eman ta zabal zazu

Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

Departamento de Cirugía y Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina y Enfermería

USO DE FOSFOMICINA EN LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA PREVIA A LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA DE PRÓSTATA TRANSRECTAL

Director:
Vicente Portugal Porras

Doctoranda:
Ane López Salazar

Abril 2024

AGRADECIMIENTOS:

Los proyectos de investigación no serían posibles sin la colaboración de un gran grupo de profesionales comprometidos. A través de estas notas quiero agradecer a todos los que han participado en este proyecto con la ilusión de que ayude a mejorar nuestra práctica clínica:

- A mi director de tesis, Vicente Portugal, por darme la oportunidad de llevar a cabo este proyecto, así como por compartir conmigo todo tu conocimiento.
- A Susana García-Gutiérrez, por tu apoyo incondicional durante todo el proceso. Tu entusiasmo, positividad y profundo conocimiento en investigación han sido el motor de este proyecto.
- Al Servicio de Urología del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo. Empezando por los urólogos y enfermeras que han participado en el reclutamiento de pacientes, pasando por las enfermeras de la UCA encargadas de entregar los cuestionarios, los urólogos que han realizado las biopsias prostáticas y las enfermeras y urólogos que han atendido a estos pacientes en las consultas externas hospitalarias.
- A Patricia Martínez, por tu colaboración en el proyecto permitiendo completar este estudio con la revisión de cientos de cultivos.
- A Nere Larrea, por todos los cálculos estadísticos y reuniones frente a tablas Excel.
- A los pacientes que han aceptado participar de forma altruista en este proyecto de investigación.

Finalmente hacer una especial mención a mi familia, siempre presentes y entregados en mis proyectos y sueños. Gracias.

“Hacen más por la medicina quienes
buscan que quienes concluyen.”
Ángeles Mastretta

GLOSARIO DE SIGLAS:

ADN: acido desoxirribonucleico.

ASAP: Atypical small acinar proliferation.

BLEE: β-lactamasas de espectro extendido.

CCI: Charlson Comorbidity Index.

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.

CLSI: Clinical and Laboratory Standard Institute.

CMI: concentración mínima inhibitoria.

CMV: citomegalovirus.

CPRCnm: cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración.

DHT: dihidrotestosterona.

DM: diabetes mellitus.

EAU: European Association of Urology.

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

EUCAST: European Antimicrobial Committee.

EPC: enterobacterias productoras de carbapenemasas.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERV: enterococos resistentes a la vancomicina.

FSH: hormona folículo estimulante.

GlpT: transportador del glicerol 3-fosfato.

GO: gammagrafía ósea.

HHV: herpesvirus.

HIFU: High intensity focused ultrasound (ultrasonidos de alta intensidad).

IIEF-5: International Index of Erectile Function.

IMC: índice de masa corporal.

IPSS: International Prostate Symptom Score.

ISUP: International Society of Urological Pathology.

ITU: infección del tracto urinario.

LH: hormona luteinizante.

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante.

MurA: UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa.

OSI: Organización Sanitaria Integrada.

PCA-3: gen 3 de cáncer de próstata.

PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

PHI: *Prostate Health Index*.

PIN: prostatic intraepitelial neoplasia.

PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System.

PR: prostatectomía radical.

PRL: prostatectomía radical laparoscópica.

PSA: antígeno prostático específico.

PSA-D: densidad de PSA.

PSA-DT: PSA *doubling-time*.

PSMA: antígeno prostático específico de membrana.

QM: quimioterapia.

RA: receptor androgénico.

RAO: retención aguda de orina.

RMp: resonancia magnética prostática.

RTUP: resección transuretral prostática.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

SCNRM: estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina.

STUI: síntomas del tracto urinario inferior.

TC: tomografía computarizada.

TNM: clasificación Tumor, Node, Metastasis.

TR: tacto rectal.

UC: urocultivo.

UFC: unidades formadoras de colonias.

UhpT G6P: transportador de la glucosa 6-fosfato.

VA: vigilancia activa.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VPH: virus del papiloma humano.

4K: 4 kalikreínas.

5ARI: inhibidores de la 5α reductasa.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN **17**
1. Anatomía de la próstata 18
2. Fisiología de la próstata 20
3. Histología de la próstata 21
4. Histopatología de la próstata 22
5. Cáncer de próstata 26
   5.1. Epidemiología 26
   5.2.Etiopatogenia 29
   5.3.Diagnóstico 32
   5.4.Estadiaje y clasificación 39
   5.5. Modalidades de tratamiento del cáncer de próstata 45
      5.5.1. Tratamiento conservador 45
      5.5.2. Prostatectomía radical 47
      5.5.3. Radioterapia 50
      5.5.4. Terapia hormonal 52
      5.5.5. Nuevas terapias 58
      5.5.6. Tratamiento del cáncer de próstata en función de los grupos de riesgo 59
         5.5.6.1. Cáncer de próstata no metastásico 59
         5.5.6.2. Enfermedad localmente avanzada no metastásica 60
         5.5.6.3. Cáncer de próstata metastásico 62
6. Biopsia de próstata 62
   6.1. Indicación 62
   6.2. Contraindicaciones 63
   6.3. Técnica quirúrgica 64
      6.3.1. Vías de abordaje 64
      6.3.2. Posición 65
      6.3.3. Preparación 65
      6.3.4. Analgesia 65
      6.3.5. Visualización de la próstata 66
      6.3.6. Toma y procesado de muestras 67
      6.3.7. Tipos de biopsia de próstata 67
   6.4. Complicaciones derivadas de la biopsia prostática transrectal 68
      6.4.1. Complicaciones no infecciosas 69
      6.4.2. Complicaciones infecciosas 74

6.4.2.1. Epidemiología 75
6.4.2.2. Etiopatogenia 75
6.4.2.3. Diagnóstico 78
6.4.2.4. Tratamiento 79
6.4.2.5. Profilaxis 80
6.5. Profilaxis de las complicaciones infecciosas derivadas de la biopsia de próstata transrectal 81
6.5.1. Factores de riesgo de infección tras biopsia de próstata 81
6.5.2. Medidas generales de control de infecciones y limpieza de material 82
6.5.3. Preparación rectal 82
6.5.4. Técnica quirúrgica 83
6.5.5. Profilaxis antibiótica 83
6.5.5.1. Generalidades 84
6.5.5.2. Microorganismos implicados 85
6.5.5.3. Elección del antibiótico profiláctico 87
6.5.5.4. Fosfomicina 90
7. Resumen introductorio 97

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 101

MATERIAL Y MÉTODOS 105

RESULTADOS 117
1. Descripción de las muestras CIPRO y FOSFO 119
1.1. Datos demográficos 119
1.2. Antecedentes médicos 119
1.3. Antecedentes urológicos 120
1.4. Aspectos técnicos de la biopsia de próstata transrectal 121
1.5. Complicaciones tras la biopsia de próstata transrectal 122
1.6. Resultados de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática 124
1.7. Resultados de los cultivos recogidos en las *complicaciones infecciosas* 124
1.8. Resultados de los cuestionarios IPSS 125
1.9. Resultado anatomopatológico de la biopsia prostática 126

1.10. Actitud terapéutica según el resultado anatomopatológico de la biopsia prostática 127
1.11. Aspectos técnicos relacionados con la prostatectomía radical 127
2. Comparación de ambas muestras 128
3. Análisis de relación entre el protocolo de profilaxis antibiótica utilizado y el desarrollo de complicaciones infecciosas 129
4. Análisis de los posibles factores de riesgo relacionados con el desarrollo de *complicaciones infecciosas* 130
4.1. Datos demográficos 130
4.2. Antecedentes médicos 131
4.3. Antecedentes urológicos 132
4.4. Aspectos técnicos de la biopsia de próstata transrectal 132
4.5. Complicaciones tras la biopsia de próstata transrectal 133
4.6. Resultados de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática 134
4.7. Resultados de los cultivos recogidos en las *complicaciones infecciosas* 134
4.8. Resultados de los cuestionarios IPSS 134
4.9. Resultado anatomopatológico de la biopsia prostática 135
4.10. Factores relacionados con el desarrollo de *complicación infecciosa grave* 135
4.10.1. Datos demográficos 136
4.10.2. Antecedentes médicos 136
4.10.3. Antecedentes urológicos 137
4.10.4. Aspectos técnicos de la biopsia de próstata transrectal 138
4.10.5. Complicaciones tras la biopsia de próstata transrectal 138
4.10.6. Resultados de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática 139
4.10.7. Resultado anatomopatológico de la biopsia prostática 140
4.11. Análisis univariante de posibles factores de riesgo de desarrollar una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal 140
5. Análisis de las *complicaciones no infecciosas* 142
5.1. STUI y resultados de los cuestionarios IPSS y su relación con las *complicaciones no infecciosas* tras la biopsia de próstata 142
5.2. Relación entre complicaciones intraoperatorias y *complicaciones no infecciosas* posteriores a la biopsia prostática 143
6. Análisis de las dificultades técnicas durante la prostatectomía radical 144

7. Análisis de los cultivos recogidos durante el estudio 145
7.1. Análisis de los resultados de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia prostática 145
7.1.1. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con los datos demográficos..... 145
7.1.2. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con los antecedentes médicos 146
7.1.3. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con los antecedentes urológicos 147
7.1.4. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con las complicaciones derivadas de la biopsia prostática 147
7.1.5. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con las dificultades técnicas de la prostatectomía radical..... 149
7.2. Análisis de los resultados de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia prostática 149
7.2.1. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los datos demográficos 149
7.2.2. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los antecedentes médicos..... 150
7.2.3. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los antecedentes urológicos ... 151
7.2.4. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los aspectos técnicos de la biopsia..... 151
7.2.5. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con las complicaciones derivadas de la biopsia prostática 152
7.2.6. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con las dificultades técnicas de la prostatectomía radical..... 155
7.3. Relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia prostática y 1 semana después de la misma..... 155
7.4. Relación entre la presencia de STUI y el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes y después de la biopsia prostática..... 155

8. Análisis de los microorganismos identificados en los cultivos recogidos durante el estudio 157

8.1. Urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata (muestra FOSFO) 157

8.2. Urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata (muestra FOSFO) 157

8.3. Relación entre los microorganismos aislados en los urocultivos previos a la biopsia y posterior a la misma 158

8.4. Análisis de los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* 161

8.4.1. Análisis de los urocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra CIPRO 162

8.4.2. Análisis de los hemocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra CIPRO 162

8.4.3. Análisis de los urocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO 163

8.4.4. Análisis de los hemocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO 164

8.5. Análisis de las resistencias antibióticas de los cultivos recogidos durante el estudio 166

8.5.1. Análisis de las resistencias antibióticas de los cultivos recogidos en la muestra CIPRO 166

8.5.2. Análisis de las resistencias antibióticas de los cultivos recogidos en la muestra FOSFO 167

8.5.3. Relación de incidencia de resistencias antibióticas en los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en ambas muestras 168

8.6. Relación entre la gravedad de la *complicación infecciosa* y el resultado de los cultivos recogidos durante la misma 168

DISCUSIÓN 171

CONSIDERACIONES FINALES 219

CONCLUSIONES 225

ANEXOS 229

BIBLIOGRAFÍA 249

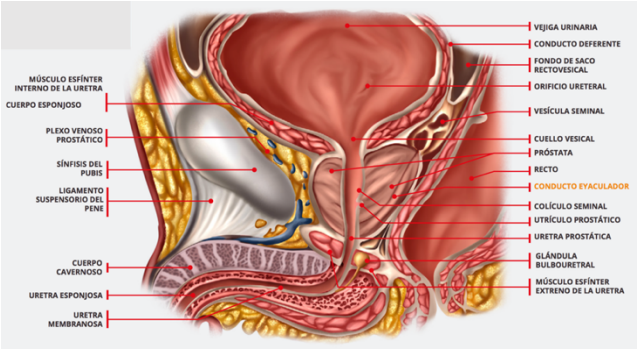
INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA:

La próstata es un órgano glandular del aparato genitourinario masculino. Embriológicamente, la próstata tiene su origen en el seno urogenital en su trayecto pelviano, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff. A partir del tercer mes y gracias al estímulo hormonal androgénico, las yemas epiteliales comienzan a separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del *verumontanum* y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata. Ésta, se presenta bien diferenciada e individualizada, visible y distinguible incluso ya a partir del cuarto mes de gestación.

Tiene forma de castaña y está localizada entre el cuello vesical y el diafragma urogenital, inmediatamente por delante del recto. La uretra prostática transcurre a lo largo de la glándula por la línea media. Las vesículas seminales, se localizan posteriores a la glándula, en la base de la próstata. En cada una de las vesículas seminales desemboca un conducto deferente, que transcurre inmediatamente por encimas de la vesícula seminal homolateral antes de dirigirse en sentido caudal hacia la próstata, cerca de la línea media. Aquí, se localizan justo por dentro de la vesícula seminal, que se estrecha, antes de que las dos estructuras se fusionen para formar el conducto eyaculador. Los conductos eyaculadores ingresan en la glándula por el plano posterior y desembocan en la uretra en el colículo seminal (*Figura 1*).

***Figura 1**. Anatomía de la próstata (1).*



La próstata recibe irrigación arterial de la arteria vesical inferior. Después de que la arteria vesical inferior da pequeñas ramas a la vesícula seminal y la base de la vejiga y la próstata, la arteria termina en dos grandes grupos de vasos prostáticos: los grupos uretral y capsular. Los vasos uretrales ingresan en la próstata por la unión vesicoprostática posterolateral e irrigan el cuello vesical y la porción periuretral de la glándula. Las ramas capsulares transcurren a lo largo de la pared lateral de la pelvis en la fascia pelviana lateral, por el plano posterolateral de la próstata y dan ramas que transcurren de posición ventral a dorsal para irrigar la porción externa de la próstata. Los vasos capsulares terminan en un pequeño grupo de vasos que irrigan el suelo de la pelvis.

El drenaje venoso prostático se lleva a cabo a través de los plexos venosos superficial, laterales y ramas perforantes de la vena dorsal profunda del pene. Estos plexos venosos confluyen en la vena vesical inferior que a su ver desembocará en la vena hipogásrica.

El drenaje linfático prostático está a cargo de los ganglios obturadores, la cadena ilíaca interna, las cadenas presacras y la cadena ilíaca externa.

La inervación autónoma de la próstata está íntimamente ligada a la inervación de la vejiga y de la uretra a partir de 3 vías nerviosas:

- **La vía simpática**: a través de las raíces espinales de D10-L1 que forman los nervios hipogástricos. Es la principal vía de inervación prostática.

- **La vía parasimpática:** a partir de las raíces nerviosas sacras S2-S4 que forman los nervios esplácnicos sacros.

- **La inervación somática:** desde S2-S4 a través de los nervios pudendos.

Los nervios que inervan la próstata transcurren por fuera de la cápsula prostática y la fascia de Denonvilliers, hasta que perforan la cápsula en su lugar de ingreso en la próstata. Forman el denominado paquete vasculonervioso de Walsh, estructura microscópica que debe localizarse durante la prostatectomía radical estimando su localización junto con los vasos capsulares. Respetar este paquete vasculonervioso ayudará a preservar la función sexual de los pacientes sometidos a prostatectomía radical.

2. FISIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA:

Entre las funciones de la próstata se encuentra la exocrina, secretando el principal compuesto del plasma seminal eyaculado. El compuesto mayoritario del líquido seminal es una glicoproteína, imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado.

