

Acción biológica de la terapia fotodinámica sobre el cáncer de vejiga

Photodynamic therapy biological action on bladder cancer

Lic. Kenia Sagué Doimeadios ^{1*}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2080-3658>

MSc. Jorge Sagué Larrea²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8376-1491>

Esp. Zulma Doimeadios Rodríguez²

Esp. Berlis Gómez Leyva²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2446-0648>

Esp. María Teresa Díaz Armas²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-6016>

¹ Universidad Albert Ludwig. Friburgo. Alemania.

² Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico:
keniasague@yahoo.com.mx

RESUMEN

La terapia fotodinámica es un tratamiento que provoca la destrucción de las células tumorales, sin afectar los tejidos normales en derredor. Se basa en la utilización de componentes fotosensibilizadores combinados con diferentes tipos de luces, cuyas fuentes (lámparas de LDE) generan elevada energía con longitudes de ondas específicas. Se aplica en varios tumores de la esfera genitourinaria. En el caso de la neoplasia vesical, su utilidad radica en la frecuencia de este tumor a nivel mundial (6to. por incidencia) y su aparición, predominantemente en tumores superficiales.

El diagnóstico fotodinámico ofrece superioridad frente a la cistoscopia con luz blanca en la detección de esta patología, de acuerdo con las comparaciones de ensayos clínicos y estadísticas individuales en relación con la fototerapia y cistoscopia con luz blanca, pero los datos actuales deben ser analizados cuidadosamente antes de crear guías clínicas definitivas que esclarezcan esta modalidad de tratamiento: progresión tumoral, intervalo libre de enfermedad y supervivencia.

Palabras clave: terapia fotodinámica, cáncer de vejiga, ensayo clínico.

ABSTRACT

Photodynamic Therapy (PDD) is a tumor cell destruction treatment, harmless for surrounding normal tissues. It is based on photosensitizing components combined with different types of lights (LED lamps), which generate a big amount of energy with specific wavelengths. It is applied over several genitourinary tumors. It shows the 6th place of worldwide frequency with predominant appearance on bladder neoplasm superficial tumors. Photodynamic diagnosis is superior to white light cystoscopy, according to clinical trials comparisons and individual statistics for pathology detection. Before creating clinical definition guidelines, current data must be carefully analyzed for clearer treatment stages such as: tumor progression, disease-free interval and survival.

Keywords: photodynamic therapy, bladder cancer, clinical trial.

Recibido: 26/03/2018.

Aprobado: 06/11/2018.

Introducción

El principio básico de la terapia fotodinámica (TFD) es generar fotosensibilidad química en un tejido objetivo, para lo cual es necesario tener un fotosensibilizador que, al absorber luz a una determinada longitud de onda, genere oxígeno singlete y otros radicales citotóxicos.⁽¹⁻⁶⁾

La TFD es un tratamiento que destruye las células tumorales sin afectar los tejidos normales que se encuentran alrededor. Se basa en la utilización de componentes fotosensibilizadores combinados con diferentes tipos de luces cuyas fuentes (lámparas de LDE) generan elevada energía con longitudes de onda específica. Igualmente, el láser es una fuente de luz frecuentemente utilizada. La vía endoscópica por medio de fibras ópticas se emplea para el tratamiento de las neoplasias del árbol urinario.

Existen múltiples sustancias con la propiedad fotosensibilizadora que se acumulan en las células y los tejidos tumorales; para ello se necesita oxígeno activado por la luz con determinada longitud de onda (zona del rojo con espectro de luz visible), debido a que penetra en mayor proporción a los tejidos. La longitud de onda necesaria para activar el fármaco fotosensibilizador suele estar entre los 600 y los 800 nanómetros (nm).

