/10.1016/j.spmi.2019.106294>
23. Law, S. K., Leung, A. W. N., & Xu, C. (2024). photodynamic action of curcumin and methylene blue against bacteria and SARS-CoV-2—A review. *Pharmaceutics*, 17, 34. <https://doi.org/10.3390/ph17010034>
24. Zhu, L., Li, C., & Wang, D. (2024). Photodynamic inactivation of antibiotic-resistant bacteria in whole blood using riboflavin photodynamic method. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1404468. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1404468>
25. Amos-Tautua, B. M., Songca, S. P., & Oluwafemi, O. S. (2019). Application of porphyrins in antibacterial photodynamic therapy. *Molecules*, 24(13), 2456. <https://doi.org/10.3390/molecules24132456>
26. Bravo, A. R., Fuentealba, F.A., González, I.A., & Palavecino, C.E. (2024). Use of antimicrobial photodynamic therapy to inactivate multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Scoping Review. *Pharmaceutics*, 16(5), 612. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16050612>

27. Piksa, M., Lian, C., Samuel, I. C., Pawlik, K. J., Samuel, I. D. W., & Matczyszyn, K. (2023). The role of the light source in antimicrobial photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews*, 52, 1697–1722. <https://doi.org/10.1039/D2CS00477F>
28. Hamblin, M. R., & Abrahamse, H. (2020). Oxygen-independent antimicrobial photoinactivation: type III Photochemical Mechanism? *Antibiotics*, 9(2), 53. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9020053>
29. Gwynne, P. J., & Gallagher, M. P. (2018). Light as a broad-spectrum antimicrobial. *Frontiers in Microbiology*, 9, 119. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00119>
30. Dong, P. T., Jusuf, S., Hui, J., Zhan, Y., Zhu, Y., Liu, G. Y., & Cheng, J. X. (2022). Photoinactivation of catalase sensitizes a wide range of bacteria to ROS-producing agents and immune cells. *JCI Insight*, 7(10), e153079. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.153079>
31. Anwar, S., Alrumaihi, F., Sarwar, T., Babiker, A. Y., Khan, A. A., Prabhu, S. V., & Rahmani, A. H. (2024). Exploring therapeutic potential of catalase: strategies in disease prevention and management. *Biomolecules*, 14 (6), 697. <https://doi.org/10.3390/biom14060697>
32. Algorri, J. F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L., & López-Higuera, J. M. (2021). Light technology for efficient and effective photodynamic therapy: a critical review. *Cancers*, 13(14), 3484. <https://doi.org/10.3390/cancers13143484>
33. Ngo, V. N., Truong, T. N. T., Tran, T. T., Nguyen, L. T., Mach, N. B., Vu, V. V., Nguyen, T. T. H., & Vu, T. M. (2023). A combination of blue light at 460 nm and h2o2 for the safe and effective eradication of *Staphylococcus aureus* in an infected mouse skin abrasion model. *Microorganisms*, 11(12), 2946. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11122946>
34. Yang, P., Wang, N., Wang, C., Yao, Y., Fu, X., Yu, W., Cai, R., & Yao, M. (2017). 460 nm visible light irradiation eradicates MRSA via inducing prophage activation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 166, 311–322. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.12.001>
35. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291–297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>
36. Wu, S., Subharat, P., & Brightwell, G. (2021). A new insight into the bactericidal mechanism of 405 nm blue light-emitting-diode against dairy sourced *Cronobacter sakazakii*. *Foods*, 10(9), 1996. <https://doi.org/10.3390/foods10091996>
37. Dong, P. T., Zhan, Y., Jusuf, S., Hui, J., Dagher, Z., Mansour, M. K., & Cheng, J. X. (2022). Photoinactivation of catalase sensitizes *Candida albicans* and *Candida auris* to ROS-producing agents and immune cells. *Advanced Science*, 9(10), e2104384. <https://doi.org/10.1002/advs.202104384>
38. Jusuf, S., & Cheng, J.-X. (2023). Blue light improves antimicrobial efficiency of silver sulfadiazine via catalase inactivation. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 41(2), 80–87. <https://doi.org/10.1089/photob.2022.0107>
39. Wang, Y., Li, X., Chen, H., Yang, X., Guo, L., Ju, R., Dai, T., & Li, G. (2024). Antimi-

- crobial blue light inactivation of *Pseudomonas aeruginosa*: unraveling the multifaceted impact of wavelength, growth stage, and medium composition. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 259, 113023. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2024.113023>
40. Mu, Y., Shen, Y., Gretz, N., Bouschbacher, M., Miethke, T., & Keese, M. (2025). Biphasic effects of blue light irradiation on different drug-resistant bacterium and exploration of its mechanism. *Biomedicines*, 13, 868. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040868>
 41. dos Anjos, C., Leanse, L. G., Ribeiro, M. S., Sellera, F. P., Dropa, M., Arana-Chavez, V. E., Lincopan, N., Baptista, M. S., Pogliani, F. C., Dai, T., & Sabino, C. P. (2023). New insights into the bacterial targets of antimicrobial blue light. *microbiology spectrum*, 11(3), e02833-22. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02833-22>
 42. Kruszezwska-Naczka, B., Grinholc, M., & Rapacka-Zdonczyk, A. (2024). Mimicking the Effects of Antimicrobial Blue Light: Exploring Single Stressors and Their Impact on Microbial Growth. *Antioxidants*, 13, 1583. <https://doi.org/10.3390/antiox13121583>
 43. Ong, J., Nazarian, A., Tam, J., Farinelli, W., Korupolu, S., Drake, L., Isaacson, B., Pasquina, P., & Williams, D. (2023). An antimicrobial blue light device to manage infection at the skin-implant interface of percutaneous osseointegrated implants. *PLoS One*, 18(8), e0290347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290347>
 44. Insero, G., Maldonado-Carmona, N., Panier, T., Romano, G., & Henry, N. (2025). Experimental and theoretical approaches reveal that antimicrobial blue light killing efficiency decreases with biofilm growth in a *Pseudomonas aeruginosa* model. *bioRxiv*, 2025.02.26.636652. <https://doi.org/10.1101/2025.02.26.636652>
 45. Rapacka-Zdończyk, A., Woźniak, A., Michalska, K., Pierański, M., Ogonowska, P., Grinholc, M., & Nakonieczna, J. (2021). Factors determining the susceptibility of bacteria to antibacterial photodynamic inactivation. *Frontiers in Medicine*, 8, 642609. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642609>
 46. Hadi, J., Wu, S., Soni, A., Gardner, A., & Brightwell, G. (2021). Genetic factors affect the survival and behaviors of selected bacteria during antimicrobial blue light treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10452. <https://doi.org/10.3390/ijms221910452>
 47. Martegani, E., Bolognese, F., Trivellin, N., & Orlandi, V. T. (2020). Effect of blue light at 410 and 455 nm on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 204, 111790. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111790>
 48. Harris, D. M. (2023). Spectra of pathogens predict lethality of blue light photo-inactivation. *Laser Therapy*, 30(1). <https://doi.org/10.4081/ltj.2023.314>
 49. Wang, Y., Wang, Y., Wang, Y., Murray, C.K., Hamblin, M.R., Hooper, D.C., Dai, T. (2017). Antimicrobial blue light inactivation of pathogenic microbes: state of the art. *Drug Resistance Updates*, 33-35, 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2017.10.002>

50. Halstead, F. D., Thwaite, J. E., Burt, R., Laws, T. R., Raguse, M., Moeller, R., Webber, M. A., & Oppenheim, B. A. (2016). Antibacterial activity of blue light against nosocomial wound pathogens growing planktonically and as mature biofilms. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(13), 4006–4016. <https://doi.org/10.1128/AEM.00756-16>
51. Wang, Y., Ferrer-Espada, R., Baglo, Y., Gu, Y., & Dai, T. (2019). Antimicrobial blue light inactivation of *Neisseria gonorrhoeae*: roles of wavelength, endogenous photosensitizer, oxygen, and reactive oxygen species. *Lasers in Surgery and Medicine*, 51(1), 37–45. <https://doi.org/10.1002/lsm.23004>
52. Haridas, D., & Atreya, C. D. (2022). The microbicidal potential of visible blue light in clinical medicine and public health. *Frontiers in Medicine*, 9, 905606. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.905606>
53. Leanse, L. G., Dos Anjos, C., Mushtaq, S., & Dai, T. (2022). Antimicrobial blue light: A 'Magic Bullet' for the 21st century and beyond? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 180, 114057. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114057>
54. Rossi, F., Magni, G., Tatini, F., Banchelli, M., Cherchi, F., Rossi, M., Coppi, E., Pugliese, A. M., Rossi degl'Innocenti, D., Alfieri, D., Pavone, F.S., Pini, R., & Matteini, P. (2021). *c. Biomedicines*, 9, 41. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010041>
55. Dos Santos Ferreira, F., Cadoná, F. C., Aurélio, A. R., de Oliveira Martins, T. N., & Pivetta, H. M. F. (2022). Photobiomodulation-blue and red LED: protection or cellular toxicity? *in vitro* study with human fibroblasts. *Lasers in Medical Science*, 37(1), 523–530. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03290-5>
56. Cavalcanti, M. F. X. B., Cabette, R. A., Moraes, A. C., Diomedes, F., Trubiani, O., & Maria, D. A. (2024). The effects *in vitro* of photobiomodulation over fibroblasts and extra-cellular matrix. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 42(2), 140–147. <https://doi.org/10.1089/photob.2023.0123>.

IV

EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA DE LA LUZ AZUL. ESTUDIOS *IN VITRO*

EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA DE LA LUZ AZUL. Estudios *in vitro*

El aprovechamiento de las propiedades de la luz azul para el tratamiento clínico aparece por primera vez en la historia de la medicina en 1900, cuando Oskar Raad y Hermann von Tappeiner, reportaron la posibilidad de utilizar la luz como terapia clínica. Estos investigadores observaron que *Paramecium* spp. era susceptible a la luz brillante cuando el cultivo era teñido con naranja de acridina¹. Pocos años después, el científico danés Niels Ryberg Finsen comenzó a utilizar la radiación luminosa concentrada para el tratamiento de diversas enfermedades de la piel, entre ellas el lupus vulgaris, también conocido como tuberculosis cutánea. Los aportes científicos de estos estudios le valieron la concesión del Premio Nobel de Medicina en 1903².

En 1970, la fotoinactivación comenzó a utilizarse para tratar el cáncer, ya que se observó que las porfirinas se localizaban selectivamente en los tumores. Desde entonces las terapias con luz se han utilizado clínicamente para tratar neoplasias malignas y neovascularización coroidea³. Posteriormente, en la década de los ochenta, se describió que la luz azul era absorbida por cromóforos endógenos de los microorganismos, lo que provocaba la muerte celular por la producción de ROS. Aunque en los experimentos iniciales era necesaria la adición de porfirinas exógenas, este requisito se superó con la producción de cromoproteínas endógenas, lo que permitió determinar que los niveles naturales de porfirinas resultaban suficientes para provocar la citotoxicidad necesaria. En la actualidad, se ha demostrado el efecto bactericida de la luz azul en numerosas especies patógenas⁴.

La efectividad antimicrobiana de la luz azul se ha demostrado *in vitro* en bacterias Gram positivas y Gram negativas. En la Tabla IV.1 se listan las

especies bacterianas en las que se ha comprobado este efecto, junto con las especificaciones y los resultados que han llevado a diversos autores a proponer la fototerapia para el tratamiento directo de infecciones específicas en humanos.

Tabla IV.2. Especies bacterianas en las que se ha demostrado la actividad antimicrobiana de la luz azul in vitro.

Bacteria	nm	Dosis	Reducción	Referencia
<i>H. pylori</i>	405	100 mW/cm ²	99,9 %.	[5]
<i>P. acnes</i>	407 y 420	90 mW/cm ²	15,7% y 24,4%	[6]
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	421	20 J/cm ²	3 log ₁₀	[7]
<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>	415	10 J/cm ²	6 log ₁₀ en <i>K. pneumoniae</i>	[7]
<i>K. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>C. albicans</i>	415	32 mW/cm ²	3 log ₁₀ en <i>K. pneumoniae</i>	[7]
<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>E. cloacae</i> y <i>E. coli</i>	460	400 W	6,76 log ₁₀ en <i>K. pneumoniae</i>	[7]
<i>K. pneumoniae</i> y otras bacterias del grupo SKAPE	415	10 J/cm ²	99,9889 %	[7]
<i>S. aureus</i> (MRSA)	450	100 mW/cm ²	92,1% a 93,5%	[8]
<i>S. aureus</i>	470	3 J/cm ²	30%	[8]
<i>S. aureus</i>	470	55 J/cm ² .	90,4%	[9]
<i>P. aeruginosa</i>	405	10 J/cm ²	95,1%	[10]
<i>P. aeruginosa</i>	405	15 J/cm ²	87,9%	[11]
<i>P. aeruginosa</i>	470	5 J/cm ²	96,5%	[11]
<i>P. aeruginosa</i>	470	15 J/cm ²	62,0%	[11]

<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> y <i>K. pneumoniae</i> .	405	10 mW/ cm ²	9 log ₁₀	[12]
<i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>	415 y 455	120 y 60 mW/ cm ²	50 %	[13]
<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. aerogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i>	405±10	86 y 126 J/cm ²	82,5%	[14]

En un estudio realizado en Venezuela, se demostró la fotoinactivación de bacterias Gramnegativas con resistencia extensiva a los antibióticos (XDR, por sus siglas en inglés), aisladas de infecciones asociadas a la atención médica. Para ello se utilizó una unidad de iluminación LED de 50W acoplada a una lente condensadora con el fin de crear un gradiente de irradiación. El efecto antimicrobiano de la luz azul se observó en el 82,5% de las cepas analizas, con umbrales de inhibición entre 86 y 126 J/cm² para la mayoría de las Enterobacterales, y por debajo de 86 J/cm² para el grupo de las Pseudomonadales. Además, en este estudio se comprobó que el efecto fotoinactivador de la luz azul es completamente independiente de la complejidad del patrón de resistencia que presentan las cepas analizadas¹⁴.

En investigaciones recientes también se ha demostrado que la luz azul puede penetrar biopelículas y eliminar eficazmente los microorganismos presentes en ella. Las biopelículas son conocidas por su extrema resistencia a los antimicrobianos tradicionales, su eliminación requiere concentraciones altas, tiempos de contacto más prolongados y mayor esfuerzo mecánico. En el caso de la radiación UV, las dosis necesarias para tratar las biopelículas son mucho más altas de lo habitual, lo que resulta en tiempos de iluminación inviables. Sin embargo, se ha comprobado que la luz azul es eficiente para la eliminación de microorganismos formadores de biopelículas, tanto mono-especie como multi-especie. Si bien las intensidades y dosis varían según los estudios, se demuestra de manera contundente que la terapia con luz azul no se limita a atacar bacterias aisladas, sino que es capaz de inac-

tivar comunidades microbianas mixtas y estructuradas. En la tabla IV.2 se muestra un resumen de los estudios más recientes publicados al respecto.

Tabla IV.3. Efecto de la luz azul antimicrobiana sobre biopelículas.