La próstata, además, secreta multitud de proteínas y kalikreínas, entre las que destaca el antígeno prostático específico (PSA). La secreción de esta proteína se ve modificada en la hiperplasia prostática benigna y en el cáncer de próstata. Es el marcador más utilizado en la orientación diagnóstica del cáncer de próstata (2).

La testosterona, la dihidrotestosterona (DHT) y los estrógenos actúan sobre múltiples vías metabólicas a nivel prostático induciendo el crecimiento y diferenciación celular, así como activación de funciones biológicas. La testosterona libre en plasma que llega a la próstata sufre una transformación a dihidrotestosterona gracias a la 5α-reductasa tipo 2. La DHT es de 2 a 10 veces más activa que la testosterona.

Las funciones biológicas de las células prostáticas se llevan a cabo gracias a la activación del receptor androgénico (RA) por parte de los andrógenos. El resultado de la

activación del RA es la regulación génica de la actividad celular prostática: crecimiento y homeostasis de los compartimentos celulares epitelial y estromal.

Además de su función endocrina y exocrina, la próstata participa en el proceso de la micción, favoreciendo la apertura del cuello vesical en la fase miccional.

3. HISTOLOGÍA DE LA PRÓSTATA:

El epitelio prostático está compuesto por dos compartimentos celulares principales: las células epiteliales y las células estromales. Entre las células epiteliales se diferencian células secretoras, neuroendocrinas, células intermedias y células basales. Las "stem cell" se localizan en el compartimento basal.

La descripción actualmente aceptada de la glándula prostática se basa en la arquitectura zonal anatomopatológica descrita por McNeal. Esta descripción tiene en cuenta la distinta apariencia citológica e histoquímica de cada una de las zonas glandulares.

En el modelo anatómico de McNeal (*Figura 2*) se pueden diferenciar 5 zonas: estroma fibrovascular anterior, zona de transición, zona central, zona periférica, zona de glándulas periuretrales.

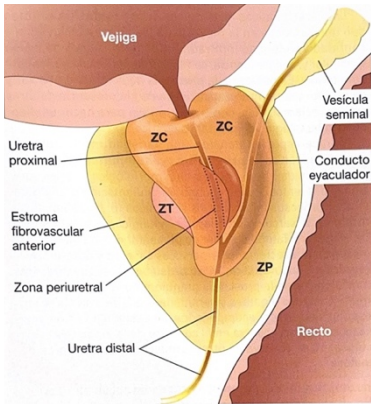


***Figura 2**: Próstata adulta normal formada por distintas regiones (modelo anatómico de McNeal): zona central (ZC), zona periférica (ZP), zona de transición (ZT) y zona periuretral, estroma fibrovascular anterior (3).*

El estroma fibrovascular anterior carece de tejido glandular. La zona central y la zona periférica se encuentran en la porción posterior y es aquí donde se originan la mayoría de los adenocarcinomas. La zona de transición tiene una localización más anterior, siendo la localización más frecuente de las lesiones prostáticas hiperplásicas.

4. HISTOPATOLOGÍA DE LA PRÓSTATA:

Microscópicamente, la mayoría de los carcinomas de próstata son adenocarcinomas con un grado de diferenciación variable.

4.1. Neoplasia intraepitelial prostática (PIN):

La neoplasia intraepitelial prostática está compuesta por acinos con estructura benigna, tapizados por células con atipia nuclear con mantenimiento íntegro de la capa de células basales. Suele localizarse en las áreas adyacentes al carcinoma de próstata invasor.

La PIN se puede clasificar en bajo grado, cuando los cambios histológicos son discretos y en alto grado, cuando los cambios histológicos son prominentes. En los informes diagnósticos únicamente se debe hacer mención cuando está presente el PIN de alto grado ya que el diagnóstico diferencial del PIN de bajo grado y el tejido prostático benigno es poco reproducible. Además, los pacientes con PIN de bajo grado no se ha demostrado que tengan mayor riesgo de desarrollo de cáncer de próstata cuando se compara con los pacientes con hallazgo de tejido prostático benigno en la biopsia.

El PIN de alto grado aparece como lesión precursora en muchos adenocarcinomas prostáticos periféricos de grado intermedio a alto. De hecho, los pacientes que presentan PIN de alto grado tienen un riesgo de presentar cáncer de próstata en biopsias sucesivas entre el 16-44,6% (4). Sin embargo, no es necesario que haya un PIN para que se geste el

carcinoma. Los carcinomas de bajo grado, en especial los presentes en la zona de transición no están estrechamente relacionados con un PIN de alto grado.

4.2. "Atypical small acinar proliferation" (ASAP):

El ASAP es una proliferación glandular atípica. La probabilidad de diagnosticar una neoplasia después de un diagnóstico de ASAP es muy elevada, por lo que está indicado repetir la biopsia de próstata.

4.3. Adenocarcinoma de próstata:

De todos los tumores de la próstata, los más frecuentes son los carcinomas y de estos, el adenocarcinoma, que corresponde a más del 90% de los tumores malignos del órgano.

El adenocarcinoma prostático es una lesión multifocal en el 78% de los casos y bilateral en el 70% de los que parecen ser unilaterales en el tacto rectal. Los adenocarcinomas prostáticos latentes o silentes son incluso más frecuentes que los clínicamente evidentes, con una frecuencia global de más del 50% en hombres mayores de 80 años (3). En muchos de los casos de tumor bilateral o multifocal, los tumores secundarios son pequeños, de bajo grado y clínicamente insignificantes.

El 60-70 % de los cánceres de próstata se originan en la zona periférica, el 10-20% en la zona transicional y el 5-10% en la zona central (5). La mayor frecuencia de localización periférica ayuda a que el diagnóstico pueda ser por palpación de nódulos duros irregulares por tacto rectal. Debido a la localización periférica, es menos probable que el cáncer de próstata produzca obstrucción de la uretra en sus fases iniciales, a diferencia de la hiperplasia nodular benigna.

Las glándulas neoplásicas están tapizadas por una sola capa de células cúbicas con nucléolos prominentes; la capa celular basal que se observa en glándulas normales o hiperplásicas está ausente. Con grados crecientes de anaplasia, aparecen estructuras glandulares recortadas, irregulares, estructuras epiteliales papilares o cribiformes y, en casos extremos, sábanas de células mal diferenciadas.

Se han propuesto varios esquemas de gradación histológica del carcinoma de próstata, que se basan en características como el grado de diferenciación, la arquitectura de las glándulas neoplásicas, la anaplasia nuclear y la actividad mitótica. El sistema de gradación histológica más extendido es el sistema de Gleason. Dicho sistema se basa en el patrón glandular del tumor, identificado con relativamente bajo aumento. Los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) son identificados y se les asigna un grado de 1 a 5, siendo el 1 el más diferenciado. Como los patrones primario y secundario influyen en el pronóstico, existe una suma o puntuación de Gleason que se obtiene por la adición de los grados primario y secundario. El sistema de Gleason se utiliza para la clasificación histológica tanto de las biopsias con aguja como de las piezas de prostatectomía radical.

En 2005 (*Tabla 1*) y 2014 (*Tabla 2)* se realizaron modificación en esta clasificación histológica dando lugar a la clasificación Gleason de la International Society of Urological Pathology (ISUP). El grado de ISUP se basa en la suma del grado Gleason dominante y el segundo más dominante en términos de volumen. Este sistema de graduación del adenocarcinoma prostático es el factor pronóstico con más peso tanto de la presentación clínica como de la respuesta al tratamiento.

***Tabla 1**. Sistema Gleason modificado de la Sociedad Internacional de Patología Urinaria, (2005).*

Patrón 1: Nódulo circunscrito o nódulos separados, pero estrechamente agrupados, uniformes, redondeados u ovales y con ácinos de tamaño mediano (glándulas más grandes que las del patrón 3).
Patrón 2: Igual que el patrón 1, bastante circunscrito, aunque un nódulo en el borde del tumor puede ser mínimamente infiltrativo. Las glándulas tienen una disposición más laxa y no son tan uniformes como en el patrón de Gleason 1.
Patrón 3: Unidades glandulares separadas. Glándulas típicamente más pequeñas que las observadas en los patrones Gleason 1 y 2. Infiltraciones en y entre ácinos prostáticos no neoplásicos. Variación marcada de tamaño y forma.
Patrón 4: Glándulas microacinares fusionadas. Glándulas mal definidas con lumen glandular mal formado. Glándulas cribiformes grandes. Glándulas cribiformes. Hipernefromatoide.
Patrón 5: Ausencia de diferenciación glandular; compuesta por láminas sólidas, cordones o células aisladas. Comedocarcinoma con necrosis central, rodeado por masas papilares, cribiformes o sólidas.

***Tabla 2**. Clasificación de 2014 de la International Society of Urological Pathology (ISUP).*

Gleason	**Grado ISUP (2014)**
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10	5

Como la próstata carece de una cápsula histológicamente definida, cuando el tumor se extiende fuera de la próstata ingresando en el tejido blando periprostático, se habla de "extensión extraprostática". Los adenocarcinomas prostáticos de localización periférica tienden a extenderse fuera de la próstata por medio de una invasión del espacio perineural. En las piezas de prostatectomía radical, la invasión perineural no agrava el pronóstico. Por el contrario, la invasión vascular aumenta el riesgo de recurrencia después de la prostatectomía radical. La extensión extraprostática ocurre preferentemente en dirección posterior y posterolateral, en igual forma que la localización de la mayoría de los adenocarcinomas.

La diseminación local adicional del tumor puede llevar a la invasión de las vesículas seminales por medio de una penetración tumoral por fuera de la próstata, en la

base de la glándula, con crecimiento y extensión dentro del tejido blando que rodea cada vesícula seminal, afectando a la pared muscular de éstas. La diseminación local del cáncer de próstata puede afectar también al recto, aunque no es una situación frecuente.

Los sitios de metástasis más frecuentes del carcinoma prostático son los ganglios linfáticos y los huesos. Las metástasis óseas son frecuentes especialmente en el esqueleto axial, y pueden causar lesiones osteolíticas (destructivas), o, con mayor frecuencia, osteoblásticas (productoras de hueso). También pueden aparecer lesiones metastásicas en pulmones, hígado, vejiga urinaria y glándulas suprarrenales.

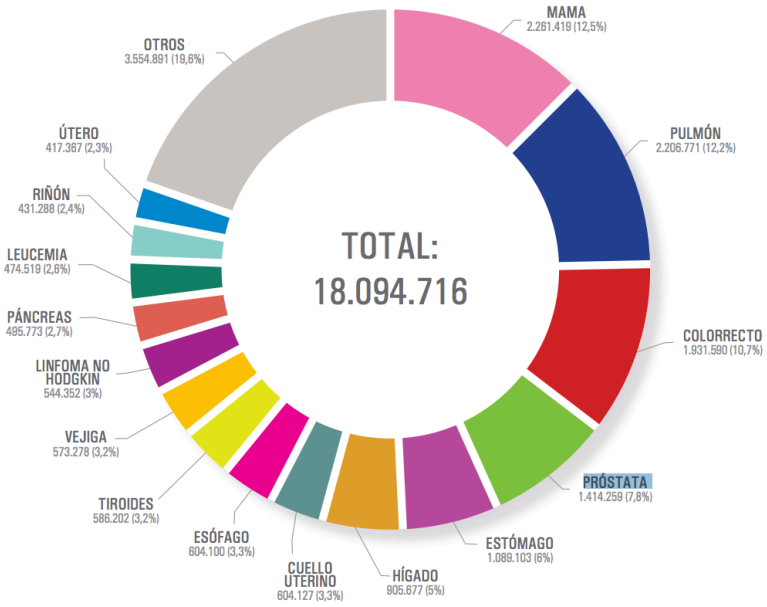
5. CÁNCER DE PRÓSTATA:

5.1. Epidemiología:

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en los hombres a nivel mundial. Se estima que se han diagnosticado 30.884 nuevos casos de cánceres de próstata en España en el año 2022 (6). Supone el 11,7% de los nuevos cánceres a nivel global, el 19% en los países desarrollados y 5,3% en los países en vías de desarrollo (7).

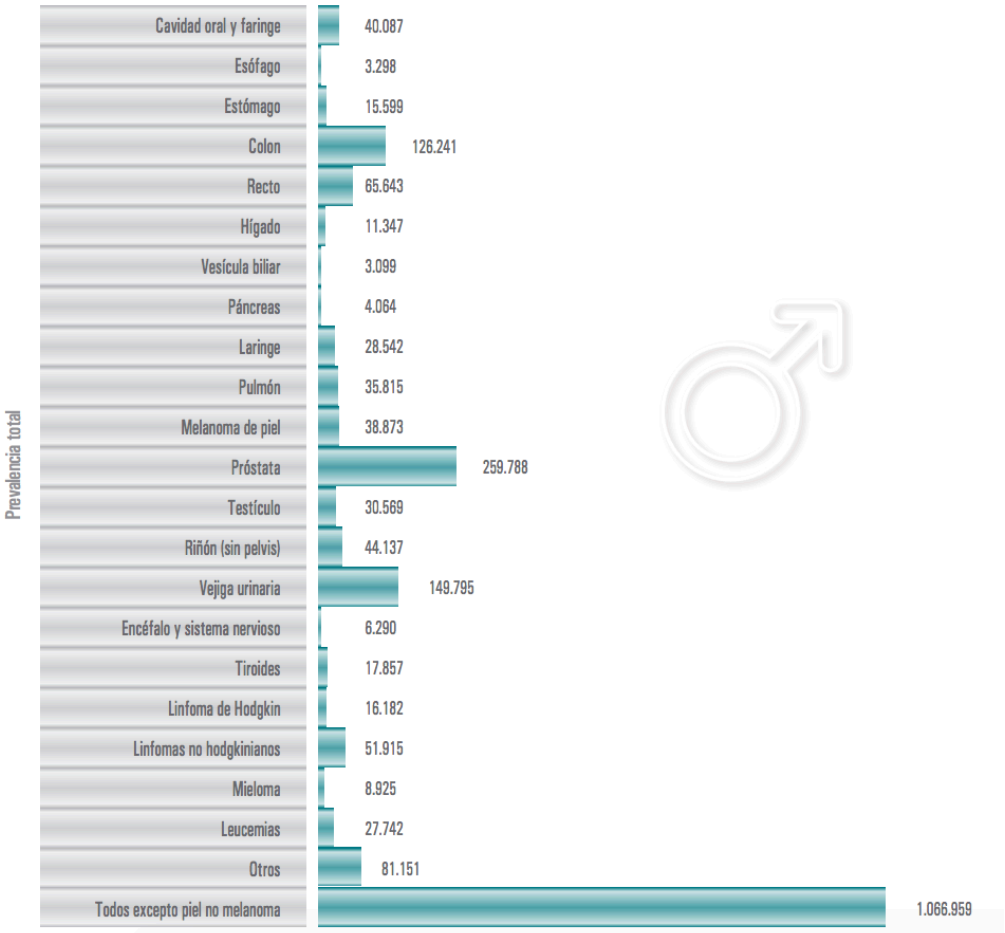
La incidencia del cáncer de próstata varía según la raza o etnia, siendo los afroamericanos los varones con mayor riesgo. La incidencia también difiere en las distintas áreas geográficas. Las tasas más elevadas se registran en Australia, Nueva Zelanda, Norteamérica y el oeste y norte de Europa. Una de las razones más importantes es el uso más extendido de determinación analítica de PSA y la avanzada edad de estas poblaciones.