La hemoglobina absorbe casi toda la luz por debajo de los 600 nm y las longitudes de onda mayores de 900 nm son insuficientes para generar radicales libres. La sustancia fotosensibilizada se excita y su energía es transferida al O₂ (oxígeno molecular) y da lugar al oxígeno singlete,⁽⁷⁻⁹⁾ así como a otros tipos reactivos de oxígeno, que forman una cadena bioquímica cuya consecuencia es la muerte celular tumoral de forma selectiva. Estos componentes (fotosensibilizadores, oxígeno y la luz) ocasionan la destrucción de las células causantes del tumor.⁽¹⁰⁻¹³⁾

En los años 80, los derivados de la hematoporfirina fueron los fotosensibilizadores más importantes de esta terapia; fue el Photofrin (porfímero de sodio) el primer fotosensibilizador que obtuvo autorización para ser utilizado en dicho tratamiento, debido a sus características compatibles para la administración segura en humanos.⁽¹⁴⁾

La utilidad de esta terapia:

- a) Focalización sobre las células tumorales para su destrucción después de irradiar por medio de luz la zona en que se encuentra acumulado el producto fotosensibilizante.
- b) Poco efecto tóxico sistémico.
- c) No se conocen reacciones mutagénicas.
- d) No excluye la utilización de otros tratamientos convencionales contra el cáncer.

El mecanismo de la fotoquímica y fotosensibilizadores

Una vez que ocurre la excitación en el fotosensibilizador, se producen diferentes formas de energía, ya sea por fluorescencia, calor o el oxígeno molecular, con cuya interacción en unos casos se produce una reacción fotoquímica en la que intervienen el peróxido de hidrógeno o el anión superóxido (reacción fotoquímica I). También pudiera formarse el oxígeno singlete (reacción fotoquímica II), primordial en la muerte celular.

El compuesto fotosensibilizador al penetrar en las células tumorales lesiona entre otros al aparato de Golgi y lisosomas, por lo cual la apoptosis y necrosis ocasionan la muerte celular.⁽⁸⁻¹²⁾

La luz es muy importante, debido a que los compuestos fotosensibilizadores tienen alta absorción en la zona roja del espectro de luz visible: la luz con longitud de onda de 500-600 nm puede penetrar 4 mm y tener profundidad de 8 mm, cuando sus longitudes de ondas sean de 600-800 nm. Existen muchos compuestos fotosensibilizadores, entre los que se encuentran: benzoporfirinas, bacterioclorinas, protoporfirina, porfirinas, porfícenos, phthalocianinas, clorinas, texafirinas y porfinas.

La Terapia Fotodinámica produce su efecto antitumoral basada en el siguiente accionar:

1. Destrucción tumoral.
2. Crea trastornos en la vascularización tumoral.
3. Despierta el sistema inmunológico.

Las células tumorales tienen muchos receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) séricas, propiedad aprovechada por los compuestos fotosensibilizadores que viajan en liposomas hasta el órgano diana penetrando en el tumor. Cada tejido tiene diferencias en relación con la concentración de estos compuestos, lo que conlleva a establecer para cada paciente un ajuste en la cantidad de emisión de fluorescencia.

Con esta terapia se forman trombos en la zona vascular tumoral y ello produce disminución de oxígeno, que compromete la nutrición del tumor, lesión irreversible que consecuentemente trae agregación plaquetaria y vasoconstricción, entre otros fenómenos hísticos, que producen hipoxia en el tumor y la muerte celular. Una vez administrado el compuesto fotosensibilizador, deberá practicarse la exposición a la luz 15 minutos después, tiempo que tarda en distribuirse el producto por el plasma, aunque cada tejido puede tener diferente velocidad de captación.⁽¹³⁻¹⁸⁾

Desarrollo

Búsqueda de información

Las terapias focales constituyen una opción de mínima comorbilidad y oncológicamente segura; con esta finalidad se realizó una amplia búsqueda bibliográfica referida a ensayos clínicos efectuados del 2013 al 2017, así como publicaciones originales y revisiones, sin restricciones por año de publicación, en las bases de datos PubMed, Scielo y EBSCO. Empleamos los descriptores: terapia fotodinámica, cáncer vesical y ensayo clínico. Este artículo revisa el estado actual de la fotodinamia en el campo de la terapia focal del cáncer vesical.