Tipo de biopelícula y microorganismos	Dosis	Efecto observado	Referencia
Monomicrobiana (<i>Streptococcus mutans</i>)	420 nm, 72 J/cm ² , dos veces al día durante 5 días	Reducción del desarrollo de la biopelícula, disminución del peso seco y reducción significativa de los polisacáridos extracelulares insolubles que forman la matriz.	[15]
Polimicrobiana (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + MRSA, y <i>P. aeruginosa</i> + <i>Candida albicans</i>)	405 nm, 500 J/cm ²	Inactivación significativa en biopelículas de 24 y 48 horas. Reducción log10 en UFC de <i>P. aeruginosa</i> (6.34), <i>C. albicans</i> (3.11), MRSA (3.40). Eficaz tanto en modelos estáticos como dinámicos.	[16]
Polimicrobiana (<i>Candida albicans</i> (hifas) + <i>Streptococcus mutans</i>) en resina acrílica	405 nm, Irradiación mayor a 30 minutos	Inhibición significativa de la capacidad de formación de colonias. Casi todas las células mueren tras 40 min. Se dejó en evidencia generación de ROS intracelulares.	[17]
Monomicrobiana (<i>Escherichiacoli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>) adheridas a superficies (vidrio/acrílico)	405 nm, ~140 mW/cm ² por 5-60 min (hasta ~504 J/cm ²)	Inactivación eficaz desde monocapas hasta biopelículas densas. Log ¹⁰ de reducción en UFC.	[18]
Monomicrobiana (<i>Escherichiacoli</i>)	405 nm, 54-216 J/cm ²	Inactivación dependiente de la dosis. A 216 J/cm ² se logra una reducción de ~4 log10 en la biopelícula.	[19]

Es importante destacar que el efecto de la luz azul no es meramente biocida, sino también biostática, afectando la integridad y desarrollo de la biopelícula misma. En el estudio con *Streptococcus mutans*¹⁵ no solo se reportó la reducción en la viabilidad bacteriana y el peso seco de la biopelícula tras tratamientos con luz a 420 nm, sino que además se demostró que el tratamiento reducía significativamente los niveles de polisacáridos extracelulares insolubles, los cuales son el principal componente del andamiaje de la biopelícula. Esta reducción fue incluso mayor que la lograda con el enjuague de clorhexidina. En la misma investigación se empleó microscopía electrónica para visualizar los cambios producidos luego del tratamiento con luz azul, mostrando claramente que la biopelícula tratada tenía una morfología y estructura alteradas, con una evidente disminución en la producción de la matriz extracelular, lo que fue corroborado con datos bioquímicos¹⁵. Esto se respalda con otros estudios que, al utilizar técnicas de imagen avanzada para analizar la integridad de las biopelículas después del tratamiento con luz azul, revelaron cambios morfológicos y diversos patrones de daño celular que sugieren una desorganización de la arquitectura de la biopelícula¹⁶.

Si bien la eficacia antimicrobiana de la luz azul ha sido ampliamente constatada en el mundo bacteriano, su aplicación también se perfila como prometedora para combatir infecciones fúngicas. En la Tabla IV.3 se resumen investigaciones recientes que confirman que la irradiación con luz de 405 a 455 nm puede lograr la inactivación completa del crecimiento de distintas especies de hongos patógenos humanos.

Tabla IV.4. Actividad antimicrobiana de la luz azul sobre especies de hongos.

Hongo	Condición experi- mental	nm	Dosis de luz (J/cm²)	Efecto observado	Referencia
<i>Candida albicans</i>	Cultivo (junto a quera- tinocitos humanos)	415	70	Eliminación completa	[20]
<i>Candida albicans</i> (modificada genéticamente bioluminis- cente)	En quemaduras de tercer grado (ratones)	415	324	Eliminación casi total de la señal. Infección baja por 8 días	[21]

<i>Candida albicans</i>	En suspensión	405	332.1	Inactivación de 4,52 log ₁₀	[22]
<i>Candida albicans</i>	En biopelículas	455	45.16	Inactivación de 2,3 log ₁₀	[23]
<i>Trichophyton rubrum</i>	Inhibición de crecimiento	405	504	Inhibición completa	[24]
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	Inhibición de crecimiento	405	504	Inhibición completa	[24]
<i>Aspergillus niger</i>	Inhibición de crecimiento (hifas)	405	1440	Inactivación completa	[24]
<i>Aspergillus niger</i>	Suspensión (conidios latentes o germinados)	405	2300	Reducción de 5 log ₁₀ UFC/ml	[25]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Suspensión fúngica	405	288	Reducción de 5 log ₁₀ UFC/ml	[25]

En estos estudios no se observaron indicios de tolerancia a los efectos de la luz azul hasta después de 10 ciclos repetidos de dosis subletales²⁰. Asimismo, se encontró que los extractos de células de *C. albicans* contenían señales de fluorescencia atribuidas tanto a porfirinas libres como a flavinas²⁰. Por otra parte, se ha demostrado que la inactivación de hongos depende del oxígeno, tal como se describió en bacterias, lo que es consistente con la presencia de un efecto fotodinámico^{25,26}.

Los estudios *in vitro* recopilados en este capítulo demuestran de manera contundente el potencial de la luz azul como estrategia antimicrobiana de amplio espectro. La evidencia experimental confirma su eficacia frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo cepas con perfiles de resistencia extensiva, así como su capacidad para penetrar y desorganizar biopelículas monoespecie y polimicrobianas, afectando no solo la viabilidad celular sino también la integridad estructural de la matriz extracelular. Asimismo, los resultados obtenidos en especies fúngicas de relevancia clínica respaldan la versatilidad de esta aproximación terapéutica. Sin embargo, la traslación de estos hallazgos a la práctica clínica requiere necesariamente de modelos experimentales que reproduzcan con mayor fidelidad las con-

diciones fisiológicas y la complejidad del entorno del hospedador. Por ello, el siguiente capítulo abordará la evidencia experimental de la eficacia antimicrobiana de la luz azul en estudios preclínicos *in vivo*, analizando los resultados obtenidos en modelos animales de infección y evaluando su potencial para futuras aplicaciones clínicas en humanos.

Referencias

1. Dai, T., Fuchs, B. B., Coleman, J. J., Prates, R. A., Astrakas, C., St Denis, T. G., Ribeiro, M. S., Mylonakis, E., Hamblin, M. R., & Tegos, G. P. (2012). Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform. *Frontiers in Microbiology*, 3, 120. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00120>
2. Møller, K. I., Kongshoj, B., Philipsen, P. A., Thomsen, V. O., & Wulf, H. C. (2005). How Finsen's light cured lupus vulgaris. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 21(3), 118–124. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2005.00159.x>
3. Mitton, D., & Ackroyd, R. (2008). A brief overview of photodynamic therapy in Europe. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 5(2), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2008.04.004>
4. Gwynne, P. J., & Gallagher, M. P. (2018). Light as a Broad-Spectrum Antimicrobial. *Frontiers in Microbiology*, 9, 119. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00119>
5. Hamblin, M. R., Viveiros, J., Yang, C., Ahmadi, A., Ganz, R. A., & Tolkoff, M. J. (2005). *Helicobacter pylori* accumulates photoactive porphyrins and is killed by visible light. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 2822–2827. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2822-2827.2005>
6. Kawada, A., Aragane, Y., Kameyama, H., Sangen, Y., & Tezuka, T. (2002). Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and *in vitro* investigation. *Journal of Dermatological Science*, 30(2), 129–135. [https://doi.org/10.1016/s0923-1811\(02\)00068-3](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(02)00068-3)
7. Ashkenazi, H., Malik, Z., Harth, Y., & Nitzan, Y. (2003). Eradication of *Propionibacterium acnes* by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 35(1), 17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2003.tb00644.x>
8. Bravo, A. R., Fuentealba, F. A., González, I. A., & Palavecino, C. E. (2024). Use of antimicrobial photodynamic therapy to inactivate multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Scoping Review. *Pharmaceutics*, 16(12), 1626. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121626>

9. Enwemeka, C. S., Williams, D., Hollosi, S., Yens, D., & Enwemeka, S. K. (2008). Visible 405 nm SLD light photo-destroys methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *in vitro*. *Lasers in Surgery and Medicine*, 40(10), 734–737. <https://doi.org/10.1002/lsm.20724>
10. Enwemeka, C. S., Williams, D., Enwemeka, S. K., Hollosi, S., & Yens, D. (2009). Blue 470-nm light kills methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) *in vitro*. *Photomedicine and Laser Surgery*, 27(2), 221–226. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2413>
11. Guffey, J. S., & Wilborn, J. (2006). *In vitro* bactericidal effects of 405-nm and 470-nm blue light. *Photomedicine and Laser Surgery*, 24(6), 684–688. <https://doi.org/10.1089/pho.2006.24.684>
12. Maclean, M., MacGregor, S. J., Anderson, J. G., & Woolsey, G. (2009). Inactivation of bacterial pathogens following exposure to light from a 405-nanometer light-emitting diode array. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(7), 1932–1937. <https://doi.org/10.1128/AEM.01892-08>
13. Lipovsky, A., Nitzan, Y., Gedanken, A., & Lubart, R. (2010). Visible light-induced killing of bacteria as a function of wavelength: implication for wound healing. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(6), 467–472. <https://doi.org/10.1002/lsm.20948>
14. El Hindawi, G., Varela-Rangel, Y. Y., & Araque, M. (2023). Photoinactivation of extensively drug-resistant gram-negative bacteria from healthcare-associated infections in Venezuela. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 11(9), 3175–3182. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20232764>
15. de Sousa, D. L., Lima, R. A., Zanin, I. C., Klein, M. I., Janal, M. N., & Duarte, S. (2015). Effect of twice-daily blue light treatment on matrix-rich biofilm development. *PLoS One*, 10(7), e0131941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131941>
16. Ferrer-Espada, R., Liu, X., Goh, X. S., & Dai, T. (2019). Antimicrobial blue light inactivation of polymicrobial biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 10, 721. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00721>
17. Tsutsumi-Arai, C., Arai, Y., Terada-Ito, C., Imamura, T., Tatehara, S., Ide, S., Wakabayashi, N., & Satomura, K. (2022). Microbicidal effect of 405-nm blue LED light on *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* dual-species biofilms on denture base resin. *Lasers in Medical Science*, 37(2), 857–866. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03323-z>
18. McKenzie, K., Maclean, M., Timoshkin, I. V., Endarko, E., MacGregor, S. J., & Anderson, J. G. (2013). Photoinactivation of bacteria attached to glass and acrylic surfaces by 405 nm light: potential application for biofilm decontamination. *Photochemistry and Photobiology*, 89(4), 927–935. <https://doi.org/10.1111/php.12077>
19. Wang, Y., Wu, X., Chen, J., Amin, R., Lu, M., Bhayana, B., Zhao, J., Murray, C. K., Hamblin, M. R., Hooper, D. C., & Dai, T. (2016). Inactivation of Gram-negative pathogens in biofilms by antimicrobial blue light: *in vitro* and *in vivo* studies. *The Journal of Infectious Diseases*, 213(9), 1380–1387. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw070>

20. Zhang, Y., Zhu, Y., Chen, J., Wang, Y., Sherwood, M. E., Murray, C. K., Vrahas, M. S., Hooper, D. C., Hamblin, M. R., & Dai, T. (2016). Antimicrobial blue light inactivation of *Candida albicans*: *In vitro* and *in vivo* studies. *Virulence*, 7(5), 536–545. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1155015>
21. Dai, T., & Hamblin, M. R. (2017). Visible blue light is capable of inactivating *Candida albicans* and other fungal species. *Photomedicine and Laser Surgery*, 35(7), 345–346. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4318>
22. Gupta, S., Maclean, M., Anderson, J. G., MacGregor, S. J., Meek, R. M., & Grant, M. H. (2015). Inactivation of micro-organisms isolated from infected lower limb arthroplasties using high-intensity narrow-spectrum (HINS) light. *The Bone & Joint Journal*, 97-B(2), 283–288. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B2.34554>
23. Rosa, L. P., da Silva, F. C., Viana, M. S., & Meira, G. A. (2016). *In vitro* effectiveness of 455-nm blue LED to reduce the load of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* biofilms in compact bone tissue. *Lasers in Medical Science*, 31(1), 27–32.
24. Moorhead, S., Maclean, M., MacGregor, S. J., & Anderson, J. G. (2016). Comparative sensitivity of *Trichophyton* and *Aspergillus* conidia to inactivation by violet-blue light exposure. *Photomedicine and Laser Surgery*, 34(1), 36–41.
25. Murdoch, L. E., McKenzie, K., Maclean, M., Macgregor, S. J., & Anderson, J. G. (2013). Lethal effects of high-intensity violet 405-nm light on *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans*, and on dormant and germinating spores of *Aspergillus niger*. *Fungal Biology*, 117(7–8), 519–527. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2013.05.004>.
26. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291–297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>



V

EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE LA EFICACIA ANTIMICROBIANA DE LA LUZ AZUL.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS *IN VIVO*

EVIDENCIA EXPERIMENTAL DE LA EFICACIA
ANTIMICROBIANA DE LA LUZ AZUL.
Estudios preclínicos *in vivo*

El efecto antimicrobiano de la luz azul no solo se ha demostrado *in vitro*. Gracias a investigaciones con modelos animales y tratamientos experimentales en humanos, se han podido realizar estudios *in vivo*, con resultados positivos. En la tabla V.1 se describen los modelos experimentales *in vivo* utilizados hasta el momento.

Tabla V.5. Efecto antimicrobiano de la luz azul en estudios *in vivo*.