***Figura 3**. Tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2020, ambos sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma) (6).*



La mortalidad varía menos que la incidencia entre distintos países. La más alta se encuentra en descendentes africanos del Caribe (28:100.000/año) y la más baja en el sudeste asiático (< 5:100.000/año). En España, la mortalidad por cáncer de próstata se sitúa en el 3,8% (6). La baja mortalidad del cáncer de próstata, derivada de los avances terapéuticos y la detección precoz, tiene como resultado una elevada prevalencia de la enfermedad (*Figura 4*).

***Figura 4**. Estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en hombres en España para el año 2020 (6).*



La edad media de diagnóstico de cáncer de próstata es de 68 años y el 63% de los casos es diagnosticado después de los 65 años. Solo el 5% de los pacientes diagnosticados tendrán menos de 50 años.

Desde la introducción de la detección del cáncer de próstata con el test del antígeno prostático específico (PSA), la incidencia de enfermedad locorregional ha aumentado, mientras que la incidencia de enfermedad metastásica ha disminuido. Los cánceres no palpables (cT1) suponen el 60-75% de todos los nuevos diagnósticos. Es por ello que se observa una supervivencia neta estandarizada por edad del 90% en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (6).

5.2. **Etiopatogenia**:

Todavía no se conoce la causa específica del inicio y progresión del cáncer de próstata. Aún así, existe evidencia de la importante influencia de la genética y el ambiente en el desarrollo y evolución de esta enfermedad.

5.2.1. Influencia familiar y genética:

Es conocido el aumento del riesgo relativo conforme se incrementa el número de miembros de la familia afectados. Un hallazgo constante es el mayor riesgo cuando un hermano está afectado que cuando es el padre el afectado. Estas situaciones sugieren la existencia de una predisposición genética.

A nivel teórico, el cáncer de próstata se puede dividir en tres fenotipos: esporádico, familiar y hereditario. Los cánceres esporádicos ocurren en individuos con antecedentes familiares negativos y suponen el 85% de todos los cánceres de próstata. Hablamos de cáncer de próstata familiar cuando el cáncer aparece en un hombre con más de un pariente afectado. El cáncer de próstata hereditario es un subgrupo de la forma familiar en la que hay más de tres miembros de la familia afectados, en tres generaciones sucesivas o con dos individuos diagnosticados con cáncer antes de los 55 años. El cáncer de próstata hereditario es responsable del 43% de los cánceres de inicio temprano (< 55 años), sin embargo, solo en el 9% de los cánceres que debutan a los 85 años tienen componente hereditario. A pesar de que el cáncer de próstata hereditario está asociado a un debut 6-7 años antes que los cánceres esporádicos, no presenta mayor agresividad ni evolución más tórpida.

También se ha encontrado asociación del cáncer de próstata con síndromes familiares como el cáncer de mama y ovario hereditario y el síndrome de Lynch.

Los estudios genómicos han identificado más de 100 *loci* asociados a un mayor riesgo de cáncer de próstata. Giri et al., estudiaron genéticamente a pacientes con cáncer de próstata observando que el 15,6% de los pacientes presentaban variantes patogénicas de los genes estudiados (BRCA1, BRCA2, HOXB13, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, EPCAM, ATM, CHEK2, NBN y TP53). Además, el 10,9% de los pacientes presentaban variaciones en los genes reparadores de ADN (8). Estos hallazgos ayudarán en el futuro a identificar a familias de alto riesgo mediante análisis genómicos dirigidos.

La regulación epigenética de la expresión genética por metilación de promotores y acetilación de histonas se ha relacionado con la progresión del cáncer de próstata. Además, la fusión de genes TMPRSS2-ETS ha sido identificada en la mayoría de los cánceres de próstata y su papel en la detección y el pronóstico está siendo investigado actualmente.

Las mutaciones somáticas en una variedad de genes con diversas funciones biológicas están involucradas en el desarrollo y la progresión del cáncer de próstata. Un ejemplo son las mutaciones, la amplificación y la promiscuidad de ligandos del receptor androgénico, determinantes de importancia en el cáncer de próstata progresivo y resistente a la castración.

5.2.2. Factores ambientales:

Los varones japoneses tienen menor riesgo de desarrollar un cáncer de próstata cuando se comparan con varones de Europa o Estados Unidos, pero cuando un varón japonés se traslada a California, su riesgo de cáncer de próstata aumenta, llegando a igualar el riesgo de los varones americanos. Este ejemplo pone en evidencia un importante efecto ambiental y/o dietético. Se han estudiado una amplia variedad de factores exógenos y ambientales que pueden tener relación con el riesgo de desarrollar cáncer de próstata o

que puedan ser potenciadores de la progresión de un cáncer latente. Aún así, no existen recomendaciones dietéticas o farmacológicas preventivas dado que no se han encontrado asociaciones determinantes.

5.2.3. Inflamación e infección:

La inflamación crónica provoca una hiperproliferación celular para reemplazar al tejido dañado, contribuyendo al desarrollo de diferentes tipos de cánceres, entre los que se encuentra el cáncer de próstata. Las infecciones a las que se especula que se asocia el cáncer de próstata son: virus del papiloma humano (VPH), herpesvirus 8 y 2 (HHV 8, 2), sífilis y citomegalovirus (CMV). Existen estudios que no han demostrado asociación de estas infecciones con el desarrollo del cáncer de próstata, por lo que no está claramente demostrado el efecto de la inflamación e infección en el proceso de carcinogénesis de la próstata.

5.2.4. Acción hormonal:

La exposición de la próstata a los andrógenos tiene un papel importante, aunque no completamente definido en la carcinogénesis. La ausencia prolongada de exposición de la próstata a los andrógenos parece protegerla contra el desarrollo de cáncer, pero no ha sido establecida una relación dosis-respuesta entre concentración de andrógenos y riesgo de cáncer. Además, los polimorfismos en genes que codifican al receptor androgénico (RA) y diversas enzimas relacionadas con el metabolismo de los andrógenos pueden ser determinantes de riesgo en el cáncer de próstata.

5.2.5. Prevención**:**

No se conocen pautas específicas de prevención del cáncer de próstata. Se recomiendan las pautas generales de estilo de vida entre los que destaca una dieta equilibrada libre de tóxicos como el tabaco y el alcohol.

5.3. Diagnóstico:

El cáncer de próstata raramente provoca síntomas en sus estadios iniciales. La aparición de síntomas se relaciona con enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Las manifestaciones clínicas del cáncer de próstata localmente avanzado incluyen los síntomas miccionales obstructivos, la obstrucción ureteral asociado a fracaso renal, la hemospermia, el descenso del volumen eyaculado y raramente la disfunción eréctil.

La enfermedad metastásica se manifiesta por dolor óseo, fracturas patológicas, anemia, edema de extremidades inferiores y en raras ocasiones por fibrosis retroperitoneal maligna, síndromes paraneoplásicos, coagulación intravascular diseminada y parálisis.

Debido a que los estadios iniciales de la enfermedad son silentes y gracias a la generalización del uso de la determinación plasmática de PSA, el cáncer de próstata generalmente se sospecha por alteración de los niveles séricos de PSA y/o tacto rectal (TR) patológico. El diagnóstico definitivo se confirma con el análisis histopatológico de las biopsias por aguja, de la resección transuretral de la próstata (RTUP) o prostatectomía realizadas para el tratamiento de crecimiento prostático benigno (4).

5.3.1. Cribado:

El screening o cribado consiste en identificar en la población general asintomática a personas afectadas por una enfermedad mediante test diagnósticos, exámenes u otras técnicas de aplicación rápida. El objetivo principal de los programas de cribado es mejorar los índices de salud de la población mediante el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en un estadio más temprano.

La implantación de programas de cribado de cáncer debe estar basada en el cumplimiento de los siguientes requisitos:

- La enfermedad a la que va dirigida debe ser significativa y debe presentar una fase presintomática detectable con pruebas complementarias.
- Las pruebas que se utilicen para el cribado deben ser simples, seguras y con validez tanto interna (eficaz y efectiva) como externa (fiable y reproductible).
- Se debe demostrar un beneficio en términos de mortalidad.
- Debe demostrarse un balance favorable entre los beneficios de la detección precoz y los posibles efectos adversos del cribado: falsos positivos, falsos negativos y sobre-diagnóstico.

Estos requisitos también deberían ser considerados a la hora de ofrecer un cribado de forma oportunista, práctica extendida en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

Los datos de los estudios publicados hasta el momento sugieren un posible beneficio moderado del cribado de cáncer de próstata con la determinación sérica de PSA que se acompaña de efectos adversos importantes mucho mayores que en cualquier otro cribado de cáncer. Dichos efectos adversos (impacto psicológico, complicaciones derivadas de las biopsias de estudio, disfunción eréctil e incontinencia urinaria secundarias al tratamiento del cáncer de próstata) están derivados en su mayor parte del sobrediagnóstico y el consecuente sobretratamiento. Por lo tanto, la Sociedad Española de Epidemiología sugiere esperar a estudios adicionales que confirmen el beneficio y permitan una mejor cuantificación del balance entre los beneficios y los efectos adversos antes de recomendar la generalización del cribado de cáncer de próstata (9). En esta misma línea, el Plan Oncológico de Euskadi 2018-2023 no incluye al cáncer de próstata como patologías susceptibles de cribado poblacional en la actualidad (10).

La Asociación Europea de Urología (European Association of Urology; EAU), hace hincapié en la importancia de informar al paciente sobre los riesgos y beneficios potenciales de iniciar un proceso de detección temprana. Añade que una de las estrategias para evitar el sobretratamiento en los casos de detección temprana de cánceres de bajo riesgo consiste en romper la asociación del diagnóstico y tratamiento activo, difundiendo el uso de la vigilancia activa (7).

5.3.2. Tacto rectal:

El tacto rectal ha sido hasta la aparición del test sanguíneo de PSA, la única prueba disponible para la detección temprana del cáncer de próstata (11). Consiste en la palpación de la glándula prostática a través del recto y valorar su consistencia y la presencia de nódulos aumentados de consistencia sugestivos de cáncer de próstata.

Las limitaciones de esta exploración es que solo tiene reproductibilidad regular en manos de examinadores experimentados y no detecta una cantidad sustancial de cánceres tempranos.

Aún así, la presencia de nodularidades en el tacto rectal, asociado a niveles elevados de PSA en sangre, sugieren altamente la presencia de cáncer de próstata y es indicación de ampliar el estudio con biopsia prostática y/o resonancia magnética.

5.3.3. Antígeno prostático específico (PSA):

El PSA es un miembro de la familia de genes de la calicreína humana. Es secretado en altas concentraciones en el líquido seminal y circula en sangre en formas unidas (complejos) y no unidas (libre). Las concentraciones séricas de estas diferentes formas de PSA son las utilizadas en el test de PSA para el diagnóstico del cáncer de próstata.

El PSA sérico comienza a detectarse en la pubertad, con los aumentos de hormona luteinizante y testosterona. Los andrógenos influirán en gran manera en la expresión de PSA durante la vida del varón.

Las concentraciones séricas de PSA varían según la edad, la raza y el volumen prostático. Los individuos de raza negra sin cáncer de próstata tienen concentraciones de PSA más altas que los individuos de raza blanca. El PSA aumenta un 4% por mililitro de volumen prostático.

La patología prostática benigna (hiperplasia prostática benigna, prostatitis) y maligna son los factores que más influyen en las concentraciones séricas de PSA. Se postula que el aumento de PSA sérico se debe a la disrupción de la arquitectura prostática normal, lo que permite que el PSA ingrese en la circulación. Esto se puede producir en caso de patología prostática y en caso de manipulación de la próstata (masaje prostático, biopsia prostática). El aumento de PSA puede indicar patología prostática, aunque no todos los hombres con patología prostática presentan concentraciones elevadas de PSA. Además, el aumento de PSA no es específico de cáncer de próstata.

Los inhibidores de la 5α-reductasa que se utilizan en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna han demostrado reducir las concentraciones de PSA. En estos hombres, será importante realizar una determinación basal de PSA y continuar con determinaciones seriadas de PSA durante el tratamiento para poder hacer un adecuado seguimiento de los valores de PSA.

El tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna puede inducir la reducción de la concentración sérica de PSA y obliga a reajustar el PSA basal en un grado variable al resecar la zona que más contribuye a su secreción (zona de transición).

Por lo comentado en los párrafos anteriores, en la interpretación de los valores de PSA, siembre se deben tener en cuenta la edad, la presencia de infección urinaria o patología prostática, los procedimientos diagnósticos recientes y los tratamientos dirigidos a la próstata.

No hay puntos de corte estandarizados para los valores de PSA. Es un parámetro continuo que cuanto más elevado se encuentre, mayor riesgo de cáncer de próstata indica. En caso de presentar un valor de PSA entre 3-10 ng/ml será necesario repetir el test de PSA pasadas 4-7 semanas (en el mismo laboratorio y bajo condiciones estandarizadas; sin eyaculación, manipulación de la vía urinaria, ni infección del tracto urinario recientes) para confirmar la elevación del PSA antes de pasar al siguiente escalón diagnóstico.

Se han propuesto numerosas variaciones de la detección sistemática basada en PSA para mejorar el rendimiento de la prueba:

- Densidad de PSA: la densidad de PSA se calcula dividiendo los niveles séricos de PSA por el volumen prostático. Cuanto mayor es la densidad de PSA, mayor es la probabilidad de presentar un cáncer de próstata clínicamente significativo.
- Razón de PSA libre/total: el resultado de este cálculo puede estar artefactado por factores preanalíticos y clínicos como la temperatura de almacenaje de la muestra sanguínea, variaciones en los métodos analíticos y la presencia de hiperplasia benigna de próstata. Tiene un uso muy limitado en el diagnostico y seguimiento, pudiendo tener un papel en el futuro asociado a la resonancia magnética prostática diagnóstica.
- Velocidad de PSA: la velocidad de PSA se refiere al incremento absoluto anual de los niveles séricos de PSA.

- PSA *doubling-time* (PSA-DT): el PSA-DT mide el crecimiento exponencial del PSA sérico durante el tiempo. Se han desarrollado diferentes calculadoras de PSA-DT en función de la fórmula matemática utilizada.

La velocidad de PSA y el PSA-DT tienen valor pronóstico durante el tratamiento del cáncer de próstata, pero su utilidad para el diagnóstico es limitada dado que factores como el volumen prostático y la hiperplasia benigna de próstata influyen en su resultado. El PSA-DT se ha relacionado con la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global en los pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRCnm) e identifica a pacientes con CPRCnm de alto riesgo que puedan beneficiarse de terapias intensificadas.

5.3.4. Otros marcadores:

El gen 3 de cáncer de próstata (PCA-3) es un mRNA no codificante específico de la próstata sobreexpresado en el tejido del cáncer de próstata en comparación con el tejido benigno. Se han desarrollado análisis de orina para medir el mRNA de PCA-3, que se asocia con la probabilidad de una biopsia de próstata inicial o repetida positiva para cáncer de próstata. Hay resultados contradictorios sobre la asociación entre PCA-3 y agresividad del cáncer de próstata.

Se está investigando la asociación de biomarcadores en combinación con parámetros convencionales de riesgo (edad, antecedentes familiares, raza) para identificar selectivamente a hombres con mayor riesgo de presentar cáncer de próstata. Entre los biomarcadores se encuentra el *Prostate Health Index* (PHI) (combina el PSA libre y el total con la isoforma -2pro-PSA) y el test de las 4 kalikreinas (4K) (analiza el PSA libre, PSA intacto, PSA total, la peptidasa 2 y lo asocia a la edad, el tacto rectal y el resultado de la biopsia de próstata). El propósito de ambos tests es el disminuir el número de

biopsias de próstata innecesarias en varones a los que se les realizan análisis de PSA seriados.