Aplicación en el cáncer vesical

De acuerdo con las estadísticas de Globocan, la neoplasia vesical ocupa el sexto lugar a nivel mundial en relación con incidencia. El estadio

superficial T_a y T₁ ^(19,20) se corresponde con la mayor frecuencia de presentación de esta neoplasia; precisamente esta terapia está focalizada fundamentalmente en estos tumores, aunque la proyección será expandirla al resto de los tumores.

El diagnóstico fotodinámico en vejiga se introduce a partir del 1960 y treinta años más tarde se añaden un conjunto de elementos fotosensibles, dirigidos al reconocimiento de células malignas. Para producir radio sensibilización los productos más utilizados han sido el ácido 5 aminolevulínico y la hematoporfirina.

Se ha recomendado el uso ácido 5 aminolevulínico con drogas quimioterápicas (metotrexate, vinca, alcaloides, etc.) en un esfuerzo por potenciar la acción de los fotosensibilizadores.

Se han realizado estudios destinados a expandir las indicaciones de la terapia fotodinámica fuera del cáncer localizado, principalmente después del fracaso de radioterapia, con la utilización del fotosensibilizador *Motexafinlutetium* con luz de láser.

Hasta el presente no se han conseguido guías clínicas universales para su aplicación, a pesar de ser una tecnología que aumenta la detección tumoral en relación con la endoscopia con luz blanca (método tradicional). El diagnóstico fotodinámico aumenta la detección maligna, al señalarlos con fármacos cuyo producto final es la formación de sustancias fotoactivas, que son captados de forma diferencial por dichas células, las que reaccionan a diferentes longitudes de ondas específicas, por lo que producen fluorescencia visible.

Los primeros que observaron la acumulación preferente de derivados de hematoporfirina en las células tumorales vesicales fueron Kelly y su equipo.⁽²¹⁾ Posteriormente es utilizado el 5 ALA, que tenía la ventaja de limitar la fotosensibilización sistémica.^{22,23} Se trata de un profármaco que en el interior celular pasa al fotosensibilizador activo protoporfirina IX y se acumula preferencialmente en el tejido canceroso. La luz azul violeta

(400-600 nm) estimula estas moléculas y emite luz fluorescente roja visible. La proporción de acumulación del ALA en el tejido canceroso es de 20:1 en relación con el tejido normal.⁽²⁴⁾

La industria farmacéutica ha creado varios productos, con el objetivo de tener una vida media larga y que sea más lipofílica, entre los cuales se encuentran: *hexylaminolevulinato (HAL)*, *Hipericina*, *Metvix* y *Photocure ASLA*.^(25,26)

La cistoscopia de luz blanca ha sido comparada con la fotosensibilización en varios estudios (tabla I). Se encuentra mayor detección en el caso de la fotosensibilización que en la cistoscopia con luz blanca; existe diversidad de elementos a tomar en consideración en dichos estudios, ya que algunos se refieren a sensibilidad y especificidad a la hora de ofrecer sus resultados, pero no existe una información precisa en relación con los estadios.

Se ha reportado que el 23,7% de los tumores malignos no fueron identificados en la cistoscopia con luz blanca, pero sí con la fotosensibilización.⁽²⁷⁻³⁰⁾ Un estudio aleatorizado multicéntrico de Alken y cols. y una serie grande de Zaak y cols. comunicaron resultados similares. Al principio de la utilización con el ALA había inconvenientes con este producto, debido a su baja solubilidad y tiempo corto de fluorescencia, por lo que no se obtenía una buena distribución en los tumores superficiales, por lo que se introdujo un compuesto de mayor solubilidad, el HAL.

Tabla I. Detección tumoral entre cistoscopia con luz blanca y con fotosensibilizadores

Estudio	Estadio	Número de pacientes	Detección tumor (%)	
			Con Fotosensibilizadores	Con luz blanca
Stenzel		402		
	Pta		91	90
	CIS		91	59
Jocham		146		
	Todos	96	77	
	CIS	95	65	
Grossman		108		
	Pta		95	83

	Pt1		95	86
<i>Schmidbauer</i>	CIS	177	97	58
<i>Schmid</i>	Pta	365	97	
	Pt1	82	96	88

Nomenclatura: CIS: carcinoma plano in situ. PT1: no ha alcanzado la capa de músculo en la pared de la vejiga carcinoma papilar (postquirúrgico).