Modelo/Infección	nm	Dosificación y protocolo	Efecto principal observado <i>in vivo</i>	Referencia
Ratones con infección por quemadura de <i>Vibrio vulnificus</i>	405	100 mW/cm ² ; Tratamiento a los 30 minutos o 6 horas post-inoculación	Aumento significativo de la supervivencia.81% de hembras y 86% de machos a los 30 min y 86% de hembras y 63% de machos a las 6 h.La supervivencia de los controles fue de 28-32%	[1]
Ratones con infección de herida cutánea por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	445	40, 60 y 120 J/cm ²	Inhibición del crecimiento bacteriano y de la formación de biopelícula en la herida. Toxicidad mínima para los tejidos mamíferos	[2]
Pacientes humanos (n=90) con úlceras vasculares o por dehiscencia quirúrgica	410-430	7.2 J/cm ² (120 mW/cm ² , 60 s), tratamiento semanal	Aceleración de la formación de nuevas células epidérmicas en úlceras de miembros inferiores en 2.5 meses	[3]

Pacientes humanos (n=20) con úlceras venosas, vasculíticas o traumáticas resistentes	400-430	120 mW/cm ²	Se promovió la cicatrización, mejoró la puntuación del lecho de la herida y disminuyó el dolor	[3]
Conejos con 3 heridas cutáneas de espesor total en el lomo	460	50 mW/cm ²	Mejoras en la cicatrización	[3]
Ratas adultas con abrasiones en la piel del lomo	410-435	1.27 W/cm ² , 25 segundos	Inflamación disminuida y una mayor cantidad de colágeno	[3]
Caballo adulto (1 caso) con úlcera infectada en el lomo	460 nm	250 mW, 20 minutos, más gel con AgNPs (16 mg/g)	La terapia combinada fue efectiva en el manejo de la úlcera infectada	[3]
Minicerdos (n=10) con una incisión de 10 cm en el lomo	470 y 685 combinadas	0.008 W/cm ² (470nm), 3.36 J/cm ² por sesión, 420 segundos	Aumento de la formación epidérmica y las conexiones intermoleculares del colágeno	[3]
Ratones BALB/c con quemadura de espesor total infectada por <i>A. baumannii</i>	415	14.6 mW/cm ² , 55.8 J/cm ² .	Efecto bactericida significativo y aceleración de la cicatrización de la quemadura infectada	[3]
Ratas Sprague-Dawley con infección intradérmica por <i>P. acnes</i> en tejido auricular (modelo de acné)	420	6 sesiones, administradas cada quince días	Reducción considerable de los marcadores de inflamación TNF- α y MMP-2.	[4]
Modelos murinos de infecciones bacterianas en heridas y quemaduras por <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i> (incluida una cepa virulenta).	415	Parámetros específicos de dosificación no detallados	Reducción de la carga bacteriana hasta en 3 log10. La terapia evitó la muerte de los ratones por diseminación sistémica de la infección localizada	[5]

Modelo de queratitis infecciosa en ratón (in vivo) y ojo de conejo ex vivo, causada por <i>P. aeruginosa</i> bioluminiscente	415	Una única exposición, aplicada 6 o 24 horas después de la inoculación bacteriana	Reducción rápida y significativa (más de 2 log10) de la carga bacteriana en la córnea infectada, tanto ex vivo como in vivo	[6]
--	-----	--	---	-----

Recientemente, también se ha evidenciado el efecto antimicrobiano de la luz azul en procedimientos quirúrgicos. En el 2025, Tu et al.⁸, publicaron un estudio en el que se exponía que la tasa de supervivencia de los colgajos de piel de ratas aumentaba después de una infección por *S. aureus*, cuando eran tratados con luz roja y azul. Debido a que el trasplante de colgajo de piel es un método convencional de reparación de heridas en cirugía plástica y reconstructiva, y dado que las complicaciones por infección son comunes, se probó el efecto de la luz con el fin de mejorar el procedimiento. Para ello, evaluaron la supervivencia de colgajos de piel aleatorios en ratas Sprague Dawley infectadas con *S. aureus* resistente a la meticilina. Un grupo fue tratado con luz roja y azul, mediante un diodo emisor de luz en una proporción de 1:1, y se realizó un procedimiento de colgajo McFarland, que se infectó posteriormente con la cepa bacteriana. Los resultados demostraron una tasa de supervivencia del colgajo y densidad microvascular significativamente mayores que en el grupo de control ($P < 0,05$). También, los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor inducible por hipoxia (HIF1- α), así como los reguladores fundamentales de la supervivencia y la proliferación celular (PI3K y AKT), fueron notablemente superiores en comparación con el grupo control. Estos resultados concluyen que la luz roja y azul aumentan el área de supervivencia del colgajo infectado en ratas al promover la angiogénesis, aliviar el estrés oxidativo y reducir las cargas bacterianas, lo que indica que la fototerapia es una alternativa muy conveniente, simple y segura para ser aplicada en este tipo de procedimientos quirúrgicos.

IV.1 Toxicidad y seguridad

Cabe destacar que la evidencia publicada sobre el efecto de la luz azul (405–470 nm) en estudios *in vivo* indica que la terapia tiene un excelente perfil de seguridad para el tratamiento de infecciones en la piel y tejidos blandos, ya que muestra una toxicidad mínima o nula para las células de mamíferos con los parámetros utilizados. Las investigaciones recientes aseguran la ausencia de efectos citotóxicos en fibroblastos humanos *in vitro*², no se observa reducción de la proliferación celular ni inducción de apoptosis¹, tampoco aparece daño histológico fuera del objetivo, es decir, en órganos intraabdominales como el hígado, el bazo, el intestino. Los estudios realizados en humanos no reportaron efectos adversos significativos en el tratamiento de úlceras³. Sin embargo, existe una excepción expuesta en el trabajo de Zhu et al.⁶, que demuestra la eficacia antimicrobiana del tratamiento con luz a 415 nm, pero plantea explícitamente la necesidad de realizar más estudios sobre la seguridad para las estructuras oculares, como la córnea y la retina, ya que aseguran que la luz azul de alta energía podría potencialmente causar daño fotoquímico en estos tejidos sensibles. Por lo tanto, mientras que su uso en dermatología se presenta como seguro bajo los protocolos estudiados, su aplicación en oftalmología debe considerarse aún experimental y requiere una evaluación de riesgos muy rigurosa y estudios de seguridad específicos. Esta afirmación está respaldada por el estudio de Cougnard-Gregoire et al.⁹, quienes realizaron una revisión sobre los riesgos oculares de la exposición a la luz azul y concluyeron que, aunque no existe evidencia de que esta longitud de onda sea retinotóxica para el ojo humano en uso normal a niveles de intensidad domésticos o en dispositivos con pantalla, se desconoce la posible toxicidad de la exposición acumulativa a largo plazo y el efecto dosis-respuesta.

La evidencia preclínica *in vivo* presentada en este capítulo confirma el potencial terapéutico de la luz azul más allá de los resultados obtenidos en condiciones *in vitro*. Los modelos animales de infección cutánea, quemaduras y procedimientos quirúrgicos demuestran que la fototerapia no solo reduce significativamente la carga bacteriana, sino que también mejora parámetros clave como la supervivencia, la cicatrización, la angiogénesis y la respuesta

inflamatoria del hospedador. Asimismo, los estudios realizados en pacientes humanos con úlceras crónicas refuerzan su aplicabilidad clínica y destacan su favorable perfil de seguridad en tejidos cutáneos, aunque con la necesaria precaución en estructuras oculares sensibles¹⁰.

Estos hallazgos, sumados a la eficacia demostrada *in vitro* frente a bacterias multirresistentes, biopelículas y hongos patógenos, posicionan a la luz azul como una herramienta versátil y prometedora en el tratamiento de las infecciones. Sin embargo, uno de los horizontes más interesantes que se desprenden a partir de esta evidencia es la posibilidad de potenciar su efecto mediante la combinación con agentes farmacológicos. Por ello, el siguiente capítulo abordará el efecto sinérgico de la luz azul y los medicamentos más utilizados, y explorará cómo esta interacción puede optimizar los resultados terapéuticos, superar resistencias microbianas y ampliar las indicaciones clínicas de la fototerapia antimicrobiana.

Referencias

1. dos Anjos, C., Leanse, L. G., Liu, X., Miranda, H. V., Anderson, R. R., & Dai, T. (2022). Antimicrobial blue light for prevention and treatment of highly invasive *Vibrio vulnificus* burn infection in mice. *Frontiers in Microbiology*, 13, 932466. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.932466>
2. Rupel, K., Zupin, L., Ottaviani, G., Bertani, I., Martinelli, V., Porrelli, D., Vodret, S., Vuerich, R., da Silva, D.P., Bussani, R., Crovella, S., Zarsek, M., Venturi, V., Di Lenarda, R., Biasotto, M., & Zacchigna, S. (2019). Blue laser light inhibits biofilm formation *in vitro* and *in vivo* by inducing oxidative stress. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 5, 29. <https://doi.org/10.1038/s41522-019-0102-9>
3. Bayat, M., Albright, R., Hamblin, M. R., & Chien, S. (2022). Impact of blue light therapy on wound healing in preclinical and clinical subjects: a systematic review. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 13, e69. <https://doi.org/10.34172/jlms.2022.69>
4. Fan, X., Xing, Y. Z., Liu, L. H., Liu, C., Wang, D. D., Yang, R. Y., & Lapidoth, M. (2013). Effects of 420-nm intense pulsed light in an acne animal model. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(9), 1168–1171. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04487.x>

5. Dai, T., Fuchs, B. B., Coleman, J. J., Prates, R. A., Astrakas, C., St Denis, T. G., Ribeiro, M. S., Mylonakis, E., Hamblin, M. R., & Tegos, G. P. (2012). Concepts and principles of photodynamic therapy as an alternative antifungal discovery platform. *Frontiers in Microbiology*, 3, 120. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00120>
6. Zhu, H., Kochevar, I. E., Behlau, I., Zhao, J., Wang, F., Wang, Y., Sun, X., Hamblin, M. R., & Dai, T. (2017). Antimicrobial blue light therapy for infectious keratitis: ex vivo and in vivo studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(1), 586–593. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20272>
7. Jusuf, S., & Cheng, J. X. (2023). Blue light improves antimicrobial efficiency of silver sulfadiazine via catalase inactivation. *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 41(2), 80–87. <https://doi.org/10.1089/photob.2022.0107>
8. Tu, Y., Pan, C., Huang, Y., Ye, Y., Zheng, Y., Cao, D., & Lv, Y. (2025). Red and blue LED light increases the survival rate of random skin flaps in rats after MRSA infection. *Lasers in Medical Science*, 40(1), 34. <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04294-1>
9. Cougnard-Gregoire, A., Merle, B. M. J., Aslam, T., Seddon, J. M., Akin, I., Klaver, C. C. W., Garhöfer, G., Layana, A. G., Minnella, A. M., Silva, R., & Delcourt, C. (2023). Blue light exposure: ocular hazards and prevention—a narrative review. *Ophthalmology and Therapy*, 12 (2), 755–788. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00675-3>
10. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291–297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>

VI

EFFECTO SINÉRGICO DE LA FOTOTERAPIA CON LUZ AZUL EN LA ACTIVIDAD DE LOS ANTIMICROBIANOS CONVENCIONALES

EFFECTO SINÉRGICO DE LA FOTOTERAPIA CON LUZ AZUL EN LA ACTIVIDAD DE LOS ANTIMICROBIANOS CONVENCIONALES

Las terapias combinadas que incluyen la fotoinactivación presentan un enfoque prometedor para aumentar la eficacia de los tratamientos contra cepas bacterianas y fúngicas. Al combinar la luz azul con otros agentes antimicrobianos, como los antibióticos o antifúngicos convencionales, se pueden lograr efectos sinérgicos que optimizan los tratamientos, especialmente en el caso de infecciones difíciles de tratar producidas por patógenos multirresistentes. Como se ha comprobado en estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, la terapia fotodinámica antimicrobiana puede debilitar los mecanismos de resistencia de los microorganismos, haciéndolos más vulnerables a los efectos de los agentes antimicrobianos adicionales¹.

De acuerdo con diversos estudios, la asociación de la luz azul y los antibióticos reduce las concentraciones inhibitorias mínimas necesarias para eliminar cepas bacterianas resistentes^{1,2}. Este efecto sinérgico se debe a la sensibilización previa de la bacteria, provocada por el aumento de la producción de ROS que daña múltiples estructuras bacterianas de forma simultánea, ocasionando incluso cambios en la permeabilidad de las envolturas celulares y alteraciones de las bombas de eflujo. Estos mecanismos fueron puestos en evidencia al comprobar que la combinación de luz azul y doxiciclina generaba un pico de ROS significativamente mayor que cualquiera de los tratamientos por separado, lo que se correlacionaba con una mayor muerte bacteriana³. También se reportaron evidencias del aumento significativo de la permeabilidad de la membrana, mediante tinción con SYTOX Green, lo que facilitaría la penetración de antibióticos⁴.

El concepto de sensibilización previa o “*priming*”, inducido por la luz azul, ha sido demostrado recientemente por Woźniak et al.⁵, quienes lograron aumentar la susceptibilidad de cepas clínicas de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae* extremadamente resistentes a los antibióticos como el cloramfenicol y la colistina, tras una exposición subletal a la luz azul o a la fotoinactivación con Rosa de Bengala. Otros estudios, han demostrado que la dificultad para erradicar biopelículas bacterianas puede abordarse con terapias combinadas. Ronqui et al.⁶ demostraron que la aplicación secuencial de terapia fotodinámica y ciprofloxacina logra una reducción drástica de la carga bacteriana en biopelículas de *S. aureus* y *E. coli*, un efecto no alcanzable con las monoterapias por separado. Esto evidencia que el daño fotodinámico inicial actúa como un agente sensibilizador, que debilita la estructura bacteriana o la biopelícula y facilita la posterior penetración y acción del fármaco.

En este contexto, la acción de la luz azul en actividad sinérgica con los antibióticos, funciona como un coadyuvante, reduciendo la dosis requerida de los fármacos que, de otra forma serían ineficaces, lo que posiblemente disminuye los efectos adversos, y al mismo tiempo, puede ayudar a contener el avance de la resistencia antimicrobiana¹. Los hallazgos de Wozniak et al.³ son clave para fundamentar esta afirmación, ya que estos investigadores observaron que el tratamiento con dosis subletales de luz o fotosensibilizador lograba sensibilizar a las bacterias con resistencia extensiva (XDR; por sus siglas en inglés), de modo que volvían a ser susceptibles a los antibióticos a los que ya se habían reportado como resistentes, gentamicina, doxiciclina, imipenem y la colistina. Por otra parte, la integración de la fotoinactivación con agentes inmunomoduladores pueden mejorar la respuesta inmunitaria del hospedador y fortalecer la eliminación de los microorganismos resistentes⁷.

Para complementar esta información, en la tabla VI.1 se describen los resultados más relevantes publicados recientemente que demuestran la sinergia entre la luz azul y los agentes antimicrobianos.

Tabla VI.6. Sinergia entre luz azul y tratamientos con agentes antimicrobianos.