5.3.5. Resonancia magnética prostática (pRM):

En la decisión de realizar una biopsia de próstata a pacientes con sospecha clínica o analítica de cáncer de próstata, la resonancia magnética prostática juega un importante papel. Esto se debe a su alta sensibilidad en la detección y localización de cánceres con un ISUP mayor o igual a 2, cánceres que se definen como clínicamente significativos. Además, permite estudiar la extensión extracapsular y las vesículas seminales en busca de afectación tumoral y determina el crecimiento de los ganglios linfáticos regionales, hallazgo que sugiere enfermedad metastásica incipiente (12). La pRM también se utiliza para la planificación quirúrgica cuando se indica la prostatectomía radical.

La probabilidad de detectar malignidad en las lesiones identificadas por pRM se ha graduado mediante la escala PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System). Esta escala se ha actualizado en varias ocasiones, siendo la versión 2.1 la vigente en la actualidad (*Tabla 3*).

***Tabla 3**. Categorías PI-RADS v 2.1 (13).*

Grado PI-RADS	**Riesgo cáncer clínicamente significativo.**
PI-RADS 1	Muy bajo.
PI-RADS 2	Bajo.
PI-RADS 3	Intermedio.
PI-RADS 4	Alto.
PI-RADS 5	Muy alto.

Cuando la resonancia magnética previa a la biopsia prostática objetiva una lesión sospechosa de malignidad, la biopsia se realizará dirigida por estas imágenes, mejorando así la detección de cánceres de próstata ISUP ≥ 2. La biopsia dirigida siempre deberá ir asociada a la biopsia sistemática.

5.3.6. Biopsia prostática:

Se estima que en 2003 se realizaron más de 1 millón de biopsias de próstata en Estados Unidos (14). El National Health Service de Reino Unido registró 49.495 hombres sometidos a biopsia de próstata en 2015 (15). El elevado número de biopsias realizadas se debe a que la biopsia y su estudio anatomopatológico posterior es el procedimiento de referencia para el diagnóstico de cáncer de próstata. Todo paciente con sospecha de cáncer de próstata deberá ser sometido a una biopsia de próstata para confirmar el diagnóstico.

Dada la naturaleza de nuestro estudio de investigación en el que la biopsia prostática es núcleo central del mismo, dedicaremos un capítulo específico a esta técnica y a sus complicaciones (c.f.r. pg 62).

5.4. Estadiaje y clasificación:

Una parte importante en la evaluación del cáncer de próstata es el estadiaje y clasificación. La estadificación clínica del cáncer de próstata utiliza parámetros pretratamiento para predecir la extensión de la enfermedad, diferenciando aquellos cánceres probablemente localizados en la próstata de los que no lo están. Los cánceres localizados en la próstata serán potencialmente curables.

Esta evaluación inicial del riesgo de extensión extraprostática permite tomar decisiones informadas respecto al tratamiento más apropiado para cada paciente según sus características individuales y la clasificación en función del riesgo.

Para el estadiaje inicial del cáncer de próstata se utilizan los niveles séricos de PSA, los hallazgos del tacto rectal y los resultados anatomopatológicos de la biopsia prostática (grado y volumen tumoral). Las pruebas de imagen añaden información sobre la extensión locoregional y descartan la presencia de metástasis a distancia.

El sistema de estadiaje más utilizado es la clasificación TNM (clasificación Tumor, Node, Metastasis) (*Tabla 4*) y es la recomendada por la Asociación Europea de Urología (European Association of Urology, EAU) (7).

Los cánceres T1 y T2 están limitados a la próstata, y por lo tanto se considerarán cánceres localizados, con una alta tasa de curación.

Los cánceres T3 presentan extensión fuera de la cápsula próstata sin afectar a estructuras como la vejiga o el recto. La extensión neoplásica a las vesículas seminales se considera un signo ominoso.

Los cánceres T4 presentan extensión extraprostática a estructuras adyacentes como la vejiga. Pueden asociar metástasis en pulmones, ganglios linfáticos o hígado. Los estadios T4 que presentas metástasis a distancia tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 29%.

***Tabla 4**: Clasificación Tumor, Node, Metastasis clínico (cTNM) para el cáncer de próstata. 2017.*

T. Tumor primario. Estratificar únicamente basándose en el tacto rectal.		
TX	No se puede evaluar el tumor primario.	
T0	Sin evidencia de tumor primario.	
T1	Tumor no evidenciado clínicamente mediante tacto rectal o diagnóstico por imagen.	
	T1a	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en ≤ 5% del total de la muestra resecada.
	T1b	Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en > 5% del total de la muestra resecada.
	T1c	Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja (por ejemplo, debido a un PSA elevado).
T2	Tumor palpable confinado a la glándula prostática.	
	T2a	Tumor confinado a ≤ 50% de un lóbulo prostático.
	T2b	Tumor confinado a > 50% de un solo lóbulo prostático.
	T2c	Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos.
T3	Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática.	
	T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).
	T3b	Tumor que invade de la(s) vesícula(s) seminal(es).
T4	Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes: esfínter externo, recto, músculos elevadores y/o pared pélvica (excepto vesículas seminales).	
N. Ganglios linfáticos regionales (pélvicos). [1]		
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.	
N0	Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos.	
N1	Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.	
M. Metástasis a distancia. [2]		
M0	Ausencia de metástasis a distancia.	
M1	Presencia de metástasis a distancia.	
	M1a	Ganglio(s) linfático(s) no regionales.
	M1b	Tejido óseo.
	M1c	Otra(s) localización(es)

PSA: antígeno prostático específico. [1] Metástasis menores de 0.2cm se pueden clasificar como pNmi. [2] Cuando hay metástasis en más de un sitio, se utiliza la categoría más avanzada: la M1c.

El estadiaje patológico (pTNM) se basa en la evaluación histopatológica del tejido. Es paralela al TNM clínico, a excepción del estadio clínico T1c y los subestadios de T2. Todos los cánceres de próstata histopatológicamente confirmados como limitados al órgano después de la prostatectomía radical (PR) son estadio patológico pT2.

Las pruebas de imagen de las que se dispone en la actualidad para el estudio de la afectación locorregional y a distancia son:

- Tomografía computarizada (TC): se utiliza para el estudio de la enfermedad locorregional y a distancia. Tiene una baja sensibilidad para la localización de ganglios linfáticos, lo que limita su uso en el estudio de pacientes con recurrencia de enfermedad.
- Resonancia magnética (RM): su mayor utilidad está en el estudio de la cápsula prostática en busca de extensión extracapsular y afectación de las vesículas seminales.

  Se obtiene información indirecta de la posible afectación ganglionar utilizando el diámetro y la morfología de los ganglios linfáticos, pero, al igual que la TC, tiene una baja sensibilidad. La RM de cuerpo completo se ha utilizado para el estudio de metástasis no ganglionares, con el inconveniente del importante uso de recursos.
- Gammagrafía ósea (GO): es la técnica de imagen utilizada para el estudio de la distribución de la formación ósea a lo largo del esqueleto óseo. Es necesario que los niveles de PSA sean de al menos 20 ng/mL para obtener resultados fiables, por lo que su indicación se reserva para pacientes sintomáticos con sospecha de metástasis óseas.

- Tomografía por emisión de positrones (PET/TC) colina: combina un marcador tisular con un radioactivo emisor de positrones. Las imágenes obtenidas de la captación de los positrones, se superpone a las imágenes de TC o RM para proporcionar información sobre la localización anatómica de los tejidos emisores de positrones. Así, se podrán detectar zonas de recurrencia o metástasis. En comparación con las técnicas de imagen tradicionales (TC y RM) el PET es más preciso, más específico y puede detectar pequeños focos de recurrencia o metástasis incluso cuando los niveles de PSA son bajos.

  El PET/TC basado en el antígeno prostático específico de membrana (PSMA) mejora la sensibilidad y especificidad en la detección de invasión linfoglandular y afectación ósea metastásica. El PSMA es una metalopeptidasa unida a membrana que está sobreexpresada en el 90-100% de las células prostáticas neoplásicas. La especificidad por las células prostáticas tumorales lo ha convertido en una técnica prometedora para el estudio por imagen específico de la próstata y las terapias dirigidas (12).

El uso de las técnicas complementarias de imagen en el diagnóstico se recomienda en función del grupo de riesgo en el que se ha clasificado el paciente tras la biopsia de próstata. En los grupos de bajo riesgo no está indicado completar el estudio con pruebas de imagen. En aquellos pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto riesgo se recomienda la realización de TC abdónimo-pélvico y gammagrafía ósea en busca de posibles metástasis.

5.4.1. Grupos de riesgo para la recurrencia bioquímica:

Tras la realización de la biopsia de próstata y confirmación del diagnóstico de cáncer de próstata será de gran utilidad clasificar al paciente en función de los factores pronósticos más importantes: el resultado del PSA, el grado de Gleason de la biopsia prostática y el cTNM. La Asociación Europea de Urología propone tres grupos de riesgo de recidiva bioquímica combinando estos parámetros (*Tabla 5*).

***Tabla 5**. Grupos de riesgo de la Asociación Europea de Urología para recurrencia bioquímica de cáncer de próstata localizado y localmente avanzado (7).*

Bajo riesgo	**Riesgo intermedio**	**Alto riesgo**	
PSA <10ng/mL y Gleason <7 (grado ISUP 1) y cT1-2a	PSA 10-20ng/mL o Gleason 7 (grado ISUP 2/3) o cT2b	PSA >20ng/mL o Gleason >7 (ISUP grado 4/5) o cT2c	Cualquier PSA Cualquier Gleason (cualquier grado ISUP) cT3-4 o cN+
Localizado			**Localmente avanzado**

5.4.2. Cáncer de próstata clínicamente significativo:

La descripción de “clínicamente significativo” es ampliamente utilizada para identificar al cáncer de próstata que puede causar morbilidad o muerte. Esta distinción es particularmente importante para prevenir el sobretratamiento y los efectos adversos nocivos derivados de ello. El uso generalizado de la determinación sanguínea de PSA ha incrementado sustancialmente el diagnóstico de cánceres que no causarán morbilidad o muerte, obligando a distinguir aquellos “clínicamente no significativos” que no se beneficiarán de un tratamiento activo en el momento del diagnóstico.

La mayoría de los cánceres de próstata de bajo riesgo no requieren tratamiento. Además, algunos pacientes con cánceres ISUP 2 de bajo volumen pueden tener

enfermedad insignificante según el PSA, hallazgos por pRM y porcentaje de histología con grado Gleason 4. Todos los pacientes que se identifiquen con un cáncer de próstata "clínicamente no significativo" necesitarán vigilancia activa (VA) hasta que su esperanza de vida sea menor a 10 años.

5.5. Modalidades de tratamiento del cáncer de próstata:

En función del estadio clínico de la enfermedad y de las comorbilidades y esperanza de vida del paciente, se podrán ofrecer diferentes alternativas de tratamiento a los hombres que padezcan cáncer de próstata.

5.5.1. Tratamiento conservador:

La tasa de mortalidad de pacientes asintomáticos diagnosticados de cáncer de próstata ISUP 1 o 2 es del 7% a 15 años de seguimiento. Esta baja mortalidad, asociado a los efectos adversos de los tratamientos con intención curativa, han favorecido la creación de protocolos de tratamiento conservador basados en la vigilancia estricta de la evolución de la enfermedad. En los hombres con comorbilidades importantes y baja esperanza de vida que presentan cáncer de próstata localizado, los protocolos de tratamiento conservador evitan la pérdida de la calidad de vida relacionada con los tratamientos activos sin interferir en la esperanza de vida cáncer específica.

Existen dos formas de vigilancia: vigilancia activa y espera vigilante.

5.5.1.1. Vigilancia activa:

Consiste en la realización de controles sistemáticos a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata como alternativa al tratamiento radical inmediato. El propósito de esta modalidad de tratamiento conservador es disminuir la toxicidad relacionada con el

tratamiento local sin comprometer la supervivencia de los pacientes dado que permite realizar un tratamiento curativo diferido. Se estima que el 45% de los pacientes asintomáticos diagnosticados de cáncer de próstata por elevación de PSA, son candidatos a protocolos de vigilancia estricta (7).

Según el consenso del estudio DETECTIVE (estudio internacional incluyendo a médicos y pacientes que crea un documento de consenso para el tratamiento diferido con intención curativa del cáncer de próstata localizado) (16), los pacientes que se pueden beneficiar de esta modalidad de tratamiento son los que presentan una enfermedad localizada y cumplen los siguientes criterios: grado ISUP 1, estadio clínico cT1c o cT2a, PSA < 10 ng/mL y PSA-D < 0.15 ng/mL/cc. En el caso de pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio que presenten bajo volumen de ISUP 2 en las muestras de biopsia (≤ 3 cilindros positivos para tumor con ≤ 50% de afectación del cilindro) puede valorarse la vigilancia activa. Será de vital importancia informar ampliamente a este último grupo de pacientes del mayor riesgo de progresión y precisarán de una vigilancia mucho más estrecha.

En los protocolos de vigilancia activa se realizan controles de PSA al menos cada 6 meses, tacto rectal al menos anualmente y RM prostática y biopsia de próstata repetidas. Se determinan puntos de corte en los que se considera que la enfermedad está progresando y es preciso realizar un tratamiento curativo teniendo en cuenta la esperanza de vida individual del paciente.

Los criterios para decidir un cambio a tratamiento activo son: ansiedad del paciente relacionado con el cáncer de próstata, ascenso del PSA o progresión de la enfermedad en RM o tacto rectal. La decisión de cambio a tratamiento activo debe ir siempre apoyada por una nueva biopsia de próstata que confirme la progresión de la enfermedad.

5.5.1.2. Espera vigilante o conducta expectante:

Consiste en vigilar clínicamente a los pacientes para detectar sintomatología relacionada con progresión local o sistémica de la enfermedad. Se llevará a cabo un tratamiento paliativo dirigido a los síntomas con intención de mantener la calidad de vida del paciente.

Esta modalidad de tratamiento conservador se reserva para pacientes asintomáticos cuya esperanza de vida sea menor de 10 años y por lo tanto no sean candidatos a tratamientos curativos. La indicación de conducta expectante será independiente del estadio de la enfermedad.

5.5.2. Prostatectomía radical:

El objetivo de la prostatectomía radical es la erradicación del cáncer, preservando la mayor funcionalidad posible de los órganos del suelo pélvico.

5.5.2.1. Indicaciones:

Los pacientes que presentan un cáncer de próstata de riesgo bajo que no deseen un tratamiento conservador o aquellos con cáncer de próstata de riesgo intermedio son los candidatos ideales para la realización de una prostatectomía radical con intención curativa.

En el caso de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo en los que el tumor no está fijo a la pared pélvica o no se evidencia infiltración del esfínter uretral, la prostatectomía radical es una alternativa de tratamiento en pacientes seleccionados con un bajo volumen tumoral. En todos los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo está indicada la realización de linfadenectomía pélvica. Los pacientes con tumores de alto

riesgo que se deciden por la prostatectomía radical deben ser advertidos de la posible necesidad de tratamientos adyuvantes como son la radioterapia externa o la terapia de privación androgénica.