Pta: no invasivo (postquirúrgico).

Fuente: Bibliografía consultada

El objetivo fundamental de esta terapéutica se dirige a tener un manejo óptimo del cáncer vesical, por medio de una resección eficaz del tumor, donde teóricamente deberá existir menor frecuencia de tumor residual, con la utilización de la fotosensibilización y consecuentemente un aumento de la supervivencia libre de recurrencia, en comparación con la cistoscopia de luz blanca.

La especificidad del diagnóstico fotodinámico no es alta, porque los fotosensibilizadores están acumulados en células con recambio metabólico muy rápido, en un medio donde existen inflamación e infección. La hipericina parece mejorar este aspecto. La sensibilidad y especificidad del diagnóstico en tumores superficiales han mejorado mucho con el empleo de fotosensibilizadores de forma general (tabla II).

(31,32)

Tabla II. Fotosensibilizadores vs endoscopia convencional con luz blanca.

Sensibilidad (S) y Especificidad (E)

Bibliografía	Año	Agente	Fluorescencia		Luz blanca	
			S	E	S	E
<i>Grimbergen</i>	2003	5-ALA	97	49	-	-
<i>Hungerhuber</i>	2007	ALA	92	41,4	76,3	-
<i>Grossman</i>	2007	HAL	95	-	83-86	-
<i>Oliva Encina J</i>	2009	HAL	76	93	46	79
<i>Ray</i>	2009	HAL	97,8	-	69,6	-
J.P.Burgués	2011	HAL	93,8	81,5	78,2	90,5
<i>Di Stasi SM</i>	2015	HAL y/o ALA	92,4	-	60,5	-
Keijilnoue	2015	HAL	84,4	-	67,5	-

Nomenclatura: 5-ALA: Ácido 5 Aminolevulínico. HAL:Ácido hexil-amino-levulínico

Fuente: Bibliografía consultada

Conclusiones

La aplicación de esta técnica en el cáncer de vejiga es muy alentadora; las estadísticas demostrables por ensayos clínicos aleatorizados deben mejorar y demostrar la mejoría en supervivencia, así como calidad de vida, para lo cual deberá confirmarse el control del cáncer.

El diagnóstico fotodinámico parece superior que la cistoscopia con luz visible en la detección de esta patología y ello implicaría mejoría en su tratamiento, principios aceptados por la Asociación Internacional Americana (AUA) y la Sociedad Oncológica de Urología (SUO), como nuevas técnicas para el manejo del tumor vesical superficial utilizando preferentemente como fotosensibilizador el HAL.

No está claro si la resección completa del tumor con esta técnica ofrezca mayor supervivencia en esta enfermedad; hacen falta más evidencias clínicas antes de cambiar las recomendaciones clínicas.

Referencias Bibliográficas

1. Ferriols Lisart F, Pitarch Molina J. Principios de la fototerapia y su aplicación en el paciente oncológico. Farm Hosp.2004 [citado 20 jun 2017]; 28(3):205-213. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-principios-fototerapia-su-aplicacion-el-13118638>
2. Inoue K, Matsuyama H, Fujimoto K, Hirao Y, Watanabe H, Ozono S, *et al.* The clinical trial on the safety and effectiveness of the photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer using fluorescent light-guided cystoscopy after oral administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016[citado 20 jun 2017]; 13:91-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.12.011>

3. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. *JAMA*. 2013 [citado 20 jun 2017];310(8):797-798. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1722196?__hsfp=1773666937&__hssc=13887208.1.1471737600051&__hstc=13887208.b0149eea46c019b2428a32d37a2daa1a.1471737600048.1471737600050.1471737600051.2
4. Kamat AM, Cookson M, Witjes JA, Stenzl A, Grossman HB. The impact of blue light cystoscopy with hexaminolevulinate (HAL) on progression of bladder cancer: a new analysis. *Bladder Cancer*. 2016 [citado 20 jun 2017];2(2): 273-278. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/bladder-cancer/blc160048>
5. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, *et al*. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *EurUrol*. 2017 [citado 20 jun 2017]; 71 (3):447-461. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
6. Marien A, Rock A, Maadarani KE, Francois C, Gosset P, Mauroy B, *et al*. Urothelial Tumors and Dual-Band Imaging: A New Concept in Confocal Laser Endomicroscopy. *J Endourol*. 2017 [citado 15 jun 2017]; 31(5):538-544. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/end.2016.0892>
7. van Rhijn BW, Catto JW, Goebell PJ, Knüchel R, Shariat SF, van der Poel HG, *et al*. Molecular markers for urothelial bladder cancer prognosis: toward implementation in clinical practice. *Urol Oncol*. 2014 [citado 15 jun 2017]; 32(7): 1078-1087. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.07.002>

8. Min CG, Ferreira PJO, Pinto da Silva L. [Theoretically obtained insight into the mechanism and dioxetanone species responsible for the singlet chemiexcitation of Coelenterazine.](#) J Photochem Photobiol B. 2017[citado 10 jun 2017]; 174:18-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.07.012>
9. Salazar Gomis M. Síntesis y caracterización de Ftalocianinas de silicio como precursores de fármacos para terapia fotodinámica contra el cáncer. [Tesis]. Barcelona. Universidad Miguel Hernández de Elche; 2016.
10. Pino Pinto JP. Incorporación de un fotosensibilizador porfirínico en una matriz biopolimérica para su posible uso en terapia fotodinámica. [Tesis]. Santiago de Chile: Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile; 2013.
11. Arredondo Espinoza E, López Cortina S, Balderas Rentería I. Synthesis and Photodynamic Activity of 5,10,15-Tris(p-chlorophenyl)-20-(2-hydroxy-3-methoxyphenyl)-21H,23H-porphyrin. J Mexican Chem Soc. 2014 [citado 12 jun 2018]; 58(4): 369-373. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-249X2014000400001&lng=es
12. Roblero Bartolón GV, Ramón Gallegos E. Uso de nanopartículas (NP) en la terapia fotodinámica (photodynamic therapy [PDT]) contra el cáncer. Gac Med Mexico. 2015[citado 15 jun 2017]; 151(1):85-98. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm151l.pdf
13. O'Connor AE, Gallagher WM, Byrne AT. Porphyrin and Nonporphyrin Photosensitizers in Oncology: Preclinical and Clinical Advances in Photodynamic Therapy. Photochemical and Photobiology. 2009 [citado 15

jun 2017]; 85(5): 1053–1074. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1751-1097.2009.00585.x>

14. Citarella D, Quiroga Matamoros W, Fernandez F, Patiño I, Estrada A. Guía de manejo en cáncer vesical. RevUrol Colombiana. 2016 [citado 15 jun 2017]; 25(2):154-168. Disponible en:

<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149146287015>

15. Zou Z, Chang H, Li H, Wang S. [Induction of reactive oxygen species: an emerging approach for cancer therapy](#). Apoptosis. 2017[citado 20 jun 2017]; 22(11):1321-1335. Disponible en:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10495-017-1424-9>

16. Sánchez V, Romero MP, Pratavieira S, Costa C. [Physiological considerations acting on triplet oxygen for explicit dosimetry in photodynamic therapy](#). Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017[citado 20 jun 2017]; 19:298-303. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.07.008>

17. Uranga J, Matxain JM, Lopez X, Ugalde JM, Casanova D. [Photosensitization mechanism of Cu\(ii\) porphyrins](#). Phys Chem Chem Phys. 2017[citado 20 junio 2017]; 19(31):20533-20540. Disponible en:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/cp/c7cp03319b/unauth#!divAbstract>

18. Li L, Wang H, Wang H, Li L, Wang P, Wang X, Liu Q. [Interaction and oxidative damage of DVDMS to BSA: a study on the mechanism of photodynamic therapy-induced cell death](#). Sci Rep. 2017[citado 20 jun 2017]; 7: 43324. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/srep43324.pdf>

19. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015[citado 20 jun 2017]; 136(5):359-386. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