Microorganismo	Tratamiento combinado	Resultado	Referencia
MRSA (10 aislados clínicos)	Luz azul (460 nm, 250 mW, 1 hora) y AgNPs (concentraciones sub-MIC (1/2 a 1/128 del MIC))	Actividad bactericida significativamente mejorada en comparación con los agentes solos ($p < 0.001$)	[8]
MRSA (10 aislados clínicos)	Luz azul (460 nm, 250 mW, 1 h), AgNPs y Antibióticos (Triple: amoxicilina, azitromicina, claritromicina, linezolid)	Actividad antimicrobiana significativamente mejorada en comparación con la opción doble o con la monoterapia. Mayor efecto con azitromicina/claritromicina.	[8]
<i>S. aureus</i> (MRSA y MSSA)	Luz azul (420 nm LED, 30 mW/cm ² , dosis de luz: 18 J/cm ² , 10 min), Berberina (6.25-1000 µg/mL) y Antibiótico (gentamicina 0.0625 µg/mL, tobramicina 1024 µg/mL)	Reducción de la cultivabilidad de ≈ 9 log UFC/mL. Reducción de la CMI de gentamicina 2048 veces y de tobramicina 512 veces.	[9]
<i>S. aureus</i> (MRSA y MSSA)	Luz azul (420 nm LED, 30 mW/cm ² , dosis de luz: 18 J/cm ² , 10 min), Curcumina (6.25-1000 µg/mL) y Antibiótico (gentamicina 0.0625 µg/mL, tobramicina 1024 µg/mL)	Reducción de la concentración bactericida de curcumina 80 veces frente a ambas cepas. Reducción de la cultivabilidad de ≈ 9 log UFC/mL	[9]
<i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i>	Luz azul (411 nm LED, 24 mW/cm ²) y Antibióticos (Para <i>S. aureus</i> : cloranfenicol, linezolid, ácido fusídico. Para <i>P. aeruginosa</i> : colistina, fosfomicina, ciprofloxacina.)	Se logró sensibilizar a las bacterias a los antibióticos. La sinergia se confirmó <i>in vivo</i> en modelo de herida infectada con <i>S. aureus</i> usando cloramfenicol	[2]
<i>K. pneumoniae</i> XDR y <i>E. cloacae</i> XDR	Luz azul (415 nm) o Luz verde (522 nm) + Rosa de Bengala y Antibióticos (cloramfenicol, colistina, fosfomicina)	Aumento de la susceptibilidad a los antibióticos, sinergia confirmada por múltiples métodos. La combinación aumentó la producción de ROS y la permeabilidad de la membrana.	[5]

<i>S. epidermidis</i>	Luz azul (468 nm, 5 cm distancia, hasta 60 minutos), luz roja (632 nm, 5 cm distancia, hasta 60 minutos) y MB (10 µM / 3 µg/mL)	Efecto sinérgico al compararlo usando una sola longitud de onda. Reducción de 3.3 log (99.95%) a los 30 minutos	[10]
<i>A. baumannii</i>	Luz azul (468nm, 5 cm distancia, hasta 60 min.), luz roja (632nm, 5 cm distancia, hasta 60 min.) y MB (10 µM / 3 µg/mL)	Efecto sinérgico. Reducción de 3.1 log (99.92%) a los 60 min	[10]
<i>Candida spp.</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i>)	Luz blanca de amplio espectro (420-700 nm o LED rojo 625 nm. Fluencia: 18 J/cm ²) y MB y Clorhexidina (CHX)	La combinación con clorohexidina (CHX) mejoró el efecto de fotoinactivación, permitiendo usar concentraciones más bajas de MB para lograr una reducción de 6 log.	[11]
<i>S. aureus</i>	Luz azul (470 nm, fluencia: 30 J/cm ²) y derivado de curcuma cuaternizado (a 10 µM)	Reducción en la supervivencia de más de 5.4 log.	[12]
<i>Acinetobacter baumannii</i> XDR	Luz azul (411 nm) o fototerapia con Rosa de Bengala (515 nm) y Antibióticos (doxiciclina, colistina, imipenem, gentamicina)	Efecto sinérgico demostrado por múltiples métodos estandarizados. Se logró sensibilizar cepas XDR, reduciendo hasta 42 veces la CMI de gentamicina.	[3]

Abreviaturas: AgNPs: nanopartículas de plata; MB: azul de metileno; MIC/CMI: concentración mínima inhibitoria; MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina; MSSA: Staphylococcus aureus sensible a meticilina; XDR: Resistencia extensiva a los antibióticos.

En un estudio realizado por El Hindawi et al¹, en el que se evaluó el efecto de la fotoinactivación con luz azul (405 nm) frente a cepas bacterianas extremadamente resistentes de origen hospitalario en Venezuela, se observó que la fotosensibilidad era independiente de la complejidad del perfil de resistencia de las cepas, lo que sugiere que la luz azul podría ser efectiva incluso donde los antibióticos fallan, y que la terapia combinada con luz azul podría ser una estrategia viable para volver a utilizar antibióticos antiguos, cuya eficacia se ha reportado como ineficiente, frente a cepas multirresistentes.

Con modelos *in vivo* también es posible comprobar cómo la luz azul puede mejorar la eficacia antimicrobiana de ciertos agentes químicos. En un estudio reciente¹³, se diseñó un modelo basado en heridas por abrasión en ratones infectadas con varias especies bacterianas con el objetivo de comprobar la capacidad que tiene la luz a cierta longitud de onda para desactivar la catalasa presente en los patógenos y, por tanto, mejorar significativamente el rendimiento antimicrobiano de compuestos como el peróxido de hidrógeno o la sulfadiazina de plata (SSD). Se realizaron tratamientos diarios con luz LED de 405 nm y crema de SSD al 1% durante cuatro días. La interacción sinérgica evidente contra patógenos Gram negativos y Gram positivos, observada en estudios *in vitro*, se confirmó al comprobar la mejora del rendimiento antimicrobiano de la SSD, lo que permitió sugerir la aplicación de este tratamiento en modelos animales más complejos.

Adicionalmente, la sinergia de la terapia fotodinámica también ha sido recomendada en tratamientos oncológicos. La luz azul actúa sobre las células tumorales sin afectar al tejido sano, lo que reduce los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos. Induce la muerte celular inmunogénica, estimulando la respuesta inmunitaria antitumoral y reduce la recurrencia del cáncer, por lo que se considera un tratamiento prometedor mínimamente invasivo. A esto se le suma el efecto antimicrobiano comprobado de la luz azul en bacterias, hongos y virus, que ha dado lugar a que varios autores propongan la combinación de la luz azul con quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia para aumentar la eficacia del tratamiento¹⁴. Sin embargo, desafíos como la hipoxia tumoral, la penetración tisular limitada y la fototoxicidad requieren investigación continua para optimizar los protocolos y superar las limitaciones¹⁴⁻¹⁶.

Las evidencias experimentales permiten comprender la solidez conceptual y práctica en la que se sustenta el uso de la luz azul como agente antimicrobiano. Desde las investigaciones *in vitro*, que han demostrado su actividad frente a bacterias multirresistentes, biopelículas estructuradas y hongos patógenos, hasta los estudios preclínicos *in vivo*, que han confirmado su eficacia en modelos animales con infección. La seguridad en tejidos

cutáneos, así como la capacidad para modular positivamente la respuesta del hospedador, ha permitido establecer el potencial terapéutico de la luz azul. A esto se le suma la exploración de las sinergias con agentes farmacológicos, una estrategia que no solo potencia el efecto antimicrobiano, sino que abre nuevas vías para enfrentar la creciente amenaza de la resistencia antimicrobiana mediante un enfoque combinado¹⁵. Con base en toda esta información, el siguiente capítulo describe las aplicaciones clínicas de la luz azul en enfermedades infecciosas y revisa los avances más recientes en su implementación en entornos hospitalarios. Además, se hace una recopilación de los hallazgos clínicos encontrados en diversas disciplinas, así como de los desafíos y perspectivas que enfrenta su adopción en la práctica clínica habitual.

Referencias

1. El Hindawi, G., Varela-Rangel, Y. Y., & Araque, M. (2023). Photoinactivation of extensively drug-resistant gram-negative bacteria from healthcare-associated infections in Venezuela. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 11(9), 3175–3182. <https://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20232764>
2. Woźniak, A., & Grinholc, M. (2022). Combined antimicrobial blue light and antibiotics as a tool for eradication of multidrug-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: *in vitro* and *in vivo* studies. *Antioxidants*, 11(9), 1660. <https://doi.org/10.3390/antiox11091660>
3. Wozniak, A., Rapacka-Zdonczyk, A., Mutters, N. T., & Grinholc, M. (2019). Antimicrobials are a photodynamic inactivation adjuvant for the eradication of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*, 10, 229. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00229>
4. Woźniak, A., Kruszewska, B., Pierański, M. K., Rychłowski, M., & Grinholc, M. (2021). Antimicrobial photodynamic inactivation affects the antibiotic susceptibility of *Enterococcus* spp. clinical isolates in biofilm and planktonic cultures. *Biomolecules*, 11(5), 693. <https://doi.org/10.3390/biom11050693>
5. Woźniak, A., Burzynska, N., Zybała, I., Empel, J., & Grinholc, M. (2022). Priming effect with photoactivation against extensively drug-resistant *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 235, 112554. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2022.112554>

6. Ronqui, M. R., de Aguiar Coletti, T. M. S. F., de Freitas, L. M., Miranda, E. T., & Fontana, C. R. (2016). Synergistic antimicrobial effect of photodynamic therapy and ciprofloxacin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 158, 122-129. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.02.036>
7. Tanu, R., Chaudhary, A. A., Prakash, G., Yasmeen, N., Ali, M. A. M., Raza, N., Sharma, P. K., Kumar, A., Yadav, T., & Kumar, V. (2025). Exploring the potential of photodynamic therapy in overcoming multidrug resistance: mechanisms, synergies, and clinical advancements in infectious diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 15, 1624036. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1624036>
8. Akram, F. E., El-Tayeb, T., Abou-Aisha, K., & El-Azizi, M. (2016). A combination of silver nanoparticles and visible blue light enhances the antibacterial efficacy of ineffective antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s12941-016-0164-y>
9. Gonçalves, A. S. C., Leitão, M. M., Fernandes, J. R., Saavedra, M. J., Pereira, C., Simões, M., & Borges, A. (2024). Photodynamic activation of phytochemical-antibiotic combinations for combatting *Staphylococcus aureus* from acute wound infections. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 258, 112978. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2024.112978>
10. Cherif, J., Raddaoui, A., Souissi, N., & Mohamed, N. (2025). Synergistic antibacterial activity of combined blue and red light photodynamic therapy. *AIMS Biophysics*, 12(4), 572-585. <https://doi.org/10.3934/biophy.2025028>
11. Pérez-Laguna, V., Barrera-López, Y., Gilaberte, Y., & Rezusta, A. (2021). *In vitro* effect of photodynamic therapy with different lights and combined or uncombined with chlorhexidine on *Candida* spp. *Pharmaceutics*, 13(8), 1176. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081176>
12. Bakun, P., Wysocki, M., Stachowiak, M., Musielak, M., Długaszewska, J., Mlynarczyk, D. T., Sobotta, L., Suchorska, W. M., & Goslinski, T. (2024). Quaternized curcumin derivative—synthesis, physicochemical characteristics, and photocytotoxicity, including antibacterial activity after irradiation with blue light. *Molecules*, 29(19), 4536. <https://doi.org/10.3390/molecules29194536>
13. Jusuf S, Cheng JX. Blue light improves antimicrobial efficiency of silver sulfadiazine via catalase inactivation. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2023; 41(2):80–87. <https://doi.org/10.1089/photob.2022.0107>
14. Akhtar, F., Misba, L., & Khan, A. U. (2024). The dual role of photodynamic therapy to treat cancer and microbial infection. *Drug Discovery Today*, 29(8), 104099. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104099>
15. Pérez-Laguna, V., García-Luque, I., Ballesta, S., Pérez-Artiaga, L., Lampaya-Pérez, V., Rezusta, A., & Gilaberte, Y. (2021). Photodynamic therapy combined with antibiotics or antifungals against microorganisms that cause skin and soft tissue infections: A

- planktonic and biofilm approach to overcome resistances. *Pharmaceuticals*, 14(7), 603. <https://doi.org/10.3390/ph14070603>.
16. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291-297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>

VII

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA LUZ AZUL EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

APLICACIONES CLÍNICAS DE LA LUZ AZUL EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Existen reportes del uso de la luz para tratar lesiones virales desde los años 70, cuando se popularizó como terapia para el herpes simple. Consistía en aplicar varios tintes de manera tópica en las lesiones antes de proceder a la irradiación con luz blanca. Sin embargo, esta práctica decayó poco tiempo después, ya que en un estudio en la que participaron 96 pacientes con lesiones orolabiales no se observó una mejoría significativa posterior al tratamiento. Además, surgió la preocupación, aunque no se ha comprobado, sobre los posibles efectos cancerígenos de esta terapia¹.

Este panorama ha cambiado tras la publicación de numerosos estudios en los que se ha comprobado la eficacia antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* de la luz con longitudes de onda y dosis específicas sobre múltiples especies, así como la inocuidad para las células infectadas. Hasta el momento la terapia fotodinámica para tratar enfermedades infecciosas se ha aplicado con éxito principalmente en dermatología y en odontología. Sin embargo, su implementación en el tratamiento de infecciones más complejas ha avanzado en los últimos años. La tabla VII.1 muestra una descripción de los avances recientes en el uso clínico de la luz azul para tratar en enfermedades infecciosas localizadas.

Tabla VII.7. Aplicaciones clínicas de la terapia fotodinámica para el tratamiento de infecciones.

Especialidad Médica	Patología	Agente causal	Hallazgos clínicos	Referencia
Dermatología	Acné vulgar	<i>Propionibacterium acnes</i>	Tratamiento eficaz con luz azul para activar las porfirinas endógenas producidas por la bacteria, o aplicando ácido 5-aminolevulínico tópico como fotosensibilizante.	[2, 3]
	Verrugas vulgares y planas	Virus del papiloma humano (HPV)	La fototerapia con ácido 5-aminolevulínico ofrece mejores resultados que técnicas estándar. La luz blanca es más efectiva que la roja o azul.	[4,5]
	Eritrasma	<i>Corynebacterium minutissimum</i>	Se ha tratado con éxito explotando las porfirinas endógenas de la bacteria bajo luz azul.	[6]
	Foliculitis por Malassezia	<i>Malassezia furfur</i>	Fototerapia combinada con metilaminolevulinato.	[7]
	Tiña Pie, inguinal, onicomicosis	<i>Trichophyton spp</i>	La fototerapia con ácido 5-aminolevulínico ha utilizado para infecciones entre los dedos, en la ingle y en las uñas.	[2]
	Leishmania-sis cutánea	<i>Leishmania spp.</i> (parásito)	Casos tratados con luz azul y ácido 5-aminolevulínico, mostraron resultados prometedores.	[8]
Odontología	Periodontitis	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>	La luz azul se utiliza como coadyuvante en la desinfección de bolsas periodontales, comúnmente con azul de toluidina O.	[9]
	Endodoncia (infección del conducto radicular)	<i>Enterococcus faecali</i>	La luz azul se emplea para desinfectar el conducto radicular después del tratamiento mecánico, usando azul de toluidina o un conjugado de PEI-ce6 (polietilenimina (PEI) y clorina e6 (ce6)).	[10]

Gastroenterología	Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	Tratamientos utilizando luz azul con Ácido 5-aminolevulínico o la luz azul sola han demostrado una reducción bacteriana muy significativa, hasta erradicación, en el tejido gástrico tratado. Resultados comprobados mediante biopsias comparativas y cultivos.	[11,12]
Otorrinolaringología	Papilomatosis respiratoria recurrente	Virus del papiloma humano (HPV)	Tratamiento con luz azul reduce significativamente la tasa de crecimiento de los papilomas en la vía aérea.	[13]
	Condiloma acuminado	Virus del papiloma humano (HPV)	Se trata con fototerapia tópica utilizando varios fotosensibilizantes, incluyendo Ácido 5-aminolevulínico y Metil amino levulinato.	[14]
Neurología Neurocirugía	Absceso cerebra	Infección bacteriana	Caso reportado de tratamiento con luz azul utilizando hemato porfirina inyectada en la cavidad del absceso.	[15]

La terapia fotodinámica no consiste solo en luz azul, sino que requiere de una sinergia química. Es decir, para que el tratamiento sea exitoso, es necesario combinar un fotosensibilizador con luz de una longitud de onda específica. Como se muestra en la tabla 6, la luz azul ha sido eficaz para tratar *P. acnes* y *H. pylori* al activar las porfirinas que presentes naturalmente la bacteria. Sin embargo, la combinación de la luz con precursores que la célula convierte en fotosensibilizadores activos durante el proceso, tal como el ácido 5-aminolevulínico (ALA), mejora el resultado.

Li y Wu¹⁶ probaron la combinación de ALA-carvacrol-luz azul en biopelículas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, así como en biopelículas polimicrobianas formadas por cinco patógenos multirresistentes (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*) tanto *in vitro* como *in vivo*. Encontraron que el ALA no solo aumenta la eficacia de eliminación, sino que también

ayuda a identificar las infecciones para guiar el proceso de desbridamiento, aplicar una fototerapia precisa y evaluar la efectividad del tratamiento de manera oportuna.