5.5.2.2. Técnica quirúrgica:

El procedimiento consiste en la exéresis completa de la próstata incluyendo la cápsula y las vesículas seminales. Posteriormente, se procede a la reconstrucción de la vía urinaria baja mediante la anastomosis vesico-uretral.

La vía de acceso ha ido variando con el paso del tiempo, desde la vía abierta perineal o retropúbica al acceso abdominal vía laparoscopia o robot. En 1904 Young describe por primera vez la prostatectomía radical con acceso por vía perineal. Esta técnica no permitía el acceso a los ganglios pélvicos obligando a utilizar una segunda vía de acceso retropúbico. Así, la técnica evolucionó al acceso único retropúbico, popularizado por Walsh en el año 1982. La primera prostatectomía radical laparoscópica se describió en el año 1997, utilizando los principios de la técnica retropúbica, pero utilizando el acceso transperitoneal. En el año 2002 Binder describe la prostatectomía radical robótica utilizando el Vinci Surgical System.

La laparoscopia y robótica han mejorado la visión y la precisión quirúrgica. Facilitan la preservación de la función eréctil y de la continencia urinaria ya que permiten realizar técnicas con preservación de nervios periprostáticos y han contribuido a perfeccionar la técnica de la sutura vesico-uretral. La técnica robótica, además, ha permitido asociar los beneficios de una técnica mínimamente invasiva como la laparoscopia a la ergonomía del cirujano y una mayor facilidad para realizar la sutura de la anastomosis vesico-uretral. Hoy en día, la prostatectomía radical robótica es la elegida siempre y cuando la tecnología esté disponible.

Ninguna de las técnicas quirúrgicas ha demostrado ser superior en cuanto a resultados oncológicos, de función urinaria y sexual, pero la laparoscopia y la robótica presentan menor estancia hospitalaria y necesidad de trasfusión de hemoderivados cuando se comparan con la técnica abierta. Aún así, las guías de la Asociación Europea de Urología no recomiendan una técnica sobre la otra (7).

5.5.2.3. Complicaciones:

Entre las complicaciones intraquirúrgicas destaca la hemorragia, originada en la mayoría de los casos en los plexos venosos prostáticos o lesión de la vena hipogástrica durante la linfadenectomía. Otras complicaciones intraquirúrgicas menos frecuentes (0.4-2.9%) son la lesión del nervio obturador durante la linfadenectomía, la lesión rectal, la lesión vesical y la lesión ureteral.

Entre las complicaciones postoperatorias poco frecuentes (<1%) pero potencialmente graves se encuentran el sangrado diferido y la trombosis venosa profunda. Complicaciones derivadas de la anastomosis vesico-uretral son la fuga anastomótica (1-4.4%), la retracción o esclerosis del cuello vesical (0.5-10%), la incontinencia urinaria (20%) y la disfunción eréctil (70%). A pesar del avance de las técnicas quirúrgicas, no es infrecuente que en el postoperatorio inmediato, los pacientes sometidos a prostatectomía radical presenten incontinencia urinaria transitoria y disfunción eréctil. La rehabilitación del suelo pélvico preoperatoria favorece la recuperación temprana de la continencia urinaria mejorando la calidad de vida de los pacientes recién intervenidos. La disfunción eréctil, al igual que la incontinencia urinaria, dependen mucho de la situación funcional previa a la prostatectomía radical. Además de una cuidadosa disección de los paquetes vasculonerviosos periprostáticos y una ligadura del complejo venoso dorsal sin incluir tejido circundante, la potencia preoperatoria y el desarrollo del esfínter estriado uretral

serán determinantes en la recuperación posoperatoria de la continencia urinaria y la función sexual.

La infección (0.8-1.1%) y el íleo en el posoperatorio inmediato (1.1-2.4%) son poco frecuentes gracias a la estandarización de maniobras de asepsia, profilaxis antibiótica y protocolos de recuperación postoperatoria precoz. El linfocele aparece entre 4.6-10.3% de las intervenciones que asocian linfadenectomía.

5.5.3. Radioterapia:

Existen dos modalidades de radioterapia ampliamente utilizadas en el tratamiento del cáncer de próstata: la radioterapia externa y la braquiterapia.

5.5.3.1. Indicaciones:

Los pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio podrán beneficiarse de la radioterapia tanto externa como braquiterapia con intención curativa. En este grupo de pacientes, el tratamiento radioterápico se complementará con una pauta corta de terapia de privación androgénica (4-6 meses). En caso de presentar comorbilidades que contraindiquen la terapia de privación androgénica o no deseen tomarla (por deseo de mantener su salud sexual, por ejemplo), se podrá administrar la radioterapia externa aislada o asociada a braquiterapia.

En los casos de cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable es posible ofrecer tratamiento combinado con radioterapia externa, braquiterapia y una pauta corta de terapia de privación androgénica. En estos casos, es importante indicar al paciente el mayor riesgo de toxicidad genitourinaria secundaria a la asociación de varios tratamientos radioterápicos.

La radioterapia externa puede formar parte también de la terapia multimodal en los casos de cáncer de próstata de riesgo alto.

5.5.3.2. Modalidades de radioterapia:

- **Radioterapia externa**: la radioterapia de intensidad modulada o la radioterapia volumétrica guiada por imagen son las técnicas más empleadas.

- **Braquiterapia**:

  - Braquiterapia de baja tasa: consiste en implantar semillas radioactivas en la próstata, quedando éstas en el parénquima prostático de forma permanente. Los pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio favorable con una buena función miccional (definido por IPSS ≤ 12 y un flujo máximo de 15 mL/min en la flujometría) son los que mejores resultados presentan tras braquiterapia de baja tasa aislada.

    En pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable o alto riesgo es posible hacer un tratamiento combinado de braquiterapia de baja tasa asociada a radioterapia externa.

  - Braquiterapia de alta tasa: consiste en la introducción de un dispositivo temporal en la próstata que emite radiación. En muchas ocasiones se combina con un tratamiento de radioterapia externa.

5.5.3.3. Complicaciones:

El 72% y el 41% de los pacientes tratados con radioterapia presentarán síntomas genitourinarios y gastrointestinales respectivamente. Los síntomas más frecuentes son la disuria, frecuencia miccional, retención aguda de orina, hematuria, diarrea, sangrado rectal o proctitis. El 30-50% de las complicaciones serán de grado 1. Además, no es infrecuente que aparezcan síntomas generales como la fatiga.

5.5.4. Terapia hormonal:

La respuesta del cáncer prostático a la ablación androgénica es una de las más reproducibles, duraderas y profundas entre las obtenidas con tratamientos sistémicos para un tumor sólido. Es ampliamente conocido que el epitelio prostático sufre atrofia ante la usencia de estimulación hormonal y que el carcinoma prostático es bioquímicamente análogo y responde de modo similar a la ablación androgénica. Desde los estudios iniciales de Huggins y Hodges en 1941, donde se demostró el efecto beneficioso de la castración quirúrgica y la administración de terapia hormonal basada en estrógenos en los pacientes con cáncer de próstata metastásico, la terapia de privación hormonal ha constituido la piedra angular en el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Estos tratamientos tienen como resultado la disminución en el antígeno prostático específico (PSA), la regresión de masa tumoral y el efecto paliativo de los síntomas secundarios a la progresión tumoral.

Históricamente se ha considerado castración cuando los niveles sanguíneos de testosterona eran menores a 50 ng/dL (1.7 nmol/L). Actualmente, se ha demostrado que tras la castración quirúrgica los niveles de testosterona medios en sangre son de 15 ng/mL. Por lo tanto, es más apropiado que los niveles de testosterona circulantes sean menores de 20 ng/mL para poder hablar de castración, habiendo demostrado, así, mejor control de la enfermedad.

Todas las formas actuales de tratamiento de privación androgénica actúan reduciendo la capacidad de los andrógenos de activar el receptor androgénico, ya sea disminuyendo los niveles de andrógenos o bloqueando su receptor. Existen cuatro estrategias terapéuticas de utilización clínica actual para el bloqueo del eje androgénico:

5.5.4.1. Ablación de las fuentes de andrógenos:

La orquiectomía radical bilateral o la pulpectomía subcapsular sigue siendo en la actualidad la primera modalidad de tratamiento de privación androgénica. Es un tratamiento barato y sencillo que puede realizarse con anestesia local-regional. Los niveles de castración se alcanzan en las primeras 12 horas, siendo así el tratamiento que más rápidamente consigue la castración pudiendo ser útil para el manejo del dolor y mejoría del estado funcional en casos de enfermedad avanzada. Su mayor inconveniente es la irreversibilidad del estado de castración, impidiendo realizar tratamientos intermitentes.

5.5.4.2. Inhibición de la hormona liberadora de hormona luteinizante:

- **Agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante** (LHRH): los agonistas de la LHRH de acción prolongada son la forma de privación androgénica más utilizada en la actualidad. La exposición crónica a agonistas de LHRH provoca la inhibición en la secreción de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) disminuyendo así la producción de testosterona. Los niveles de castración se suelen alcanzar pasadas 2-4 semanas del inicio del tratamiento.

  La primera dosis de estos agonistas provoca un ascenso transitorio de LH y FSH con un pico de testosterona dando lugar al fenómeno “flare-up”. Este fenómeno aparece a los dos o tres días del inicio del tratamiento y dura de media 1 semana. Puede provocar empeoramiento de los síntomas como el dolor óseo, la retención aguda de orina, el fracaso renal obstructivo, la compresión medular y los problemas cardiológicos secundarios a un estado de hipercoagulabilidad. Los pacientes con más riesgo de padecer este fenómeno son los que presentan síntomas derivados de

una gran carga ósea metastásica. Para disminuir el riesgo de aparición de este fenómeno se asocian antiandrógenos al tratamiento, que evitan la unión de la testosterona a su receptor celular y bloquean funcionalmente los niveles aumentados de testosterona.

Existen presentaciones farmacéuticas mensuales, bimensuales, trimestrales o semestrales y diferentes componentes, intramusculares o subcutáneos, que se consideran de eficacia similar.

- **Antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante**: se unen inmediata y competitivamente a los receptores de LHRH en la hipófisis provocando un rápido descenso de los niveles de LH, FSH y testosterona sin provocar el efecto "flare-up". Alcanzan niveles de castración a los 3 días. El inconveniente de estos compuestos es que solo existen presentaciones mensuales como es el degarelix.

5.5.4.3. Inhibición de la síntesis de andrógenos:

El ketokonazol es un agente antimicótico azólico de amplio espectro y activo por vía oral que interfiere con dos vías dependientes del citocromo P450. Su administración provoca la pérdida de la síntesis esteroidea suprarrenal y de la síntesis de testosterona en las células de Leydig, disminuyendo así los niveles circulantes de testosterona. Aunque es efectivo para reducir rápidamente los niveles de testosterona hasta valores de castración, con la administración mantenida de ketoconazol los niveles de testosterona comienzan a elevarse y pueden alcanzar valores normales a los 5 meses del inicio del tratamiento. Es por ello un fármaco en desuso.

A diferencia del ketokonazol, el acetato de abiraterona es un inhibidor potente, selectivo e irreversible del citocromo P17. Ésta, es una enzima clave en la síntesis de

andrógenos, y su inhibición provoca un descenso de los niveles de testosterona a valores inferiores a 1 ng/mL. Inhibe también la 17α-hidroxilasa, induciendo una síntesis excesiva de aldosterona y sus precursores, al tiempo que causa una supresión de cortisol con una elevación compensatoria de la hormona adrenocorticotrófica. Es por ello importante asociarlo a la toma de prednisona o prednisolona para evitar el hiperaldosteronismo fármaco inducido.

5.5.4.4. Antiandrógenos:

Los antiandrógenos se clasifican en función de su estructura química en esteroideos (acetato de ciproterona, acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona) y no-esteroideos (nilutamida, flutamida, bicalutamida). Ambos tipos compiten con los andrógenos en la unión a su receptor, bloqueando así la activación celular mediada por la testosterona. Cuando se asocian a los agonistas o antagonistas de LHRH se denomina bloqueo androgénico completo.

5.5.4.5. Resistencia a la castración:

La aparición de "resistencia a la castración" en los pacientes con cáncer de próstata tratados con terapia de privación androgénica es cuestión de tiempo. Se define por la elevación progresiva de los niveles de PSA a pesar de una adecuada terapia de privación androgénica que mantiene los niveles de testosterona en rango de castración.

La resistencia a la castración se desarrolla a través de diferentes mecanismos: amplificación del receptor androgénico, hiperactivación del receptor androgénico sin ligando hormonal, mutación del receptor androgénico y activación del receptor androgénico por esteroides u otros ligandos. Estos mecanismos tienen como consecuencia

la producción continua adrenal e intratumoral de andrógenos, promoviendo la progresión de la enfermedad.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia a la castración ha facilitado el desarrollo de sustancias que tienen como objetivo diferentes puntos del eje androgénico y que se administran asociadas a la terapia de privación androgénica cuando se detecta resistencia a la castración. Apalutamida, darolutamida y enzalutamida son nuevos antiandrógenos no esteroideos con una mayor afinidad por los receptores androgénicos que la bicalutamida. Mientras los antiguos antiandrógenos no esteroideos permiten la transferencia de los receptores androgénicos al núcleo celular y pueden actuar como agonistas parciales, estos nuevos antiandrógenos también bloquean la transferencia del receptor androgénico impidiendo cualquier actividad agonista androgénico en los pacientes que presentan cáncer de próstata resistente a la castración. La abiraterona también pertenece a este grupo de nuevos fármacos que, junto con los anteriormente mencionados, prolonga la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión tumoral de aquellos pacientes que presentan enfermedad avanzada y resistencia a la castración.

Los estudios más actuales han demostrado también el beneficio de estos nuevos fármacos en pacientes que todavía no han desarrollado resistencia a la castración. Así, la abiraterona, la apalutamida y la enzalutamida se han aprobado para pacientes con enfermedad metastásica hormonosensible, incluso para casos seleccionados de pacientes no metastásicos pero con alto riesgo de desarrollo de metástasis.

5.5.4.6. Efectos adversos de la terapia hormonal:

Uno de los efectos adversos más comunes es la osteoporosis. La población envejecida a la que se le ofrece el tratamiento de deprivación androgénica está

predispuesta a la pérdida de densidad mineral ósea antes de iniciar el tratamiento. De hecho, más de la mitad de los hombres cumplen criterios de densidad mineral ósea para osteopenia y osteoporosis antes del inicio del tratamiento hormonal. Cuanto más tiempo permanezca el hombre con el tratamiento de privación androgénica, mayor será el riesgo de padecer una fractura. La administración diaria de calcio y vitamina D es recomendada para prevenir la aparición de fracturas derivadas de una densidad mineral ósea disminuida. Además, el tratamiento con bifosfonatos debe ser considerada en todo hombre con evidencia de osteopenia u osteoporosis que esté bajo tratamiento de privación androgénica.

No es infrecuente observar una pérdida de masa muscular y un aumento en el porcentaje de grasa corporal en estos pacientes. Debido a estos cambios del hábito corporal, el síndrome metabólico, una acumulación de factores de riesgo cardiovasculares asociados a la resistencia a la insulina, está presente en el 50% de los hombres sometidos a tratamiento de privación androgénica a largo plazo.

Además, la ginecomastia, aumento en el tejido mamario, y la mastodinia, o sensibilidad dolorosa de este tejido, pueden ocurrir juntas o independientemente en más de la mitad de los pacientes tratados con altas dosis de antiandrógenos.

Los sofocos no tienen riesgo para la vida, pero se encuentran entre los efectos colaterales más comunes de la ablación androgénica y afectan al 50-80% de los pacientes.