20. Inoue K, Anai S, Fujimoto K, Hirao Y, Furuse H, Kai F, *et al.* Oral 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: A randomized, double-blind, multicentre phase II/III study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015[citado 20 jun 2017]; 12(2):193-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.03.008>

21. Recchia A, Gerace C, Era S, Doria S, Di Ponzio G, Teruzzi C. VP130 Burden Of Illness For Urothelial Bladder Cancer (UBC) In Italy. *Intern J Technol Assessm Health Care*. 2017 [citado 15 jun 2018]; 33(S1):208. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0266462317003798>

22. Chen WH, Luo GF, Qiu WX, Lei Q, Liu LH, Wang SB, *et al.* [Mesoporous silica-based versatile theranostic nanoplatfrom constructed by layer-by-layer assembly for excellent photodynamic/chemo therapy](#). *Biomaterials*. 2017[citado 15 jun 2018]; 117: 54-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.11.057>

23. Nakai Y, Tatsumi Y, Miyake M, Kuwada M, Onishi S, *et al.* Expression of ferrochelatase has a strong correlation in protoporphyrin IX accumulation with photodynamic detection of bladder cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016[citado 15 jun 2018]; 13:225-232. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.07.174>

24. Daneshmand S, Schuckman AK, Bochner BH, Cookson MS, Downs TM, Gomella LG, *et al.* Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in nonmuscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus

statement on appropriate use in the USA. *Nat Rev Urol*. 2014[citado 15 jun 2018];11(10): 589–596. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/nrurol.2014.245>

25. Arias Sánchez A. Nanofibras poliméricas con ácido 5aminolevulínico: preparación, caracterización y estudio de liberación in vitro[Tesis]. Alicante: Sant Joan d'Alacant, España; 2015.

26. Miyake M, Gotoh D, Shimada K, Tatsumi Y, Nakai Y, Anai S, *et al*. Exploration of risk factors predicting outcomes for primary T1 high-grade bladder cancer and validation of the Spanish Urological Club for Oncological Treatment scoring model: long-term follow-up experience at a single institute. *Int J Urol*. 2015[citado 12 jun 2017]; 22 (6): 541–547. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iju.12749>

27. Lin T, Zhao X, Zhao S, Yu H, Cao W, Chen W, *et al*. O₂-generating MnO₂ nanoparticles for enhanced photodynamic therapy of bladder cancer by ameliorating hypoxia. *Theranostics*. 2018[citado 12 jun 2018]; 8(4):990–1004. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817106>

28. Takamoto D, Kawahara T, Ohtake S, Mochizuki T, Kuroda S, Nakaigawa N, *et al*. Fluorescent Light-Guided Cystoscopy with 5-ALA Aids in Accurate Surgical Margin Detection for TURBO: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2018[citado 12 jun 2018]; 11(1):164–167. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000487390>

29. Kubota Y, Nakaigawa N. Essential content of evidence-based clinical practice guidelines for bladder cancer: the Japanese Urological Association 2015 update. *Int J Urol*. 2016[citado 12 jun 2017];23 (8):640–645. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/iju.13141>

30. Mossanen M, Gore JL. The burden of bladder cancer care: direct and indirect costs. Curr Opin Urol. 2014[citado 23 mar 2018]; 24 (5): 487-491. Disponible en: https://journals.lww.com/co-urology/Abstract/2014/09000/The_burden_of_bladder_cancer_care__direct_and.11.aspx
31. Oliva Encina J, Rioja Sanz C. Diagnóstico fotodinámico (PDD) en el cáncer vesical no músculo-invasivo. Revisión bibliográfica. Actas Urol Españolas. 2009 [citado 23 mar 2018]; 33(9): 965-975. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062009000900007&lng=es
32. Mari A, Abufaraj M, Gust KM, Shariat SF. Novel endoscopic visualization techniques for bladder cancer detection: a review of the contemporary literature. Curr Opin Urol. 2018[citado 20 jun 2017]; 28(2):214-218. Disponible en: https://journals.lww.com/co-urology/Fulltext/2018/03000/Novel_endoscopic_visualization_techniques_for.19.aspx