Las aplicaciones documentadas en dermatología, odontología, gastroenterología, otorrinolaringología e incluso neurocirugía confirman que la fototerapia antimicrobiana ha trascendido el ámbito experimental y se ha convertido en una herramienta terapéutica viable en múltiples especialidades médicas¹⁷. Los resultados obtenidos en el tratamiento del acné, la infección por *Helicobacter pylori*, las periodontitis, las verrugas virales y las micosis cutáneas demuestran que la luz azul, ya sea sola o en combinación con fotosensibilizadores u otros antimicrobianos, es una alternativa eficaz y segura frente a patógenos de diversa naturaleza. No obstante, el potencial de la luz azul no se limita al tratamiento directo de infecciones en pacientes. Su capacidad para inactivar microorganismos en superficies y diversos entornos abre una perspectiva igualmente relevante, relacionada con la prevención de infecciones asociadas a la atención sanitaria mediante el control ambiental. Por ello, el siguiente capítulo abordará la desinfección ambiental y hospitalaria con luz azul y explorará los avances en el desarrollo de sistemas de iluminación continua o pulsada para reducir la carga microbiana en quirófanos, habitaciones hospitalarias y otras superficies de alto riesgo, así como su potencial para contribuir a la prevención de infecciones asociadas a la atención sanitaria en un contexto de creciente resistencia antimicrobiana.

Referencias

1. Hamblin, M. R., & Hasan, T. (2004). Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? Photochemical & Photobiological Sciences, 3(5), 436-450. <https://doi.org/10.1039/b311900a>
2. Kharkwal, G. B., Sharma, S. K., Huang, Y. Y., Dai, T., & Hamblin, M. R. (2011). Photodynamic therapy for infections: clinical applications. Lasers in Surgery and Medicine, 43(7), 755-767. <https://doi.org/10.1002/lsm.21080>
3. Ammad, S., Gonzales, M., Edwards, C., Finlay, A. Y., & Mills, C. (2008). An assess-

- ment of the efficacy of blue light phototherapy in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 7(3), 180–188. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2008.00386.x>
4. Schroeter, C. A., Pleunis, J., van Nispen tot Pannerden, C., Reineke, T., & Neumann, H. A. (2005). Photodynamic therapy: new treatment for therapy-resistant plantar warts. *Dermatologic Surgery*, 31(1), 71–75. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31011>
 5. Lin, M. Y., & Xiang, L. H. (2008). Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for recalcitrant facial flat wart in Chinese subjects. *The Journal of Dermatology*, 35(10), 658–661. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2008.00543.x>
 6. Darras-Vercambre, S., Carpentier, O., Vincent, P., Bonnevalle, A., & Thomas, P. (2006). Photodynamic action of red light for treatment of erythrasma: Preliminary results. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 22(3), 153–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2006.00211.x>
 7. Lee, J. W., Kim, B. J., & Kim, M. N. (2010). Photodynamic therapy: new treatment for recalcitrant *Malassezia* folliculitis. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(2), 192–196. <https://doi.org/10.1002/lsm.20857>
 8. Asilian, A., & Davami, M. (2006). Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: A placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31(5), 634–637. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02182.x>
 9. Chondros, P., Nikolidakis, D., Christodoulides, N., Rossler, R., Gutknecht, N., & Sculean, A. (2009). Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: A randomized controlled clinical trial. *Lasers in Medical Science*, 24(5), 681–688. <https://doi.org/10.1007/s10103-008-0565-z>
 10. Garcez, A. S., Nunez, S. C., Hamblin, M. R., & Ribeiro, M. S. (2008). Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion. *Journal of Endodontics*, 34(2), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.10.020>
 11. Wilder-Smith, C. H., Wilder-Smith, P., Grosjean, P., van den Bergh, H., Woodtli, A., Monnier, P., Dorta, G., Meister, F., & Wagnières, G. (2002). Photoeradication of *Helicobacter pylori* using 5-aminolevulinic acid: preliminary human studies. *Lasers in Surgery and Medicine*, 31(1), 18–22. <https://doi.org/10.1002/lsm.10066>
 12. Ganz, R. A., Viveiros, J., Ahmad, A., Ahmadi, A., Khalil, A., Tolkoff, M. J., Nishioka, N. S., & Hamblin, M. R. (2005). *Helicobacter pylori* in patients can be killed by visible light. *Lasers in Surgery and Medicine*, 36(4), 260–265. <https://doi.org/10.1002/lsm.20161>
 13. Shikowitz, M. J., Abramson, A. L., Freeman, K., Steinberg, B. M., & Nouri, M. (1998). Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: Immediate and long-term results. *The Laryngoscope*, 108(7), 962–967. <https://doi.org/10.1002/lary.10066>

org/10.1097/00005537-199807000-00002

14. Istomin, Y. P., Lapzevich, T. P., Chalaev, V. N., Shliakhtsin, S. V., & Trukhachova, T. V. (2010). Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia grades II and III with Photolon. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 7(3), 144–151. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2010.06.005>
15. Lombard, G. F. S. T., & Lanotte, M. M. (1985). The treatment of neurosurgical infections by lasers and porphyrins (pp. 363–366). Padova: Edizione Libreria Progetto.
16. Li, Y., & Wu, M. X. (2022). Visualization and elimination of polymicrobial biofilms by a combination of ALA-carvacrol-blue light. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 234, 112525. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2022.112525>
17. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291–297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>

VIII

DESCONTAMINACIÓN AMBIENTAL CON LUZ AZUL

DESCONTAMINACIÓN AMBIENTAL CON LUZ AZUL

La implementación de la luz azul para reducir la contaminación ambiental en las instalaciones sanitarias se presenta como una estrategia innovadora y eficaz para mejorar las condiciones de los entornos médicos y contribuir con la sostenibilidad medioambiental. La contaminación de las superficies en las habitaciones y otros espacios de los centros médicos supone un importante factor de riesgo para la colonización e infección de pacientes con patógenos multirresistentes. Se ha demostrado que una limpieza y desinfección más eficaces reducen la incidencia de infecciones asociadas a la atención médica. Sin embargo, la presencia del paciente en la habitación y el rápido recolonizado de las superficies y los dispositivos médicos por bacterias patógenas limitan el proceso de limpieza y desinfección. Por esta razón, es esencial desarrollar métodos de desinfección versátiles e inocuos para los pacientes y que se puedan aplicar en habitaciones y/o superficies.

Maclean et al.¹, son pioneros en la evaluación del impacto de la irradiación con luz azul sobre superficies. Comenzaron probando una longitud de onda 405 nm con un espectro estrecho de alta intensidad sobre superficies de 10 m² dentro de ambientes de aislamiento en un hospital. Los resultados del estudio demostraron que, en habitaciones desocupadas, se observó una reducción del 90 % en los niveles bacterianos superficiales. Por otro lado, en situaciones de habitación ocupada, específicamente en casos de pacientes con quemaduras infectadas con cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes a ciertos antibióticos, se alcanzaron reducciones que oscilaron entre el 56 % y el 86 %.

En otro estudio, Maclean et al.² evaluaron la eficacia de un sistema de luz de 405 nm instalado en el techo de una unidad de cuidados intensivos para la desinfección ambiental durante diferentes situaciones. En cada caso,

se evaluaron los niveles de contaminación bacteriana en las superficies de contacto próximas al área de estudio antes, durante y después de utilizar el sistema de irradiación, que se empleó de manera continua durante las horas diurnas en sincronía con la iluminación del hospital.

Para el primer ensayo, se utilizó un espacio que había estado ocupado por un paciente durante 9 días antes de iniciar las pruebas y se observó una reducción media del 67 % en los recuentos de *Staphylococcus*. En la segunda prueba, el ambiente había sido ocupado por un paciente durante 12 horas antes de comenzar la irradiación. En este caso, no se demostró una reducción bacteriana estadísticamente significativa, posiblemente debido a la baja contaminación bacteriana al inicio de la prueba. En un tercer experimento, se examinó el efecto de la exposición directa e indirecta de la luz de 405 nm. Los resultados del estudio demostraron que, en condiciones de exposición directa, se observó una reducción bacteriana media del 63 %. Sin embargo, tras interrumpir la exposición a la luz, se evidenció un incremento del 94 % en el número de bacterias viables. Por otro lado, se observó que las superficies muestreadas bajo exposición indirecta, exhibieron una reducción del 48 % en los recuentos bacterianos, y un incremento del 7 % después de la interrupción de la luz. En general, los estudios realizados demostraron que la exposición a la luz de 405 nm tanto directa como la indirecta, se relaciona con una reducción notable de los índices de contaminación bacteriana en las superficies de contacto.

En el estudio realizado por Bache et al.³, se exponen los resultados de un proceso de desinfección aplicado a la unidad de quemados del Hospital Real de Glasgow, mediante la aplicación de luz de 405 nm. Estos investigadores evaluaron diferentes niveles de irradiación y tiempos de exposición, encontrando que, a pesar de la ausencia de una correlación entre los valores de irradiación, los recuentos hubo bacterianos disminuían de forma proporcional con la duración de la exposición a la luz azul. En concordancia con las investigaciones previas, además de evidenciar la disminución en la cuantificación de microorganismos, luego de la radiación a 405 nm, se observó un aumento posterior a la interrupción de la aplicación del tratamiento. En la

tabla VIII.1 se resumen los resultados de investigaciones similares que ponen en evidencia la eficacia de la luz azul para la desinfección de ambientes.

Tabla VIII.8. Desinfección ambiental y de superficies con luz azul.

Longitud de onda	Patógeno objetivo	Tipo de estudio	Parámetros	Resultados	Referencia
Luz Violeta-Azul (405 nm)	Revisión general de bacterias, hongos y esporas.	Revisión de estudios <i>in vitro</i> y ensayos en entornos hospitalarios (aire y superficies expuestas).	Sistema HINS-light EDS para desinfección ambiental continua en áreas ocupadas.	Eficacia germicida significativa contra una amplia gama de patógenos. Permite la desinfección continua y segura en entornos ocupados, complementando la limpieza estándar.	[4]
Luz Azul (462 nm) LED	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> .	<i>In vitro</i> (suspensión en placa) simulando desinfección de objetos.	462 nm, distancia 1.5 cm, irradiancia 3.01 mW/cm ² , hasta 4 h de exposición continua.	Erradicación completa (7 log) de las bacterias Gram-positivas tras 3 horas. Reducción significativa pero no total de las Gram-negativas (<i>P. aeruginosa</i> reducida a 1.12 log a las 4 horas).	[5]
Luz Violeta-Azul (405 nm) LED	Microorganismos ambientales (bacterias, levaduras, mohos) y MRSA.	Estudio <i>in situ</i> en superficies de alto contacto de un laboratorio hospitalario.	405 nm, exposición durante 7 días en ciclos de 12 h de luz/12 h de oscuridad.	Reducción significativa de la carga microbiana ambiental. En superficies sin sombras (manija), se logró esterilidad. Reducción significativa de MRSA, con mayor efecto en superficies de acero que de plástico.	[6]
Luz Azul (405 nm)	HCoV-229E (coronavirus humano, sustituto de SARS-CoV-2).	Estudio <i>in vitro</i> sobre superficies y en aire.	405 nm, dosis de 78 J/cm ² (para superficie).	Reducción del 89% del virus inoculado en superficies.	[7]

Teniendo en cuenta el éxito experimental de la luz azul para la desinfección de ambientes, se han propuesto protocolos de esterilización con luz de 405 nm que complementan el tratamiento convencional. El proceso debe comenzar con la preparación previa del área, ya que la luz no atraviesa la materia orgánica densa ni el polvo grueso. En este caso, es crucial la limpieza mecánica con detergente para eliminar los restos biológicos visibles y polvo. También es necesario organizar el mobiliario para minimizar las áreas de sombra y proteger el material fotosensible. El emisor de luz debe colocarse en el centro del salón o moverse en tres puntos distintos, para asegurar que la luz llegue a todos los ángulos. La distancia recomendada del suelo es entre 2 a 2,5 metros, con un ángulo de 30 a 45° para superficies horizontales. El tiempo de exposición, dependerá de la dosis, aunque se recomienda de 50 a 100 mW/cm² de luz a 405 nm por un tiempo que puede oscilar entre 10 y 30 minutos. La frecuencia de aplicación dependerá de la zona que se desee desinfectar, puede ser después de cada alta o egreso del paciente para las áreas de las habitaciones, dos veces al día para el caso de quirófanos y una vez al día en horario nocturno para las áreas comunes. Para verificar la correcta implementación del protocolo se recomienda utilizar tarjetas químicas fotosensibles colocadas en puntos ciegos para confirmar que se ha alcanzado la dosis necesaria^{1,3}.

También existen investigaciones que respaldan el impacto de la luz azul en los ecosistemas microbianos organizados sobre dispositivos médicos⁸. Maknuna et al.⁹, evaluaron la eficacia de un tratamiento con láser de 405 nm para inhibir el crecimiento bacteriano en un catéter uretral *in vitro*. Para ello, incubaron el catéter uretral en un medio con *S. aureus* durante tres días en condiciones dinámicas para inducir la formación de biopelículas y, posteriormente, aplicaron irradiación con láser de 405 nm durante 5, 10 y 15 minutos. Los resultados demostraron que la producción de ROS contribuyó a eliminar la biopelícula de la sonda uretral tras la irradiación a 405 nm, con una tasa de inhibición equivalente a una reducción de 2,2 log UFC después de una irradiación de 0,3 W/cm² durante 10 minutos. Además, el catéter o sonda tratado presentó una reducción significativa en la formación de biopelículas en comparación con aquel sin tratar. Se concluyó que el tratamiento óptico

con láser de 405 nm inhibe el crecimiento bacteriano en este tipo de material clínico, con toxicidad mínima o nula.

La evidencia presentada a lo largo de este capítulo demuestra que el potencial de la luz azul trasciende el ámbito terapéutico, mostrando valor a la hora de diseñar protocolos de desinfección ambiental. La fotoinactivación ofrece una solución innovadora para un problema persistente, dando lugar a nuevas perspectivas para la prevención de infecciones, lo que consolida a la desinfección con luz azul como una herramienta de salud. Sin embargo, la traslación definitiva de estas tecnologías a la práctica clínica habitual requiere un marco normativo claro que garantice su seguridad, eficacia y estandarización. Por ello, el siguiente capítulo abordará la regulación y normativa de los dispositivos de emisión de luz azul para uso clínico, analizando los estándares internacionales, los requisitos de homologación, las clasificaciones de riesgo y los desafíos regulatorios que enfrenta la incorporación de estas tecnologías emergentes en los sistemas de salud, tanto para aplicaciones terapéuticas directas como para estrategias de desinfección ambiental continua.