La pérdida de la función sexual derivada de la terapia de privación androgénica no es inevitable dado que hasta el 20% de los hombres bajo este tratamiento son capaces de mantener cierta actividad sexual. La libido se ve más gravemente comprometida. Solo un 5% de los hombres mantiene un elevado nivel de interés sexual con el tratamiento de privación androgénica.

Los pacientes sometidos a tratamiento de privación androgénica describen disminución cognitiva sutil pero significativa que puede estar agravado por efecto del estrés psicológico que presentan los pacientes diagnosticados de cáncer.

La anemia asociada al tratamiento de privación androgénica es normocrómica, normocítica y muy común: el 90% de los hombres que reciben bloqueo androgénico combinado experimentan disminuciones en la concentración de la hemoglobina de al menos un 10%.

5.5.5. Nuevas terapias:

Además de la prostatectomía radical, la radioterapia externa y la braquiterapia, se están estudiando otras modalidades de tratamiento con intención curativa dirigidos a pacientes con cáncer de próstata localizado.

Ejemplo de estas nuevas terapias son el enfoque de ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) y la ablación prostática mediante crioterapia. Éstos, están dirigidos al tratamiento de la totalidad de la glándula prostática. La terapia focal fotodinámica, sin embargo, está dirigida al tratamiento focal de las lesiones neoplásicas con intención de preservar la próstata. La ablación por radiofrecuencia y la electroporación son otros potenciales tratamientos que todavía se encuentran en las primeras fases de estudio.

Todas estas modalidades de tratamiento se consideran mínimamente invasivas, presentando resultados oncológicos equivalentes a las terapias convencionales con menor toxicidad y mejores resultados funcionales. Todavía están en fase de desarrollo y por lo tanto, solo se pueden indicar en el contexto de estudios clínicos.

5.5.6. Tratamiento del cáncer de próstata en función de los grupos de riesgo.

5.5.6.1. Cáncer de próstata no metastásico:

5.5.6.1.1. Cáncer de próstata no metastásico de bajo riesgo:

- Vigilancia activa: alternativa de tratamiento en pacientes con una esperanza de vida mayor de 10 años. Se excluyen aquellos pacientes que presentan patrones intraductales y cribiformes en la histología de la biopsia prostática.

- Tratamiento activo: se debe ofrecer prostatectomía radical o radioterapia como tratamiento activo a todos los pacientes sin contraindicaciones para estas técnicas.

  En el caso de la cirugía, no está indicado asociar linfadenectomía pélvica.

  Los pacientes con una buena función urinaria pueden ser buenos candidatos a braquiterapia.

  En el caso de indicar radioterapia externa no precisará de terapia de privación androgénica asociada.

5.5.6.1.2. Cáncer de próstata no metastásico de riesgo intermedio:

- Vigilancia activa: alternativa de tratamiento para pacientes seleccionados con enfermedad de grado ISUP 2 u otra única característica del riesgo intermedio y una baja carga tumoral. Los pacientes deben estar bien informados del potencial alto riesgo de progresión metastásica.

- Prostatectomía radical: alternativa de tratamiento que se debe ofrecer a todo paciente con una esperanza de vida mayor de 10 años. Además, en aquellos pacientes con bajo riesgo de enfermedad extracapsular está indicado realizar una técnica con preservación nerviosa.

Se deben utilizar nomogramas validados para predecir el riesgo de invasión linfática que indique la necesidad de linfadenectomía pélvica.

- Radioterapia: se debe ofrecer braquiterapia de baja tasa a los pacientes con buena función urinaria y enfermedad de riesgo intermedio favorable. Cuando la enfermedad es de riesgo intermedio desfavorable se debe asociar la braquiterapia de baja a tasa a radioterapia externa y terapia de privación androgénica durante 4-6 meses.

5.5.6.1.3. Cáncer de próstata no metastásico de alto riesgo localizado:

- Prostatectomía radical: indicada únicamente en pacientes seleccionados como parte de un tratamiento multimodal. Siempre deberá asociar linfadenectomía pélvica.
- Radioterapia: en este grupo de pacientes, la radioterapia externa asociada a 2-3 años de terapia de privación androgénica es una de las alternativas de tratamiento. En pacientes con una buena función miccional es posible asociar braquiterapia al tratamiento anterior.
- Terapia de privación androgénica: forma parte de los tratamientos multimodales previamente mencionados.

  El tratamiento hormonal en monoterapia solo está indicado en aquellos pacientes no candidatos a tratamientos locales que presenten un *PSA-doubling time* menor a 12 meses y un PSA > 50 ng/ml o un tumor pobremente diferenciado.

5.5.6.2. Enfermedad localmente avanzada no metastásica:

- Prostatectomía radical: ofrecerla dentro de un protocolo de tratamiento multimodal, asociado a linfadenectomía pélvica.

- Radioterapia: en este grupo de pacientes, la radioterapia externa asociada a 2-3 años de terapia de privación androgénica es una de las alternativas de tratamiento. En pacientes con una buena función miccional es posible asociar braquiterapia al tratamiento anterior.

  En pacientes que presenten ≥ 2 factores de alto riesgo (cT3-T4, Gleason ≥ 8 o PSA ≥ 40 ng/ml) se recomienda asociar al tratamiento anterior 2 años de tratamiento con abiraterona.

- Terapia de privación androgénica: forma parte de los tratamientos multimodales previamente mencionados.

  El tratamiento hormonal en monoterapia solo está indicado en aquellos pacientes no candidatos a tratamientos locales que presenten un *PSA-doubling time* menor a 12 meses y un PSA > 50 ng/ml, un tumor pobremente diferenciado o importante sintomatología local derivada del crecimiento tumoral.

- Tratamiento paliativo: Indicado en pacientes no candidatos a terapias locales con intención curativa, que no deseen ser sometidos a tratamiento local o aquellos con una esperanza de vida < 10 años.

  Los pacientes asintomáticos que presenten enfermedad localizada deberán incluirse en protocolos de vigilancia expectante.

  En los casos de enfermedad localmente avanzada asintomática, se ofrecerá terapia de deprivación androgénica diferida.

5.5.6.3. Cáncer de próstata metastásico:

Los pacientes con enfermedad metastásica se deben tratar de forma inmediata con terapia de privación androgénica para paliar los síntomas, si están presentes, y disminuir el riesgo de presentar complicaciones derivadas del avance de la enfermedad como son la compresión medular, las fracturas patológicas o la obstrucción ureteral. Se valorará asociarlo a terapias sistémicas como la quimioterapia (docetaxel) o nuevas terapias hormonales (abiraterona, enzalutamida) en función de la esperanza de vida, las comorbilidades, la forma de presentación de las metástasis y el desarrollo de resistencia a la castración durante el tratamiento.

6. BIOPSIA DE PRÓSTATA:

6.1 Indicación:

La indicación de realizar una biopsia de próstata se basa en uno o varios de los siguientes puntos:

- Resultados del test de PSA.
- Resultados de otros biomarcadores (PHI, 4K).
- La sospecha de neoplasia prostática en el tacto rectal.
- La sospecha de neoplasia prostática en pruebas de imagen (RM).

La edad y las comorbilidades del paciente, así como las consecuencias derivadas del tratamiento de un potencial cáncer de próstata también deben ser consideradas y discutidas con el paciente antes de tomar la decisión final de realizar una biopsia prostática.

En la actualidad, está generalizada la recomendación de indicar la biopsia de próstata una vez que el PSA sérico del paciente aumenta por encima de 4,0 ng/mL. Aún así, no existen estudios que confirmen que es éste el punto de corte óptimo para recomendar la biopsia de próstata en un paciente asintomático. Independientemente del valor inicial de PSA, una velocidad de ascenso del PSA mayor de 0,75 ng/mL/año se suele asociar con cáncer de próstata y justifica la biopsia.

A los pacientes con biopsia de próstata previa negativa en los que se mantiene la sospecha de cáncer de próstata, se les debe proponer realizar una pRM. La presencia de PIRADS > 3 en la pRM será indicación de realizar una segunda biopsia de próstata.

Otras indicaciones de segunda biopsia de próstata son:

- Elevación y/o PSA persistentemente elevado.
- Tacto rectal sospechoso.
- Hallazgo en biopsia previa de carcinoma intraductal de alto grado: presenta un riesgo >90% de asociarse a cáncer de próstata de alto grado.

6.2. Contraindicaciones:

La coagulopatía significativa, los trastornos anorrectales dolorosos, la inmunosupresión grave y la prostatitis aguda son contraindicaciones de la biopsia de próstata.

6.3.Técnica quirúrgica:

6.3.1. Vías de abordaje:

El tejido prostático puede alcanzarse a través de dos vías:

6.3.1.1. Transrectal: esta vía permite alcanzar la próstata introduciendo la aguja de biopsia a través de una guía incluida en la sonda del ecógrafo que se introduce a través del recto. Esta técnica obliga a incidir sobre la pared rectal, pudiendo provocar translocación bacteriana y sangrado rectal.

Astraldi fue el primero en utilizar la vía transrectal para la toma de biopsias de próstata en el año 1937 (17) y posteriormente, se popularizó su uso en los años 50 y 60 realizándose bajo control digital. En 1968, Watanabe y cols. describieron por primera vez la ecografía transrectal, que permitió biopsiar zonas prostáticas anómalas no palpables.

La aparición del test de PSA modificó el paradigma de biopsia prostática dirigida a zonas anómalas prostáticas pasando a realizar biopsias aleatorias, no dirigidas (11). En 1989 se crean los protocolos de biopsia sistemática por sextantes guiada por ecografía transrectal que se han ido modificando hasta los protocolos de biopsia sistemática utilizados en la actualidad (18).

6.3.1.2. Transperineal: esta vía permite alcanzar la próstata desde la piel del periné guiando su recorrido gracias a la ecografía transrectal. Se utiliza un dispositivo metálico con orificios que se fija en el periné del paciente para ayudar a dirigir y colocar la aguja de biopsia (19). Evita la lesión de la pared rectal, disminuyendo así el riesgo de complicación secundaria a la translocación bacteriana rectal.

La vía transperineal se describió para la toma de muestras prostáticas en 1922 por Barringer (20). Su uso decayó con la aparición de la ecografía transrectal en favor

de la biopsia transrectal. En la actualidad, es la vía de elección para la biopsia de lesiones de localización anterior.

6.3.2. Posición:

La biopsia prostática transrectal puede realizarse en decúbito lateral izquierdo, con las rodillas y las caderas flexionadas a 90º, o en posición de litotomía. Esta última es la utilizada en la biopsia por vía transperineal.

6.3.3. Preparación:

Se debe informar a los pacientes de los riesgos y beneficios del procedimiento y obtener el consentimiento informado.

Se debe suspender todo tipo de tratamiento anticoagulante según las recomendaciones de cada centro.

Está ampliamente demostrado que el uso de una pauta de profilaxis antibiótica disminuye notablemente el riesgo de padecer una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata independientemente de la vía de abordaje utilizada. Se discutirá ampliamente la profilaxis antibiótica en el apartado 6.5.5.

6.3.4. Analgesia:

Existen diferentes formas de proporcionar confort analgésico al paciente. Las más destacadas son el gel anestésico intrarectal, el bloqueo de los nervios periprostáticos y la anestesia sistémica.

Varios metaanálisis han demostrado que el bloqueo de los nervios periprostáticos favorece un mayor control del dolor cuando se compara con el gel anestésico intrarectal (21,22). Es el método analgésico recomendado por la Asociación Europea de Urología (European Assotiation of Urology, EAU) (7).

La biopsia de próstata por vía transperineal es más dolorosa que la transrectal, obligando al uso de técnicas anestésicas sistémicas. El uso de técnicas de fusión de imágenes que necesitan que el paciente se mantenga en una misma posición durante todo el procedimiento, añadido al mayor confort del paciente, está extendiendo la utilización de la anestesia sistémica tanto para la biopsia por vía transrectal como transperineal.

6.3.5. Visualización de la próstata:

La ecografía transrectal se utiliza para la localización de la glándula y estudio de su anatomía tanto en la técnica de biopsia transrectal como en la transperineal. Se realizan barridos en los planos sagital y transversal para obtener un cálculo del volumen. Además, se inspeccionan la zona central y la zona periférica para detectar lesiones hipoecoicas (relacionadas con mayor riesgo de adenocarcinoma de próstata) y anomalías del contorno, y se visualizan por completo las vesículas seminales. Se debe registrar cualquier anomalía focal del contorno del borde externo de la glándula y cualquier asimetría de la ecotextura de la zona periférica de un lóbulo respecto al otro. La pérdida focal de la grasa periprostática típicamente blanca brillante sugiere extensión extracapsular del cáncer de próstata.

6.3.6. Toma y procesado de muestras:

En la mayoría de las ocasiones se utiliza un dispositivo de biopsia con aguja gruesa, de calibre 18, impulsada por resorte, que se pasa a través de la guía de la aguja unida a la sonda ecográfica.

Se deben registrar e incluir en el material de biopsia todas las lesiones hipoecoicas que se detecten en la zona periférica cuando se realiza la ecografía transrectal.

Es recomendable enviar las muestras de cada una de las zonas prostáticas biopsiadas en recipientes separados para facilitar el estudio anatomopatológico. Las muestras de las lesiones sospechosas en la pRM también deberán enviarse en recipientes separados.

6.3.7. Tipos de biopsia de próstata:

En función del número de cilindros obtenidos y la forma de elección del lugar de biopsia podemos diferenciar 3 tipos de biopsia prostática:

- Biopsia sistemática guiada por ecografía: la biopsia prostática sistemática consiste en la toma de muestras de tejido prostático de forma bilateral, desde el ápex hasta la base prostática. La ecografía transrectal se utiliza para localizar la próstata, su anatomía, así como los lugares a biopsiar. Se debe biopsiar lo más posterior y lateral posible para poder tomar muestras de la glándula periférica, región donde asienta un mayor porcentaje de cánceres de próstata. En próstatas de volumen mayor a 30cc se recomienda tomar entre 10 y 12 cilindros de biopsia tanto en primera biopsia como en biopsias repetidas (7,23). Estas biopsias muestrean tejido prostático que no muestra signos de malignidad en las pruebas de imagen, mejorando así el rendimiento diagnóstico de la biopsia ante tumores multicéntricos y de características

heterogéneas (18). Si hay zonas sospechosas en el tacto rectal, ecografía transrectal o en la pRM previa a la biopsia, se deben tomar cilindros adicionales de dichas áreas sospechosas.

- Biopsia por saturación guiada por ecografía: consiste en la toma de >20 cilindros prostáticos en un mismo acto quirúrgico. Se recomienda utilizar la vía transperineal para este tipo de biopsias, dado que aumenta un 38% la tasa de detección de neoplasia. Al igual que en la biopsia sistemática, la localización de la próstata se lleva a cabo gracias a la ecografía transrectal.

  La indicación de la biopsia por saturación debe ser individualizada, basada en la sospecha de cáncer de próstata y en los resultados de biopsias previas, ya que no solo aumenta la detección de cáncer significativo, sino que incrementa la tasa de detección de cáncer clínicamente no significativo.

- Biopsia dirigida guiada por pRM: cuando en la pRM previa a la biopsia de próstata se objetivan lesiones sospechosas de malignidad, se procede a la realización de la biopsia de próstata dirigida a estas lesiones. La biopsia se puede dirigir por fusión cognitiva de las imágenes de la pRM o utilizando un software que fusiona las imágenes de la pRM y la ecografía transrectal realizada en el mismo momento de la biopsia. Se recomienda tomar 3-5 muestras de cada lesión sospechosa además de complementarlo con una biopsia sistemática.