Referencias

1. Maclean, M., Macgregor, S. J., Anderson, J. G., Woolsey, G. A., Coia, J. E., Hamilton, K., Taggart, I., Watson, S. B., Thakker, B., & Gettinby, G. (2010). Environmental decontamination of a hospital isolation room using high-intensity narrow-spectrum light. *Journal of Hospital Infection*, 76(3), 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.07.010>
2. MacLean, M., Booth, M. G., Anderson, J., MacGregor, S., Woolsey, G., Coia, J. E., Hamilton, K., & Gettinby, G. (2013). Continuous decontamination of an intensive care isolation room during patient occupancy using 405nm light technology. *Journal of Infection Prevention*, 14(5), 176–181. <https://doi.org/10.1177/1757177413483646>
3. Bache, S. E., Maclean, M., Gettinby, G., Anderson, J. G., MacGregor, S. J., & Taggart, I. (2018). Universal decontamination of hospital surfaces in an occupied inpatient room with a continuous 405 nm light source. *Journal of Hospital Infection*, 98(1), 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.07.010>
4. Maclean, M., McKenzie, K., Anderson, J. G., Gettinby, G., & MacGregor, S. J. (2014). 405

- nm light technology for the inactivation of pathogens and its potential role for environmental disinfection and infection control. *Journal of Hospital Infection*, 88(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.06.004>
5. Llinares Pinel, F., Pozuelo de Felipe, M. J., Uruburu Ferrón, D., Baeza Moyano, D., Bueno Fernández, S., Awad Parada, T., & González Lezcano, R. A. (2025). The potential of blue light as a disinfection strategy in indoor environments. *Nature Environment and Pollution Technology*, 24(1), D1597. <https://doi.org/10.46488/NEPT.2025.v24i01.D1597>
 6. Amodeo, D., Manzi, P., De Palma, I., Puccio, A., Nante, N., Barcaccia, M., Marini, D., & Pietrella, D. (2023). Efficacy of Violet-Blue (405 nm) LED Lamps for Disinfection of High-Environmental-Contact Surfaces in Healthcare Facilities: Leading to the Inactivation of Microorganisms and Reduction of MRSA Contamination. *Pathogens*, 12(11), 1338. <https://doi.org/10.3390/pathogens12111338>
 7. Singh, D., Soorneedi, A. R., Vaze, N., Domitrovic, R., Sharp, F., Lindsey, D., Rohr, A., Moore, M. D., Koutrakis, P., Nardell, E., & Demokritou, P. (2023). Assessment of SARS-CoV-2 surrogate inactivation on surfaces and in air using UV and blue light-based intervention technologies. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 73(3), 200-211. <https://doi.org/10.1080/10962247.2022.2157907>
 8. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291-297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>
 9. Maknuna, L., Tran, V. N., Lee, B. I., & Kang, H. W. (2023). Inhibitory effect of 405 nm laser light on bacterial biofilm in urethral stent. *Scientific Reports*, 13, 3908. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30280-0>

IX

REGULACIÓN Y NORMATIVA PARA EL USO CLÍNICO DE DISPOSITIVOS DE EMISIÓN DE LUZ AZUL

REGULACIÓN Y NORMATIVA PARA EL USO CLÍNICO DE DISPOSITIVOS DE EMISIÓN DE LUZ AZUL

Considerado el potencial clínico de la luz azul, varios investigadores se han centrado en mejorar los métodos de aplicación. Los protocolos actuales de terapia con luz azul buscan eliminar rápidamente las bacterias mediante dosis únicas o múltiples, cada una con una duración entre 10 minutos y 1 hora, lo que requiere intensidades ópticas elevadas que superiores a los 10 milivatios por cm^2 . Las Intensidades entre 50 y 100 mW/cm^2 han demostrado una potente eficacia bactericida *in vitro* de manera dosis-dependiente¹⁻⁵. Sin embargo, cuando se avanza a pruebas *in vivo* en modelos animales es necesario considerar que los niveles de alta intensidad plantean un riesgo de daño fototérmico, que aumenta con dosis repetidas para prevenir la recaída bacteriana⁶. Además, la alta irradiancia exigida impone importantes limitaciones prácticas a las fuentes de luz, especialmente para heridas grandes que requieren una alta potencia total y una gestión térmica adecuada para irradiar grandes áreas.

Hui et al.⁷, introducen una estrategia de fototerapia que emplea una exposición prolongada y continua a la luz azul con una irradiancia inferior en más de un orden de magnitud ($5 \text{ mW}/\text{cm}^2$) a la reportada en pruebas habituales. Este método ejerce presión bacteriostática constante, mantiene la carga biológica de la herida en niveles bajos, al tiempo que minimiza los riesgos fototérmicos. Estos investigadores realizaron ensayos preclínicos en modelos de ratas con infección de heridas, utilizando parches emisores de luz portátiles y personalizados, y demostraron la seguridad y eficacia de la baja irradiancia de luz azul para suprimir infecciones inducidas por *S. aureus* resistentes a la meticilina y *P. aeruginosa* multirresistentes.

Por su parte, Goh et al.⁸, investigaron los efectos de una nueva fibra óptica isotrópica en condiciones *in vitro* para el tratamiento de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos y de otra cepa de *S. aureus* resistente a la meticilina. Los ensayos se llevaron a cabo con suspensiones bacterianas, haciendo al menos tres repeticiones por cepa, y utilizando tubos experimentales de baja y alta potencia que suministraban cinco longitudes de onda: 405, 415, 435, 450 y 475 nm durante 60 minutos. De este modo pudieron comprobar que la nueva fibra óptica isotrópica exhibe efectos bactericidas sobre *P. aeruginosa* solo cuando se usa fibras ópticas de alta potencia con una diferencia de $\log 10 \text{ UFC/mL} \pm \text{SD}$ de $-3,71 \pm 0,01$ a los 60 minutos ($p = 0,03$). Por el contrario, la fibra óptica isotrópica exhibió efectos bactericidas sobre *S. aureus* con ambas potencias, con una diferencia de $\log 10 \text{ UFC/mL} \pm \text{SD}$ de $-3,73 \pm 0,08$ a los 60 minutos ($p = 0,03$) y $-3,07 \pm 0,28$ a los 20 min ($p = 0,02$), para baja y alta potencias, respectivamente. Estos estudios demostraron que la fibra óptica isotrópica tiene efectos bactericidas *in vitro*, y que podría ser una opción terapéutica para tratar infecciones causadas por cepas con resistencia múltiple a los antibióticos.

Encontramos numerosas investigaciones que buscan presentar el mejor método de emisión de luz en el rango de 400 a 470 nm, pero su potencial riesgo fotobiológico obliga a una regulación estricta basada en estándares de seguridad eléctrica y eficacia clínica.

IX.1. Marcos regulatorios

Los dispositivos médicos de emisión de luz azul se clasifican como Clase II, es decir de riesgo moderado, según las normativas de la FDA (Food and Drug Administration) de EEUU y el MDR (Medical Device Regulation) de la Unión Europea.

Administración de alimentos y medicamentos de EEUU

La FDA regula específicamente este tipo de dispositivos bajo el código 21

CFR 878.4810, reconociéndolos como instrumentos quirúrgicos láser/luz para dermatología y cirugía. En este caso, para comercializarlos es necesario presentar una notificación previa para demostrar su equivalencia sustancial con los dispositivos ya aprobados. En el 2023, la FDA publicó un borrador de la Guía de Fotobiomodulación que establece los requisitos de las pruebas no clínicas y el etiquetado de seguridad aplicables a los dispositivos que usan cualquier parte del espectro siempre que su mecanismo de acción sea la fotobiomodulación¹³.

En el caso de que se desee comercializar un equipo de emisión de luz azul para uso médico, por ejemplo, para tratar afecciones de la piel, la guía establece que la solicitud a la FDA debe incluir la caracterización del dispositivo, en la que se indique la longitud de onda específica emitida, la potencia radiante, la irradiancia, el patrón de exposición y el sistema de control de la dosis. Además, se deben incluir resultados de ensayos de laboratorio que demuestren que la luz azul emitida es segura y que cumple con los estándares de seguridad eléctrica y óptica (norma IEC 60601-2-83 para dispositivos de terapia láser y por luz), así como estudios clínicos, dependiendo del uso previsto, la equivalencia sustancial con otros dispositivos y el etiquetado reglamentario con las instrucciones de uso, la condición médica a tratar, la dosis de luz recomendada, las contraindicaciones y las advertencias de seguridad¹³.

Reglamento de dispositivos médicos en Europa

Bajo el nuevo reglamento MDR, los dispositivos de terapia de luz deben cumplir con los "Requisitos Generales de Seguridad y Funcionamiento" (GSPR), los cuales se clasifican según su uso previsto (médico o no médico) y el riesgo asociado. Además, recientemente, fue publicada la norma EN IEC 60601-2-57:2026 alineada con el MDR, que es obligatoria para equipos de fuentes de luz no láser. Los requisitos clave para la comercialización están relacionados con la evaluación clínica que deja en evidencia y respalda las afirmaciones médicas o estéticas mediante investigaciones científicas, y con la atención especial a las normas de seguridad ocular y control de dosis, además de

la notificación obligatoria para Clases IIa (riesgo medio-bajo) y Clases IIb (riesgo medio-alto)¹⁴.

Normas COVENIN en Venezuela

La regulación de los equipos de emisión de luz con fines clínicos según las normas COVENIN (Comisión Venezolana de Normas Industriales), se fundamenta en la seguridad del paciente y del personal operador, y se centra en el control de las radiaciones no ionizantes y en el registro sanitario de los equipos médicos²¹.

La Norma COVENIN 2238:2000 es el pilar técnico para el uso de láseres en entornos biomédicos, ya que establece los límites de exposición y las medidas de control para evitar daños biológicos. La clasificación del riesgo se basa en la potencia y en la capacidad del daño ocular. Se reconoce la Clase 3B de láseres cuya visión directa es peligrosa, se usan comúnmente en fisioterapia y en algunos tratamientos dermatológicos, así como la Clase 4, que corresponde a los láseres de alta potencia que pueden causar daños graves en la piel y riesgo de incendios. En esta norma, el riesgo específico de la luz azul se menciona como una advertencia sobre el peligro relacionado con la fototoxicidad retiniana incluso sin quemadura térmica inmediata²¹.

La normativa exige protocolos específicos para las áreas donde se utilizan estos dispositivos. Se requiere de protección ocular obligatoria, señalización en las áreas de tratamiento y control del entorno mediante marcas físicas o cortinas no inflamables. El registro y control sanitario de todo dispositivo LED o láser para el tratamiento de enfermedades infecciosas debe cumplir con los requisitos del Servicio Autónomo de Contraloría Sanitaria (SACS), lo que incluye inscribirse en el registro sanitario bajo la Resolución N° 55, que demuestra su seguridad y eficacia clínica, y obtener un permiso de funcionamiento. Además, según la norma COVENIN 2237-89, debe designarse a una persona responsable de supervisar el cumplimiento de las normas de

seguridad y el mantenimiento de los equipos, y el personal debe estar formado en la gestión de riesgos de radiaciones no ionizantes²¹.

IX.2. Estándares técnicos internacionales

Para que un dispositivo sea aprobado para uso clínico, debe cumplir con los requisitos por ISO e IEC, las dos principales organizaciones internacionales de normalización encargadas de la estandarización de tecnologías y procesos. La ISO (International Organization for Standardization) se encarga de la gestión, los procesos y sectores no eléctricos, mientras que IEC (International Electrotechnical Commission) se especializa en tecnologías eléctricas, electrónicas y afines. La tabla IX.1 muestra los estándares y las regulaciones aplicables a los dispositivos de luz azul vigentes para el 2026.

Tabla IX.1. Estándares y regulaciones para dispositivos de luz azul con fines clínicos.

Estándar / Regulación	Descripción	Referencia
IEC 60601-2-57:2023/26	Seguridad básica y funcionamiento esencial. Define los límites de irradiancia para evitar quemaduras térmicas en tejidos durante el tratamiento de infecciones.	[15]
IEC 62471:2024 (Ed. 2)	Seguridad Fotobiológica. Clasifica el riesgo de la luz para la retina. Obligatorio para certificar que el dispositivo no causa degradación macular.	[16]
ANSI/IES RP-27	Prácticas recomendadas para seguridad fotobiológica. Guía específica sobre la medición de la radiación óptica en entornos médicos.	[17]
ISO 10993-1:2025	Biocompatibilidad. Evaluación de los efectos de la luz azul intensa sobre la integridad del ADN celular (genotoxicidad) en la zona tratada.	[18]
FDA 21 CFR 878.4810	Clasificación de Dispositivos de Luz. Regula los parámetros de salida (longitud de onda y potencia) para su comercialización en EEUU.	[19]
MDR (EU) 2017/745	Reglamento de Dispositivos Médicos. Exige evidencia clínica de que la luz azul es efectiva contra patógenos específicos sin citotoxicidad.	[20]

IX.3. Desafíos regulatorios que enfrenta la incorporación de tecnologías de emisión de luz azul en la práctica médica

La incorporación de la luz azul para el tratamiento de enfermedades infecciosas no solo exige un cambio de paradigma, sino también plantea importantes desafíos regulatorios significativos necesarios para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento. Es importante considerar que antes de que un organismo regulador apruebe un dispositivo de emisión de luz, es necesario contar con resultados sólidos que garanticen su seguridad y eficacia. En vista de que no existe una única vía de estandarización y que la dosis de luz necesaria para eliminar a un microorganismo depende de múltiples factores, establecer parámetros de tratamiento reproducibles para una indicación clínica específica, constituye un desafío científico que debe resolverse. Por otro lado, aunque las investigaciones sugieren que existe una selectividad a la hora de causar algún efecto sobre los tejidos, determinar los límites superiores de seguridad para aplicaciones clínicas exige de una validación rigurosa *in vivo*. Además, las agencias gubernamentales exigen pruebas a largo plazo para asegurar que el uso generalizado de la luz azul no provoque algún tipo de resistencia a la fototerapia.

Muchos fabricantes prefieren registrar los equipos de emisión de luz azul como dispositivos estéticos para evitar la rigurosa normativa que requiere un dispositivo médico para el tratamiento de infecciones. Promocionar un equipo con la promesa de curar una determinada infección, requiere de la presentación de ensayos clínicos de fase III, lo cual resulta costoso y lento para las empresas tecnológicas. Por este motivo, se ha optado por registrar los equipos de luz azul como dispositivos para el bienestar. Por otro lado, cuando la luz azul se utiliza junto con un agente fotosensibilizante, el desafío regulatorio se duplica, ya que es necesaria la aprobación tanto el equipo médico como del agente químico. La combinación de ambos requiere una validación conjunta, lo que complica los procesos de certificación. La regulación y la normativa para dispositivos de emisión de luz azul presentada en este capítulo revelan un panorama complejo pero necesario para la traslación segura y efectiva de esta tecnología a la práctica clínica. Los marcos regu-

latorios establecidos por la FDA, el MDR europeo y las normas COVENIN en Venezuela, junto con los estándares técnicos internacionales, garantizan que los dispositivos de fototerapia cumplen con los requisitos fundamentales de seguridad y eficacia clínica. Sin embargo, se pone de manifiesto el desafío al que se enfrenta la incorporación de estas nuevas tecnologías en la práctica médica. Con esta visión integral, el siguiente capítulo abordará de manera crítica las ventajas y limitaciones del uso de la luz azul como agente antimicrobiano, sintetizando las fortalezas que la posicionan como una alternativa terapéutica frente a la crisis de la resistencia antimicrobiana, pero también analizando sus debilidades y los desafíos que deben superarse para lograr su adopción generalizada en la práctica clínica.

Referencias

1. Hamblin, M. R., Viveiros, J., Yang, C., Ahmadi, A., Ganz, R. A., & Tolkoff, M. J. (2005). *Helicobacter pylori* accumulate photoactive porphyrins and is killed by visible light. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(7), 2822–2827. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.7.2822-2827.2005>
2. Kawada, A., Aragane, Y., Kameyama, H., Sangen, Y., & Tezuka, T. (2002). Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and *in vitro* investigation. *Journal of Dermatological Science*, 30(2), 129–135. [https://doi.org/10.1016/s0923-1811\(02\)00068-3](https://doi.org/10.1016/s0923-1811(02)00068-3)
3. Bravo, A. R., Fuentealba, F. A., González, I. A., & Palavecino, C. E. (2024). Use of antimicrobial photodynamic therapy to inactivate multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: scoping review. *Pharmaceutics*, 16(12), 1626. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121626>
4. Maclean, M., MacGregor, S. J., Anderson, J. G., & Woolsey, G. (2009). Inactivation of bacterial pathogens following exposure to light from a 405-nanometer light-emitting diode array. *Applied and Environmental Microbiology*, 75(7), 1932–1937. <https://doi.org/10.1128/AEM.01892-08>
5. Lipovsky, A., Nitzan, Y., Gedanken, A., & Lubart, R. (2010). Visible light-induced killing of bacteria as a function of wavelength: implication for wound healing. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(6), 467–472. <https://doi.org/10.1002/lsm.20948>
6. Dai, T., Gupta, A., Huang, Y. Y., Sherwood, M. E., Murray, C. K., Vrahas, M. S., Kielian, T., & Hamblin, M. R. (2013). Blue light eliminates community-acquired methici-

- llin-resistant *Staphylococcus aureus* in infected mouse skin abrasions. *Photomedicine and Laser Surgery*, 31(11), 531–538. <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3365>
7. Hui, J., Moon, W., Dong, P.T., dos Anjos, C., Negri, L., Yan, H., Wang, Y., Tam, J., Dai, T., Anderson, R. R., Goverman, J., Gelfand, J. A., & Yun, S.H. (2025). Low-irradiance antimicrobial blue light bath therapy for wound infection control. *Advanced Science*, 12, 2412493. <https://doi.org/10.1002/advs.202412493>
 8. Goh, M. H., Rabiner, R. A., Connolly, J. J., Lozano-Calderon, S. A., & Chen, A. F. (2025). A Novel Isotropic Optical Fiber: Antimicrobial Effect of Blue Light on Drug Resistant Organisms. *Journal of Orthopaedic Research*. <https://doi.org/10.1002/jor.26042>
 9. Li, Z., Ren, B., Tan, H., Liu, S., Wang, W., Pang, Y., Lin, J., & Zeng, C. (2016). Capsule design for blue light therapy against *Helicobacter pylori*. *PLoS ONE*, 11(1), e0147531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147531>
 10. Darmani, H., Smadi, E. A. M., & Bataineh, S. M. B. (2020). Blue light emitting diodes enhance the antivirulence effects of Curcumin against *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology*, 69(4), 617–624. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001168>
 11. Takeuchi, Y., Aoki, A., Hiratsuka, K., Chui, C., Ichinose, A., Aung, N., Kitanaka, Y., Hayashi, S., Toyoshima, K., Iwata, T., & Arakawa, S. (2023). Application of Different Wavelengths of LED Lights in Antimicrobial Photodynamic Therapy for the Treatment of Periodontal Disease. *Antibiotics*, 12(12), 1676. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121676>
 12. Cougnard-Gregoire, A., Merle, B. M. J., Aslam, T., Seddon, J. M., Akin, I., Klaver, C. C. W., Garhöfer, G., Layana, A. G., Minnella, A. M., Silva, R., & Delcourt, C. (2023). Blue Light Exposure: Ocular Hazards and Prevention—A Narrative Review. *Ophthalmology and Therapy*, 12(2), 755–788. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00675-3>
 13. U.S. Food and Drug Administration. (2023, January). Photobiomodulation (PBM) devices - premarket notification [510(k)] submissions: Draft guidance for industry and food and drug administration staff. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/photobiomodulation-pbm-devices-premarket-notification-510k-submissions>
 14. Parlamento europeo y Consejo de la Unión Europea. (2017, 5 de abril). Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios. *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 117, 1-175. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/ALL/?uri=celex:32017R0745>
 15. International Electrotechnical Commission. (2023). Medical electrical equipment - Part 2-57: Particular requirements for the basic safety and essential performance of non-laser light source equipment (IEC 60601-2-57:2023). Geneva: IEC.
 16. International Electrotechnical Commission. (2024). Photobiological safety of lamps and lamp systems (IEC 62471:2024). Geneva: IEC.
 17. Illuminating Engineering Society, & American National Standards Institute. (2022). Recommended practice: Photobiological safety for lamps and lamp systems - Ge-

neral requirements (ANSI/IES RP-27-22). New York: IES.

18. International Organization for Standardization. (2025). Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing within a risk management process (ISO 10993-1). Geneva: ISO.
19. U.S. Food and Drug Administration. (2023). Laser surgical instrument for use in general and plastic surgery and in dermatology. Code of Federal Regulations, Title 21, Part 878.4810. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=878.4810>
20. European Parliament and Council. (2017). Regulation (EU) 2017/745 on medical devices. Official Journal of the European Union, L 117.
21. Fondo para la Normalización y Certificación de la Calidad (FONDONORMA). (2000). Radiaciones no ionizantes. Límites de exposición. Medidas de protección y control (COVENIN 2238:2000, 2ª rev.). Caracas: FONDONORMA. https://drive.google.com/file/d/14LZ_zSgld5uTuWlQZEpbEBm00xkzqE14W/viewb

X

VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL USO DE LA LUZ AZUL COMO AGENTE ANTIMICROBIANO

VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL USO DE LA LUZ AZUL COMO AGENTE ANTIMICROBIANO

La luz azul (400–470 nm) representa una frontera innovadora en la microbiología clínica, fundamentada en su capacidad intrínseca para inducir la fotoinactivación microbiana sin la dependencia obligatoria de fotosensibilizadores exógenos. Su eficacia ha sido documentada exhaustivamente tanto *in vitro* como *in vivo*, y se ha demostrado que tiene un perfil de seguridad favorable que permite su integración en enfoques terapéuticos modernos y protocolos de control ambiental. No obstante, para garantizar una traslación clínica exitosa, es imperativo analizar sus fortalezas frente a los tratamientos convencionales y delimitar las barreras biofísicas que aún restringen su aplicación universal.

A continuación, en la Tabla X.1 se muestra una descripción comparativa que sintetiza las ventajas, limitaciones y perfiles de seguridad de la luz azul frente al modelo de antibiótico tradicional.

Tabla X.9. Luz azul vs antibióticos convencionales.

Aspecto	Luz azul	Antibióticos tradicionales
Ventajas	- Los mecanismos de acción por los cuales actúa como antimicrobiano no promueven la aparición de resistencia, ya que el daño a los componentes celulares ocurre de forma no específica¹. - Amplio espectro, debido a que se ha comprobado su eficacia contra bacterias, incluidas multirresistentes, hongos y virus¹. - Es útil para la descontaminación de superficies y tratamiento de infecciones localizadas^{1,2}. - Es considerada una tecnología verde, debido a que no deja residuos químicos en el ambiente².	- Poseen mecanismos de acción que actúan sobre dianas específicas. - Su eficacia ha sido comprobada en todo tipo de infecciones incluidas sistémicas y agudas. - Se encuentran disponibles para administración oral, tópica e intravenosa.

Desventajas y Limitaciones	- Tiene poca capacidad para penetrar tejidos gruesos o materiales opacos, limitando su uso^{1,2}. - Su eficacia depende estrictamente de la dosis, longitud de onda, tiempo de exposición y distancia al objetivo². - Algunos autores resaltan el posible daño celular en dosis altas, indicando que las dosis elevadas podrían causar estrés oxidativo no deseado en hospedadores, por lo que se requiere una optimización cuidadosa¹. - Requiere fuentes de luz específicas y dispositivos de aplicación.	- El uso excesivo e inadecuado ha llevado al surgimiento de RAM, una amenaza global prioritaria. - Pueden causar alergias, toxicidad orgánica y alterar la microbiota intestinal beneficiosa. - Su liberación en el ambiente es contaminante, contribuyendo a la propagación de genes de resistencia.
Seguridad	- Es completamente segura para desinfección de superficies y aplicaciones tópicas². Sin embargo, aún se investiga el efecto en los ojos y mucosas de dosis altas¹. - Como tecnología emergente su regulación aún está en desarrollo para su uso clínico e industrial¹.	- El perfil de seguridad de cada uno es conocido. - Requieren prescripción médica y supervisión. - Su desarrollo, producción y uso están regulados por agencias sanitarias.

X.1. El desafío de la penetración tisular y nuevas soluciones tecnológicas

Una de las limitaciones críticas de la luz azul es su escasa capacidad para penetrar materiales opacos y tejidos biológicos densos, debido a los fenómenos de dispersión y absorción en la epidermis. Esta característica restringe el tratamiento de infecciones profundas o abscesos encapsulados mediante aplicaciones tópicas convencionales. Sin embargo, la ingeniería biomédica actual está superando esta barrera mediante el desarrollo de fibras ópticas isotrópicas y matrices de micro agujas ópticas (OMNA). Estos dispositivos permiten la entrega intersticial de energía lumínica directamente en el foco infeccioso, expandiendo el potencial terapéutico de la luz azul hacia cavidades anatómicas y tejidos profundos.

X.2. Resistencia, tolerancia y variabilidad celular

Aunque se considera improbable la resistencia genética a la luz azul debido a su acción multiblanco, se debe diferenciar este concepto de la tolerancia³. La evidencia sugiere que exposiciones subletales repetidas pueden inducir adaptaciones celulares que disminuyen la respuesta terapéutica de forma temporal¹⁻⁵. No obstante, los estudios de ciclos repetidos (de 10 a 20 pases) en cepas como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *S. aureus* no han mostrado el desarrollo de resistencia clínica persistente, ya que un incremento moderado en la dosis de irradiación es suficiente para erradicar las células persistentes⁴. Asimismo, es fundamental considerar la variabilidad en la densidad de cromóforos endógenos (porfirinas y flavinas) entre distintas especies y cepas. Patógenos como *H. pylori* o *P. gingivalis* son naturalmente hipersensibles debido a su alto contenido en porfirinas, mientras que otros microorganismos requieren dosis más altas o el uso de fotosensibilizadores exógenos (curcumina, riboflavina) para alcanzar niveles de reducción logarítmica significativos⁵.

X.3. Eficacia en biopelículas y ambientes anaeróbicos

El tratamiento de las biopelículas representa un reto mayor debido al "efecto pantalla" de la matriz extracelular y al estado de baja actividad metabólica de las bacterias en su interior. La luz azul es altamente eficaz para prevenir la adhesión inicial, pero la erradicación de biopelículas maduras requiere fluencias elevadas (superiores a 500 J/cm²) o el uso de terapias combinadas para debilitar el andamiaje de polisacáridos⁶.

Por otra parte, la actividad bactericida suele estar vinculada a la presencia de oxígeno para la generación de ROS. Los datos en condiciones anaeróbicas son limitados, pero sugieren una reducción en la eficacia en comparación con los entornos aeróbicos líquidos⁷. Sin embargo, las investigaciones realizadas en patógenos como *P. gingivalis* indican que la inactivación es posible en condiciones de anaerobiosis siempre que existan concentraciones críticas

de porfirinas endógenas, lo que abre la posibilidad para el tratamiento de infecciones en tejidos hipóxicos o cavidades cerradas⁵. Los datos sobre la actividad bactericida de la luz azul en condiciones anaeróbicas son escasos. No obstante, aunque *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis* eran susceptibles a la luz azul (405 nm; 5,73 J/cm²), en medios líquidos, no se observó el mismo efecto en la carga bacteriana en entornos anaeróbicos. Esto sugiere que la luz azul tiene un potencial de aplicación en condiciones de anaerobiosis, pero es necesario mejorar su eficacia bactericida en ambientes con escasez de oxígeno⁵⁻⁷.

X.4. Selectividad y la ventana terapéutica

La principal ventaja clínica de la luz azul reside en su ventana terapéutica. Las bacterias son órdenes de magnitud más sensibles a la luz de 405–415 nm que los queratinocitos y los fibroblastos humanos⁶⁻⁸. Esta selectividad se basa en la ausencia de orgánelas protectoras en procariotas y en la mayor robustez de los sistemas antioxidantes eucariotas. Por ejemplo, se ha demostrado que dosis de 108 J/cm² eliminan eficazmente a *N. gonorrhoeae* sin inducir citotoxicidad en el epitelio vaginal, lo que fundamenta su uso seguro en mucosas sensibles⁹. No obstante, dosis extremas (> 500 J/cm²) o la exposición directa a los ojos requieren precaución y protocolos de protección específicos para prevenir daños fotoquímicos permanentes¹⁰.

Referencias

1. Ozdemir, G., dos Anjos, C., Ozdemir, M., Leanse, L., & Dai, T. (2025). Lights out for Superbugs: Is antimicrobial blue light a potential approach for future infection Control? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 224, 115654. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2025.115654>
2. Lena, A., Marino, M., & Manzano, M. (2024). Overview of the application of blue light-emitting diodes as a non-thermal green technology for microbial inactivation in the food sector. *Food Engineering Reviews*, 16, 59–84. <https://doi.org/10.1007/s12393-023-09355-1>
3. Hadi, J., Wu, S., & Brightwell, G. (2020). Antimicrobial Blue Light versus Pathogenic

- Bacteria: Mechanism, Application in the Food Industry, Hurdle Technologies and Potential Resistance. *Foods*, 9(12), 1895. <https://doi.org/10.3390/foods9121895>
4. Lynch, S., & Vivian, E. (2025). Drug tolerance and resistance. En *Manual MSD Versión para público general*. Merck Sharp & Dohme. <https://www.msmanuals.com/es/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/factores-que-influyen-en-la-respuesta-del-organismo-a-los-f%C3%A1rmacos/tolerancia-y-resistencia-a-los-f%C3%A1rmacos>
 5. Hope, C. K., Hindley, J. A., Khan, Z., de Jong, E. J., & Higham, S. M. (2013). Lethal photosensitization of *Porphyromonas gingivalis* by their endogenous porphyrins under anaerobic conditions: an *in vitro* study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 10(4), 677–682. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2013.08.006>
 6. Wang, C., Yu, Q., Li, M., Chen, H., Fan, H., Ma, Y., Zhang, Z., Wu, M.X., & Lu, M. (2025). Challenges and opportunities in next-generation LED therapeutic devices. *Light Sci Appl* 14, 319 <https://doi.org/10.1038/s41377-025-01990-z>
 7. Wang Y., Wang Y., Wang Y., Murray C.K., Hamblin M.R., Hooper D.C., & Dai T. (2017). Antimicrobial blue light inactivation of pathogenic microbes: State of the art. *Drug Resist Updat*, 33–35, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2017.10.002>.
 8. Ruiz-Arellano, R., & Araque, M. (2026). Microbial photoinactivation by blue light: advances and therapeutic perspectives in infections caused by multidrug-resistant pathogens. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 14(1), 291–297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20254396>
 9. Wang Y., Ferrer-Espada R., Baglo Y., Gu Y., & Dai T. (2019). Antimicrobial Blue Light Inactivation of *Neisseria gonorrhoeae*: Roles of Wavelength, Endogenous Photosensitizer, Oxygen, and Reactive Oxygen Species. *Lasers in Surgery and Medicine*, 51(9), 815–823. <https://doi.org/10.1002/lsm.23104>
 10. Cougnard-Gregoire A., Merle B.M.J., Aslam T., Seddon J.M., Akinin I., Klaver C.C.W., Garhöfer G., Layana A.G., Minnella A.M., Silva R., & Delcourt C. (2023). Blue Light Exposure: Ocular Hazards and Prevention—A Narrative Review. *Ophthalmology and Therapy*, 12(2), 755–788. <https://doi.org/10.1007/s40123-023-00675-3>

XI

PERSPECTIVAS FUTURAS, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

PERSPECTIVAS FUTURAS, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

XI.1. Eficacia en biopelículas y ambientes anaeróbicos

La comunidad científica ha consolidado la evidencia sobre la eficacia microbicida de la luz azul; sin embargo, la transición de esta tecnología desde el entorno experimental hacia la práctica clínica de primera línea exige una hoja de ruta estratégica y multidimensional, la cual puede resumirse de la siguiente manera:

Evidencia clínica de alto nivel y regulación

La dirección inmediata de la investigación debe priorizar la ejecución de ensayos clínicos fase III a gran escala. Es imperativo generar datos inequívocos sobre seguridad y eficacia que permitan establecer protocolos estandarizados, indispensables para la aprobación por agencias reguladoras y la posterior comercialización masiva de los dispositivos. Estos estudios deben abordar variables críticas como el efecto placebo en fototerapia y la variabilidad en la respuesta según el fototipo de piel y la carga microbiana.