6.4. Complicaciones derivadas de la biopsia prostática transrectal:

La biopsia de próstata transrectal ha demostrado ser una técnica segura en manos experimentadas, pero no está exenta de complicaciones. Generalmente, las complicaciones secundarias a una biopsia de próstata transrectal son leves y autolimitadas pero pueden presentarse casos más graves que requieran atención médica (24).

Las complicaciones derivadas de la biopsia de próstata transrectal se pueden dividir en dos grandes grupos: complicaciones no infecciosas y complicaciones infecciosas.

6.4.1. Complicaciones no infecciosas:

Las complicaciones no infecciosas son las que más frecuentemente aparecen tras la biopsia de próstata transrectal, pudiendo llegar a afectar a más del 90% de los pacientes. Generalmente son cuadros autolimitados, siendo muy pequeño el número de pacientes que requerirá atención médica.

- Sangrado: el sangrado tras la biopsia de próstata transrectal es una complicación común pero generalmente leve y autolimitada. El sangrado puede presentarse en la orina (hematuria), en el semen (hemospermia) o a través del ano (hematoquecia o rectorragia). Los factores que influyen en el sangrado derivado de la biopsia de próstata transrectal son el tamaño prostático, la toma de medicación anticoagulante y el número de cilindros de biopsia que se realizan (25). Además, los pacientes que padecen una coagulopatía tienen mayor riesgo de sufrir un episodio de sangrado tras la biopsia.

  La incidencia de hematuria macroscópica varía entre un 10-84%. Este amplio rango puede estar relacionado con las diferentes definiciones de hematuria que se utilizan en los estudios (25,26). El volumen prostático y las comorbilidades del paciente (toma de anticoagulantes, diabetes mellitus…) están íntimamente relacionadas con el riesgo de hematuria. Por el contrario, el número de cilindros de próstata que se toman durante la biopsia no están claramente relacionadas con la aparición de hematuria tras la biopsia (26).

Los episodios de hematuria con coágulos que provocan una retención aguda de orina precisando sondaje vesical y hospitalización es menor del 1% (26,27). Los casos refractarios a las medidas conservadoras con sondaje y lavado vesical, requerirán de cistoscopia y coagulación de los puntos sangrantes así como trasfusión de hemoderivados en casos de anemización (24).

La hemospermia puede aparecer hasta en el 93% de los pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata (25,26), pudiendo persistir hasta 4 semanas tras la biopsia en un 32% (28). Es generalmente un proceso autolimitado que no requiere atención médica especializada. Aún así, es una de las complicaciones que más ansiedad provoca en los pacientes y se asocia con una reducción de la actividad sexual (26,29). La aparición de hemospermia está relacionada con el volumen prostático, la edad del paciente y el antecedente de resección transuretral de próstata (17), así como con el número de cilindros de biopsia recogidos (26).

Entre el 1,3% y el 45% de los pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal presentan rectorragia o hematoquecia (25,26), pero únicamente para el 2.5% supondrá un problema mayor (30). Los métodos de reducción del sangrado como puede ser la compresión de los trayectos de biopsia con el transductor ecográfico no han demostrado mejorías en la tasa de rectorragia (24).

Los casos leves son mayoritariamente autolimitados o se controlan con maniobras de compresión intrarectal. Cuando el manejo conservador no es suficiente será necesario el ingreso hospitalario para proporcionar soporte hemodinámico y realizar un tratamiento dirigido al origen del sangrado mediante endoscopia con inyección de epinefrina, agentes hemostáticos o clipado del vaso sangrante (26,31,32).

Para la prevención de los eventos de sangrado derivados de la biopsia de próstata transrectal, será fundamental la optimización de la coagulación del paciente previo a

la biopsia. La terapia con antiagregantes tendrá que ser suspendida sin necesidad de sustituirla por ninguna terapia antitrombótica puente. En los pacientes con muy alto riesgo trombótico (portadores de stent farmacoactivo desde hace menos de 6 meses, portadores de stent metálico desde hace menos de 6 semanas y los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio hace menos de 30 días) se recomienda retrasar la biopsia hasta que el riesgo trombótico sea asumible (33). En los pacientes anticoagulados la recomendación es la misma, salvo en los portadores de válvula cardíaca mecánica, en los que se recomienda hacer una terapia puente con heparinas de bajo peso molecular. En todos los casos será indispensable hacer un balance del riesgo cardiovascular y tromboembólico de la suspensión de la anticoagulación, con el riesgo de sangrado y sus complicaciones asociadas (34).

- Síntomas del tracto urinario inferior: estudios observacionales sugieren un empeoramiento transitorio de los síntomas del tracto urinario inferior, con una incidencia de disuria del 6-25% (25,26,35). La fisiopatología de los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la biopsia de próstata es desconocida. La hipótesis más extendida explica que la inflamación derivada de la agresión tisular secundaria a la biopsia provoca obstrucción e irritación del tracto urinario inferior pudiendo derivar en síntomas como la dificultad miccional, la disuria o el tenesmo vesical.

  La retención aguda de orina es una complicación poco común tras una biopsia de próstata, con una incidencia menor al 1% (24,25). Es más frecuente cuando se utiliza la vía transperineal o el número de cilindros obtenidos durante la biopsia es mayor de 24 (26). Los pacientes con un International Prostate Symptoms Score (IPSS) elevado previo a la biopsia tienen mayor riesgo de presentar una retención aguda de orina tras la biopsia de próstata trasnrectal (17,25).

El tratamiento de la retención aguda de orina consiste en sondaje vesical asociado a alfabloqueantes orales durante 5-7 días. Los alfabloqueantes también pueden utilizarse previos a la biopsia como estrategia de prevención en pacientes de riesgo (síntomas graves del tracto urinario superior o próstatas grandes) que se sometan a biopsia de próstata transperineal (25,26,36,37).

El cuestionario International Prostate Symptom Score (IPSS), traducido y validado en castellano, se utiliza para valorar los síntomas del tracto urinario inferior relacionados con la obstrucción a la salida de la orina. Traduce síntomas subjetivos en parámetros numéricos objetivos. Este cuestionario está diseñado para poder ser respondido por el paciente de forma fácil y en varias ocasiones a lo largo de los meses o años para poder evaluar los cambios en la severidad de los síntomas (38). Es una herramienta accesible y muy útil a la hora de evaluar los síntomas del tracto urinario inferior que presentan los pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata.

- Disfunción eréctil: la disfunción eréctil suele ser una complicación transitoria, de etiología desconocida. Se cree que fundamentalmente está relacionada con la edad y con la ansiedad secundaria al posible diagnóstico de cáncer de próstata (25,26,36). La inflamación y daño neurovascular temporal derivado de la biopsia también pueden jugar un importante papel en su aparición.

  La influencia del factor psicológico en la disfunción sexual se ve claramente representada en los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata. Éstos, presentan un deterioro en el deseo sexual, el orgasmo y en la satisfacción de la relación sexual. No solo el diagnóstico de cáncer afecta en la función sexual. La preocupación derivada de una elevación mantenida de PSA también se relaciona con problemas sexuales

moderados-severos en el 19% de los pacientes comparando con aquellos que presentan un PSA < 4 ng/ml (39).

Se ha estudiado el cambio de la puntuación del cuestionario International Index of Erectile Function (IIEF-5) en pacientes sometidos a biopsias repetidas dentro del protocolo de vigilancia activa observando una disminución significativa de la puntuación en los pacientes sometidos a biopsias repetidas (25,40). Estos resultados hay que interpretarlos con cautela, dado que el paso del tiempo entre las biopsias del programa de vigilancia activa también puede influir en el empeoramiento de la función sexual por otras causas.

- Dolor: la biopsia de próstata transrectal provoca dolor, molestia y ansiedad a una proporción no desdeñable de pacientes. Estas complicaciones provocan rechazo por parte del paciente a la realización de rebiopsias en caso de ser necesarias (25). Según el análisis del grupo de Rosario et al. el 10.9% de los pacientes consideran que realizarse una nueva biopsia les supondría un problema moderado o importante (29).

  El dolor que padece el paciente durante y después de la biopsia está relacionada con varios factores entre los que destaca la ansiedad. Los pacientes más jóvenes y aquellos a los que se les prolonga el tiempo de espera desde la indicación de la biopsia hasta la realización de la misma son los que mayor grado de ansiedad presentan (41). Se ha estudiado la influencia del grosor de las agujas de biopsia y el volumen prostático, sin que hayan demostrado relación con el grado de dolor.

  La recomendación de usar algún método de analgesia durante la biopsia de próstata transrectal es clara. Entre los métodos de analgesia descritos se encuentra el óxido nitroso y el bloqueo anestésico periprostático con lidocaína, ambos con resultados

similares en cuanto a alivio del dolor (42). El uso de anestésicos locales a modo de gel ha demostrado superioridad frente a la ausencia de analgesia, pero no mejores resultados que el bloqueo anestésico de los nervios periprostáticos. La sedoanalgesia ha demostrado ser efectiva para el alivio del dolor, con el inconveniente de que requiere monitorización y no se puede realizar como procedimiento ambulatorio en consulta (25).

- Mortalidad: la mortalidad relacionada con la biopsia de próstata transrectal es extremadamente rara, estando ésta relacionada en la mayoría de los casos con el shock séptico o la gangrena de Fournier (25).

6.4.2. Complicaciones infecciosas:

Se considera complicación infecciosa la presentación de clínica compatible con infección del tracto urinario asociada o no a síndrome febril, inmediatamente posterior a la realización de una biopsia de próstata transrectal.

Entre las complicaciones infecciosas encontramos cuadros leves como la cistitis, la prostatitis, la epididimitis o la orquitis. Pueden aparecer también situaciones graves derivadas de una bacteriemia y sepsis de origen urinario. Las infecciones febriles que ocurren durante la primera semana tras la biopsia de próstata son generalmente debidas a prostatitis aguda o sepsis urinaria. La epididimitis, sin embargo, puede aparecer pasadas varias semanas de la biopsia de próstata transrectal. Por lo tanto, se considera complicación infecciosa derivada de la biopsia de próstata todo evento sugestivo de infección del tracto urinario que aparezca inmediatamente después de la biopsia hasta pasado 1 mes de ella.

6.4.2.1. Epidemiología:

Entre el 1-17,5% de las biopsias transrectales de próstata se complican con un episodio infeccioso (26). La mayoría de las complicaciones infecciosas son leves y autolimitadas que no requieren atención médica, pero entre el 0,9-4% de los pacientes presentarán complicaciones graves como son la ITU febril y la sepsis de origen urinario (7,43,44).

El 54% de las complicaciones infecciosas aparecen durante la primera semana tras la realización de la biopsia de próstata pero la mayoría de los estudios incluyen como complicación derivada de la biopsia de próstata aquellos eventos que aparecen durante los 30 días posteriores a la realización de la biopsia de próstata (43). Las complicaciones graves que requieren ingreso hospitalario aparecen también con más frecuencia (74%) en la primera semana tras la biopsia de próstata (43).

La incidencia de complicaciones infecciosas secundarias a las biopsias de próstata transrectales ha aumentado en los últimos años (44). La tasa de hospitalizaciones tras biopsia de próstata transrectal ha ascendido del 1% en 1996 al 4,1% en 2005 (45,46), con un incremento del 70% de los ingresos relacionados con ITU o sepsis mientras los ingresos debidos a hematuria o retención urinaria se han mantenido estables (43,47). Este hecho está muy relacionado con la pauta de profilaxis antibiótica y las características en cuanto a resistencias antibióticas de la flora microbiana local (36,46).

6.4.2.2.Etiopatogenia:

La fisiopatología de la infección post biopsia transrectal de próstata no está del todo demostrada. El mecanismo más probable es la inoculación directa de las bacterias

rectales en el parénquima prostático y espacios periprostaticos a través de la luz de la aguja de punción (20).

Los potenciales factores de riesgo para desarrollar una complicación infecciosa son múltiples (43). Se ha hecho un importante trabajo de revisión y de análisis de estos factores con intención de estratificar el riesgo de padecer una complicación infecciosa en los pacientes que se someten a una biopsia de próstata transrectal.

Conocer el riesgo individual de cada paciente de padecer una complicación potencialmente grave es importante para poder hacer un balance riesgo-beneficio de realizar una biopsia de próstata. Así se contraindicará la biopsia de próstata en aquellos pacientes frágiles con importantes comorbilidades en los que el riesgo de la biopsia transrectal de próstata no sea asumible (43).

Los factores de riesgo más estudiados para desarrollar una complicación infecciosa tras la realización de una biopsia de próstata transrectal son:

- Exposición previa a antibióticos:

  El factor de riesgo más constante es la toma de antibióticos los 6 meses previos a la biopsia de próstata, hecho que favorece la presencia de gérmenes resistentes en la flora del paciente (20,48). Aún así, la presencia de gérmenes resistentes en cultivos rectales, no ha demostrado relación directa con la aparición de complicaciones infecciosas graves (49).

- Institucionalización:

  Los pacientes institucionalizados, sus familiares y los trabajadores sanitarios están expuestos a gérmenes multirresistentes presentes en hospitales y centros sanitarios. Este grupo de pacientes tendrá mayor riesgo de estar colonizado por

microorganismos multirresistentes que puedan dar lugar a una infección tras la realización de una biopsia de próstata transrectal (20).

- Comorbilidades:

  Uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar una complicación infecciosa grave es la presencia de comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión…) (43). Este hecho hace que sea muy importante hacer una anamnesis completa antes de indicar una biopsia de próstata con intención de detectar aquellos pacientes frágiles con importantes comorbilidades. En estos pacientes se tendrán que tomar medidas específicas de prevención o contraindicar la realización de la biopsia de próstata transrectal.

- Número de cilindros de biopsia realizados:

  A lo largo de los años, el número de cilindros recogidos durante la biopsia de próstata ha ido aumentando con intención de mejorar la precisión del diagnóstico de cáncer de próstata. Inicialmente se realizaban 6 cilindros, ascendiendo hasta 20-30 en los casos de biopsias de saturación.

  La perforación de la barrera mucosa rectal en varios puntos cuando se toman múltiples cilindros de biopsia prostática hace pensar que aumentará la incidencia de infección (43). Se han realizado numerosos estudios analizando la relación entre el número de cilindros realizados y las complicaciones post biopsia de próstata transrectal. En gran parte de los estudios se ha confirmado la independencia entre el número de cilindros realizados y las complicaciones post biopsia (7,44,49–53).

- Bloqueo nervios periprostáticos:

  Al igual que al tomar cilindros de biopsia prostática, el bloqueo de los nervios periprostáticos requiere perforar la mucosa rectal, favoreciendo la potencial

translocación bacteriana. Aún así, no se ha demostrado un aumento de riesgo de complicación infecciosa al realizar inyección periprostática de anestésico local (7,44) cuando se compara con otras formas de bloqueo del dolor.

- Antecedente de infección urinaria (ITU) y manipulación de la vía urinaria:

  Los pacientes que presentan un episodio de ITU ven aumentado el riesgo de sufrir nuevos episodios. Esto se debe a variantes anatómicas, funcionales o inmunológicas que predisponen a la proliferación bacteriana. Además, el uso de antibióticos de forma repetida en estos pacientes predispondrá al desarrollo de gérmenes multirresistentes que evadan el efecto de la profilaxis antibiótica previa a la biopsia de próstata transrectal.