Innovación en la entrega de luz

Dispositivos de última generación. El futuro de la terapia con luz azul reside en la superación de las barreras físicas de penetración tisular. Se vislumbra una transición desde dispositivos voluminosos hacia tecnologías vestibles (wearables) e implantables basadas en *OLED* y *μLED*.

Entrega intersticial

El desarrollo de fibras ópticas isotrópicas y matrices de microagujas ópticas (OMNA) permitirá conducir la energía lumínica de forma precisa hacia cavidades anatómicas profundas, canales o pliegues, minimizando la exposición del tejido sano.

Fototerapia "cerrada" e inteligencia artificial (IA)

La integración de sensores flexibles y algoritmos de inteligencia artificial permitirá crear sistemas de diagnóstico y tratamiento de "bucle cerrado". Estos dispositivos monitorizarán en tiempo real parámetros como niveles de oxígeno, temperatura y pH para ajustar automáticamente la dosis de irradiación (longitud de onda y fluencia), optimizando la eficacia de forma personalizada.

Sinergia multimodal y prioridades globales

La luz azul no debe concebirse como una intervención aislada. Las investigaciones futuras deben profundizar en su efecto sinérgico con antibióticos convencionales, nanopartículas y compuestos naturales (como curcumina o riboflavina). Este enfoque multimodal es esencial para potenciar la eliminación de biopelículas recalcitrantes y sensibilizar a patógenos multirresistentes mediante la inactivación previa de enzimas defensivas como la catalasa. Asimismo, el campo debe alinearse con las 40 prioridades de investigación de la OMS (2024), las cuales enfatizan la necesidad de diagnósticos rápidos en el punto de atención y regímenes de tratamiento optimizados para entornos de bajos recursos.

XI.2. Conclusiones

La crisis global de la resistencia antimicrobiana ha dejado de ser una proyección teórica para convertirse en una realidad epidemiológica devastadora,

con 1.14 millones de muertes directamente atribuibles a la RAM bacteriana registradas en 2021 y un horizonte alarmante que proyecta 1.91 millones de decesos anuales para el año 2050. Esta carga de mortalidad, que afecta de manera desproporcionada a las poblaciones mayores de 70 años y a regiones con sistemas sanitarios vulnerables como América Latina, exige una transición urgente hacia paradigmas terapéuticos que no dependan de la síntesis continua de fármacos de corta vida útil.

En este escenario de vulnerabilidad sistémica, la luz azul (400–470 nm) se posiciona como una intervención disruptiva cuyo valor fundamental reside en un mecanismo de acción multiblanco e inespecífico, el cual induce daños fotoquímicos simultáneos en lípidos de membrana, proteínas estructurales y ácidos nucleicos. Al actuar sobre dianas biológicas tan diversas, esta tecnología reduce significativamente la probabilidad de selección de resistencia genética, una ventaja crítica frente al modelo antibiótico tradicional.

La viabilidad clínica de la fotomedicina azul está sustentada por una ventana terapéutica altamente selectiva, fundamentada en las disparidades estructurales y bioquímicas entre procariotas y eucariotas. Mientras que los patógenos son órdenes de magnitud más susceptibles debido a su volumen reducido y a la presencia de cromóforos sensibles, las células humanas presentan una robustez superior gracias a sistemas antioxidantes avanzados, enzimas de reparación de ADN y compartimentación membranosa, garantizando la seguridad del hospedador incluso en fluencias microbicidas eficaces.

Para concluir, la evidencia acumulada confirma que la eficacia de la luz azul trasciende el ámbito del tratamiento de infecciones localizadas en dermatología u odontología para convertirse en una herramienta potente de desinfección ambiental. Su capacidad para reducir de forma continua la carga bacteriana de patógenos del grupo ESKAPE en superficies hospitalarias altamente transitadas, sin generar residuos químicos ni alterar la estabilidad del microbioma circundante, la consolida como un componente esencial en las estrategias modernas de control de infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

XI.3. Recomendaciones estratégicas

La traslación definitiva de la luz azul a la práctica médica de primera línea requiere prioritariamente la ejecución de ensayos clínicos fase III multicéntricos y estandarizados. Estos estudios son el requisito indispensable para proporcionar datos inequívocos sobre eficacia y seguridad a largo plazo, permitiendo que las agencias reguladoras internacionales establezcan marcos normativos sólidos que faciliten la comercialización masiva y la integración de estos dispositivos en los protocolos de atención estándar de los centros hospitalarios.

Es imperativo orientar los esfuerzos de ingeniería biomédica hacia el desarrollo de tecnologías de entrega lumínica de última generación, tales como dispositivos vestibles (*wearables*) basados en OLED y sistemas de microagujas ópticas (OMNA). El futuro de esta terapia depende de la superación de las barreras físicas de penetración tisular mediante el uso de fibras ópticas isotrópicas que permitan la irradiación precisa de cavidades anatómicas profundas y canales, optimizando la dosis entregada y protegiendo el tejido sano circundante.

La investigación debe profundizar en la creación de sistemas de fototerapia de "bucle cerrado" integrados con algoritmos de inteligencia artificial. Estos sistemas inteligentes, alimentados por sensores flexibles que monitorizan en tiempo real parámetros críticos como el pH, la temperatura y la oxigenación del microambiente infectado, podrán ajustar dinámicamente la longitud de onda y la fluencia, personalizando el tratamiento para cada paciente y optimizando la sinergia con antibióticos convencionales o fotosensibilizadores exógenos.

Finalmente, resulta estratégica la diversificación de los fondos de inversión en salud pública, de manera que dejen de centrarse exclusivamente en el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos para apoyar decididamente a las tecnologías fotodinámicas. Bajo el enfoque de "Una Salud" (One Health), la

luz azul debe integrarse en las políticas nacionales contra la RAM como una solución sostenible que actúe de manera transversal en la medicina humana, la sanidad animal y el saneamiento ambiental, interrumpiendo el ciclo de transmisión de genes de resistencia a escala global.

GLOSARIO

A

Absorción: proceso por el cual un material captura la energía de la luz u otra radiación electromagnética.

Ácido 5-aminolevulínico (ALA): precursor metabólico en la síntesis de porfirinas, utilizado en terapia fotodinámica para aumentar la producción de fotosensibilizadores endógenos.

Angiogénesis: proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes.

Antioxidante: sustancia que previene o retarda el daño celular causado por especies reactivas de oxígeno.

Apoptosis: muerte celular programada, un proceso controlado genéticamente.

B

Betalactámicos: clase de antibióticos que contienen un anillo betalactámico, como las penicilinas y cefalosporinas.

Biopelícula o Biofilm: comunidad estructurada de microorganismos adheridos a una superficie y embebidos en una matriz extracelular de sustancias poliméricas.

C

Carbapenemos: clase de antibióticos betalactámicos de amplio espectro, considerados de último recurso para infecciones multirresistentes.

Cefalosporinas de tercera generación: antibióticos betalactámicos con amplio espectro, especialmente activos contra bacterias Gram negativas.

Cromóforo: molécula o parte de una molécula responsable de su color, capaz de absorber luz en longitudes de onda específicas.

Citotoxicidad: capacidad de una sustancia o tratamiento de causar daño o muerte a las células.

D

Desbridamiento: proceso médico de eliminar tejido muerto, dañado o infectado para mejorar la cicatrización.

Dosimetría: medición y cálculo de la dosis de radiación absorbida, en este caso de luz.

E

Eflujo: mecanismo de resistencia bacteriana que expulsa activamente el antibiótico desde el interior de la célula.

Espectro electromagnético: rango completo de todas las frecuencias de radiación electromagnética, desde ondas de radio hasta rayos gamma.

Especies reactivas de oxígeno (ROS): moléculas derivadas del oxígeno altamente reactivas, como radicales libres capaces de dañar componentes celulares mediante oxidación.

Estado triplete: estado excitado de una molécula en el que dos electrones tienen espines paralelos no apareados. Tiene mayor vida media que el estado singlete y es clave en la transferencia de energía en procesos fotodinámicos.

F

Fase de crecimiento bacteriano: etapas del desarrollo de una población bacteriana, que son latencia, exponencial, estacionaria y muerte.

Fotosensibilizador: sustancia que, al ser excitada por luz de longitud de onda específica, induce reacciones químicas en su entorno.

Fluencia: en fotobiología, dosis de energía luminosa por unidad de área, expresada en julios por centímetro cuadrado (J/cm^2). Determina la cantidad de luz a la que se expone una muestra.

Fluoroquinolonas: clase de antibióticos sintéticos de amplio espectro que inhiben la ADN girasa bacteriana.

Fotoinactivación: proceso de inactivación o destrucción de microorganismos mediante la exposición a luz en presencia de un fotosensibilizador.

Fototerapia o terapia fotodinámica: tratamiento que utiliza un fotosensibilizador y luz de longitud de onda específica para destruir células, microbios o tejidos anormales.

I

Irradiancia: potencia de la radiación electromagnética por unidad de área, expresada en vatios por centímetro cuadrado (W/cm^2) o milivatios por centímetro cuadrado (mW/cm^2). Indica la intensidad de la luz incidente.

L

Longitud de onda: distancia entre dos puntos consecutivos de una onda electromagnética, medida en nanómetros para la luz visible.

M

Macrólidos: clase de antibióticos que inhiben la síntesis proteica bacteriana.

Microbiota: conjunto de microorganismos que habitan en un ambiente particular, como el intestino humano.

O

Oxígeno singlete: especie reactiva de oxígeno excitada, altamente oxidante, generada en reacciones fotodinámicas mediante transferencia de energía desde un fotosensibilizador en estado triplete.

P

Penicilina: antibiótico betalactámico.

Peroxidación lipídica: degradación oxidativa de los lípidos de la membrana celular, que conduce a su daño.

Porinas: proteínas de membrana que forman poros, permitiendo el paso de moléculas pequeñas.

Porfirinas: compuestos orgánicos macrocíclicos que actúan como cromóforos y participan en procesos biológicos clave como la respiración celular. Son fotosensibilizadores endógenos importantes en la terapia fotodinámica.

Q

Queratinocitos: células predominantes en la epidermis, productoras de queratina.

Queratitis: inflamación de la córnea del ojo.

R

Retinopatía fótica: daño en la retina causado por exposición a luz intensa.

Ritmos circadianos: cambios físicos, mentales y conductuales que siguen un ciclo diario, respondiendo principalmente a la luz y oscuridad.

S

Sinergismo o efecto sinérgico: interacción entre dos o más agentes donde el efecto combinado es mayor que la suma de sus efectos individuales.

T

Tolerancia: capacidad de un microorganismo de sobrevivir temporalmente a la exposición a un agente antimicrobiano sin desarrollar resistencia genética estable.

V

Vancomicina: antibiótico glicopéptido utilizado contra infecciones por bacterias Gram positivas resistentes.

SOBRE LAS AUTORAS

María del Carmen Araque,
MD, PhD



Médico Cirujano, Magíster *Scientiae* y Doctora en Ciencias Médicas Fundamentales. Profesora titular de la Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Mérida, Venezuela. Adscrita al Departamento de Microbiología y Parasitología. Coordinadora del Laboratorio de Microbiología Molecular. Excoordinadora del Postgrado en Microbiología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis y actualmente Coordinadora del Postgrado en Ciencias Médicas Fundamentales de la Facultad de Medicina. Ganadora de varios premios científicos y académicos nacionales. Tutora de tesis de postgrados y pregrado. Autora de artículos científicos en revistas nacionales e internacionales. <https://orcid.org/0000-0001-6517-953X>.

Romina Ruiz Arellano,
MSc



Licenciada en Biología y Magister *Scientiae* en Ciencias Médicas fundamentales. Profesora asociada de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Adscrita al Centro de Microscopía Electrónica “Dr. Ernesto Palacios Prü”, Vicerrectorado Académico. Tutora y jurado de tesis de pregrado. Responsable de varios proyectos de investigación. Áreas principales de investigación: biología celular y molecular, ultraestructura, fitopatología molecular y neurobiología. Autora de artículos científicos en revistas nacionales e internacionales. <https://orcid.org/0009-0005-0273-0837>.

Esta versión digital del libro Fotomedicina y Una Salud , se realizó cumpliendo con los criterios y lineamientos establecidos para la edición electrónica en el año 2026. Publicada en el Repositorio Institucional SaberULA Universidad de Los Andes (Mérida– Venezuela).

**www.saber.ula.ve
saberula@gmail.com
saber@ula.ve**

La luz azul nos ofrece un nuevo y esperanzador enfoque antimicrobiano para hacer frente al problema global que resulta la resistencia antibiótica. La fotoinactivación se basa en la generación de especies reactivas de oxígeno, inducida por la luz y mediada por fotosensibilizadores, que resultan letales para la célula microbiana. La excelente capacidad microbicida de la luz azul ha sido demostrada contra diversos patógenos en numerosos estudios tanto *in vitro*, como *in vivo*. Además, existen reportes que muestran que la luz azul es inocua para el hospedador, lo que ha permitido el desarrollo de tratamientos clínicos y protocolos de desinfección ambiental. Sin embargo, existen algunas limitaciones relacionadas con la variabilidad de los parámetros (longitud de onda, dosis, tipo de cromóforos) que dificultan la formulación de planes de tratamiento para aplicaciones clínicas. En esta obra se describe el mecanismo de acción de la luz azul como antimicrobiano, se recopilan los resultados de las investigaciones que se han realizado en los últimos años relacionadas con la fototerapia y se ofrecen perspectivas sobre las ventajas que promete esta tecnología para el futuro.

ISBN: 978-980-11-2270-8



9 789801 122708