  La manipulación de la vía urinaria ya sea tras una biopsia de próstata previa, un procedimiento endourológico o la colocación de un dispositivo urinario (sonda vesical, catéter ureteral…), va a provocar una alteración de la anatomía y fisiología de la vía urinaria favoreciendo la aparición de infecciones urinarias.

- Presencia de síntomas del tracto urinario inferior (STUI):

  La presencia de residuo postmiccional elevado es muy frecuente en pacientes que sufren síntomas del tracto urinario inferior, ya sean síntomas relacionados con el vaciado como con el llenado vesical. El residuo postmiccional favorece la proliferación bacteriana, siendo frecuente la bacteriuria asintomática, incrementando así el riesgo de complicación infecciosa tras la biopsia de próstata transrectal (43).

6.4.2.3. Diagnóstico:

Todo paciente sometido a una biopsia de próstata transrectal ha de ser advertido de que ante la aparición de fiebre en las semanas próximas al procedimiento debe

consultar en un centro médico. Además de síndrome febril, el paciente puede presentar síntomas relacionados con infección del tracto urinario: disuria, polaquiuria, urgencia miccional, tenesmo vesical, dolor pélvico e incluso retención aguda de orina.

Cuando un paciente con antecedente de biopsia transrectal de próstata consulta por síntomas compatibles con infección del tracto urinario se deberá realizar una exploración física completa, toma de constantes, analítica sanguínea y sedimento urinario. Así se podrá determinar la gravedad del proceso y diagnosticar posibles complicaciones graves que requieran de atención médica especializada. Ante la sospecha de un cuadro infeccioso será imprescindible la recogida de cultivos de orina y de sangre previo al inicio de tratamiento antibiótico. De esta forma se podrá estudiar la sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes del cuadro para poder prescribir un tratamiento antibiótico dirigido.

6.4.2.4. Tratamiento:

Es fundamental un tratamiento precoz de las complicaciones para evitar o disminuir las hospitalizaciones, las pautas largas de antibiótico y el gasto sanitario.

Aunque la mayoría de las complicaciones infecciosas se limitan a cistitis o prostatitis febril, se pueden dar situaciones más graves como la bacteriemia y la sepsis que obligan a la hospitalización y los cuidados intensivos.

El pilar fundamental del tratamiento es la antibioterapia de amplio espectro. Los casos leves podrán ser tratados con altas dosis de antibiótico oral, pero los casos graves requerirán hospitalización y administración parenteral del antibiótico. En estos últimos, a

medida que los parámetros infecciosos se normalizan, la vía de administración del antibiótico podrá pasar a ser oral y prolongarse durante 2-4 semanas.

En los casos graves de sepsis será necesario el soporte hidroelectrolítico y aquellos pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica tendrán que ingresar en una unidad de cuidados intensivos para tratamiento vasopresor y monitorización estrecha.

El sondaje vesical no deberá realizarse de forma rutinaria. Se indicará únicamente en los casos en los que se asocia a retención aguda de orina. Si la infección se complica con un absceso prostático, se deberá proceder a su drenaje vía transrectal o transuretral, en función de su tamaño y localización.

En un paciente que presenta una complicación infecciosa tras haber recibido profilaxis antibiótica, debe considerarse que el germen causante de la infección es resistente al antibiótico administrado. A los pacientes que debutan con una complicación infecciosa tras biopsia de próstata transrectal no se les debe ofrecer fluoroquinolona como antibiótico empírico debido a la alta tasa de resistencias a esta familia de antibióticos detectada en los gérmenes causantes de complicaciones infecciosas tras biopsia de próstata transrectal. Además, habrá que desescalar el espectro antibiótico y administrar el fármaco dirigido en cuanto se conozca el resultado del antibiograma de los cultivos recogidos para disminuir el riesgo de resistencias antibióticas.

6.4.2.5. Profilaxis:

A pesar de que la mayoría de las complicaciones infecciosas son autolimitadas y no requieren hospitalización, se ha observado un incremento en las complicaciones

infecciosas graves, por lo que es imprescindible tomar medidas de prevención para controlar su aparición (14,45,47,54).

Entre las medidas de prevención de infección tras biopsia de próstata podemos diferenciar métodos farmacológicos (profilaxis antibiótica) y métodos no farmacológicos (conocimiento de los factores de riesgo de infección post biopsia que presenta el paciente, medidas generales de control de infecciones y limpieza de material quirúrgico, preparación rectal y técnica quirúrgica).

A continuación, detallaremos las medidas de prevención de infección existentes en el proceso de realización de una biopsia de próstata transrectal.

6.5. Profilaxis de las complicaciones infecciosas derivadas de la biopsia de próstata transrectal:

6.5.1. Factores de riesgo de infección tras biopsia de próstata:

Los factores de riesgo de infección tras biopsia de próstata abordados en apartados previos se recogerán antes de indicar la biopsia mediante la historia clínica y la anamnesis. Es fundamental detectar los factores de riesgo de complicación infecciosa que presenta el paciente y valorar el beneficio clínico que puede aportarle la biopsia prostática con respecto a los riesgos de ésta. Habrá pacientes en los que los riesgos superen los beneficios del diagnóstico de cáncer de próstata y la biopsia se contraindique o pacientes en los que habrá que tomar precauciones especiales para prevenir el riesgo de una complicación tras la biopsia de próstata transrectal (recogida urocultivo previo a la biopsia, ajuste de medicación habitual del paciente…).

6.5.2. Medidas generales de control de infecciones y limpieza de material:

Los principios básicos del control infeccioso se basan en una adecuada limpieza y esterilización del material. Se han descrito complicaciones infecciosas asociadas al gel de ecografía contaminado, al depósito de las muestras de próstata en recipientes no estériles y a una inadecuada limpieza del transductor del ecógrafo (20,36).

Las guías de biopsia que se utilizan tienen luces largas y estrechas que se contaminan fácilmente con restos de sangre y heces. Según la American Institute of Ultrasound in Medicine, las guías de acceso de la aguja de biopsia y el transductor ecográfico requieren procesos de desinfección de alto grado con productos químicos específicos como el gluteraldehido o el peróxido de hidrógeno. Este proceso de desinfección será capaz de eliminar todos los microorganismos excepto las esporas bacterianas. Una alternativa a estos procesos de desinfección es el uso de guías de acceso desechables, sin que esta intervención haya demostrado disminución significativa de la incidencia de complicaciones infecciosas (44) con respecto a la desinfección adecuada de guías reutilizables. Además, es preferible el uso de paquetes estériles de un solo uso de gel ecográfico que el uso de gel no estéril para evitar contaminaciones cruzadas entre pacientes. Otra medida fundamental es la formación del personal sanitario en el correcto manejo y procesado del material, así como en el lavado de manos (55).

6.5.3. Preparación rectal:

Teniendo en cuenta la hipótesis de translocación bacteriana rectal a la vía urinaria como mecanismo fisiopatológico de las complicaciones infecciosas tras biopsia de próstata transrectal, se ha propuesto la preparación rectal como método de prevención. La preparación rectal favorece el vaciado rectal y reduce la carga bacteriana de la luz

rectal. Se han descrito diferentes formas de preparación rectal como son: el enema, la clorhexidina, povidona yodada, preparación intestinal completa.

La preparación rectal con povidona yodada es la única forma de preparación rectal que ha demostrado disminuir el riesgo de complicación infecciosa (7,15,44,49,56) sobre todo cuando se asocia a profilaxis antibiótica (7,20). Es un procedimiento de bajo coste, fácil realización y que protege frente a una amplia variedad de gérmenes, incluidos los *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas (25,57,58).

6.5.4. Técnica quirúrgica:

La realización de la biopsia de próstata por vía transperineal suprime la perforación rectal y la translocación de microorganismos rectales a la vía urinaria disminuyendo, así, la tasa de complicaciones infecciosas (7,44,49,59–64).

La prevalencia de sepsis derivada de la biopsia de próstata transperineal es del 0,15%, ascendiendo hasta 0,8% en las biopsias con acceso transrectal (65). La prevalencia de hospitalización por complicación post biopsia se calcula del 1,1% en el acceso transrectal y del 0,9% en el acceso transperineal (44,66). Aún así, no está claro si la vía transperineal disminuye la tasa global de complicaciones.

6.5.5. Profilaxis antibiótica:

La profilaxis antibiótica se define como la administración de un antibiótico que sea efectivo para los microorganismos más frecuentes en una localización, concentración y duración concretas (19) con intención de evitar o disminuir el riesgo de infección derivada de un procedimiento médico.

6.5.5.1. Generalidades:

Hasta los años 80, época en la que se comenzó a recomendar el uso de antibioterapia profiláctica previa a la biopsia de próstata transrectal, la incidencia de complicaciones infecciosas tras una biopsia de próstata transrectal era del 69% (24,67,68). Es entonces cuando empiezan a publicarse artículos que demuestran la disminución de la bacteriuria, bacteriemia y consecuente complicación infecciosa tras el uso de antibióticos profilácticos (67–70) administrados previos a la biopsia de próstata transrectal.

La estandarización del uso de profilaxis antibiótica previa a la realización de una biopsia de próstata transrectal ha demostrado una clara disminución de las complicaciones infecciosas, de un 69% previo al uso de la profilaxis antibiótica al 17% con su estandarización (7,47,67,71). Cuando se consigue una adecuada concentración de antibiótico en el parénquima prostático durante la biopsia, las bacterias que se implantan en la aguja de biopsia serán eliminadas disminuyendo notablemente el riesgo de infección clínica tras la biopsia.

Las guías de actuación clínica de la Asociación Europea de Urología (EAU) clasifican la biopsia de próstata transrectal como un procedimiento contaminado y si el paciente es portador de dispositivo urinario o presenta bacteriuria lo clasifica como procedimiento sucio. Estará por lo tanto indicado el uso de profilaxis antibiótica en todos los pacientes que se sometan a una biopsia de próstata con acceso transrectal (7).

La profilaxis antibiótica puede realizarse de forma genérica para todos los pacientes o guiada por cultivos recogidos previamente. La recogida previa de cultivos tiene como objetivo identificar aquellos pacientes portadores de microorganismos

resistentes a los antibióticos habitualmente utilizados en la profilaxis y utilizar antibióticos sensibles de forma individual guiados por el antibiograma.

Para la creación de protocolos generales de profilaxis antibiótica previa a un procedimiento médico que presente riesgo de desarrollar una complicación infecciosa, es fundamental el conocimiento de la flora bacteriana implicada en ese tipo de complicaciones y las características de la flora del área geográfica en la que residen los pacientes.

6.5.5.2. Microorganismos implicados:

Las bacterias que causan las infecciones secundarias a una biopsia de próstata transrectal se encuentran mayoritariamente en el recto. Otra fuente de gérmenes son los microorganismos quiescentes del tejido prostático que se han detectado en el 90% de los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata por hiperplasia benigna de próstata. Al atravesar la pared del recto y alcanzar la próstata con la aguja de biopsia, se produce un proceso de translocación de las bacterias rectales y prostáticas a la vía urinaria y al torrente sanguíneo.

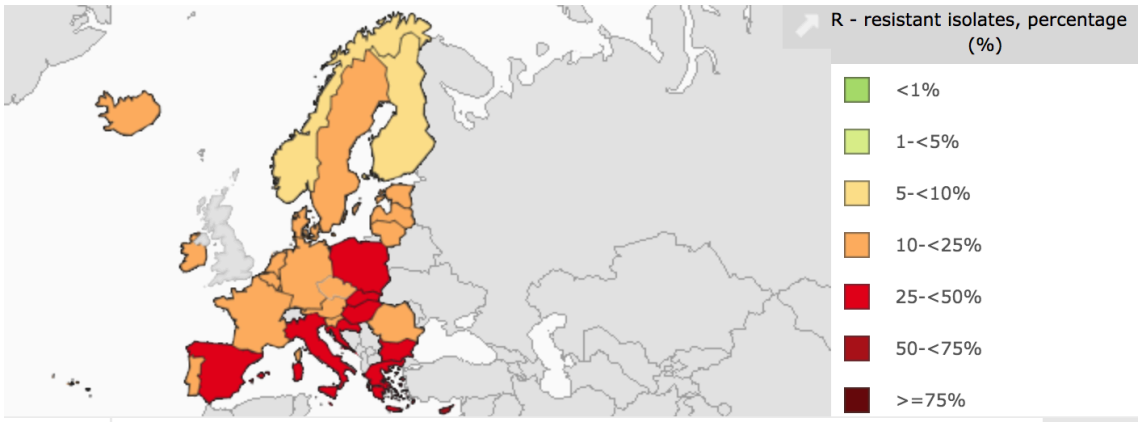
El microbioma rectal está formado sobre todo por enterobacterias Gram-negativas (*Escherichia, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia*, y *Citrobacter* spp.) y algunos cocos Gram-positivos (*Enterococcus* spp.). Estos microorganismos son los principales causantes de las infecciones urinarias secundarias a una biopsia prostática transrectal.

En el estudio del grupo de Pinkhasov (24) *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado en los cultivos positivos recogidos en pacientes con una complicación infecciosa tras una biopsia de próstata transrectal (92%). El 73% de estos

gérmenes fueron resistentes tanto a ciprofloxacino como a cotrimoxazol. Datos similares recogen Feliciano et al. (72), con un 90% de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas. Los *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas también fueron resistentes a gentamicina en el 22% de los casos, a trimetroprim-sulfametoxazol en el 44%, a piperacilina en el 72% y a ampicilina en el 94%. Sin embargo, estos microorganismos presentaron una sensibilidad del 100% a la amikacina, la ceftazidima y la ceftriaxona.

El incremento de las cepas resistentes a antibióticos como las Enterobacterias resistentes a fluoroquinolonas y betalactamasas de espectro extendido, así como las cepas multirresistentes, es un fenómeno epidémico que puede derivar en nuestra capacidad de prevenir y tratar las infecciones post biopsia prostática. Según los informes de la ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) de 2021, la incidencia en España de *E.coli* resistentes a fluorquinolonas se encuentra entre el 25-50% (*Figura 5*) (73). En el estudio multicéntrico español ITUBRAS-GEIH, el 13% de las ITU bacteriémicas relacionadas con los cuidados sanitarios eran causadas por enterobacterias productoras de BLEE y el 30% tenían sensibilidad reducida a amoxicilina-clavulánico (74).

Figura 5. *Incidencia de E.Coli resistente a fluorquinolonas. ECDC 2021 (73).*



Numerosos estudios han relacionado el incremento de la incidencia de complicaciones infecciosas tras biopsia de próstata transrectal con un aumento en la

prevalencia de microorganismos resistentes a fluoroquinolonas, más concretamente la *Escherichia coli* 131, y las betalactamasas de espectro extendido (49,75–78). La tasa de gérmenes resistentes a fluoroquinolonas en cultivos rectales alcanza el 10-20% y aumenta por cuatro el riesgo de complicación postbiopsia transrectal (20). De hecho, los pacientes que presentan prostatitis aguda relacionada con la biopsia de próstata tienen mayor riesgo de derivar en sepsis urinaria que los pacientes que presentan prostatitis aguda espontánea. Esta situación está probablemente relacionada con las diferentes cepas bacterianas que provocan dichas prostatitis (79).

6.5.5.3.Elección del antibiótico profiláctico:

Para realizar una correcta profilaxis antibiótica y minimizar la selección de cepas resistentes es necesario hacer una correcta selección del antibiótico, así como de la dosis y el momento y duración de administración.

La concentración en tejido prostático, periprostático y sangre debe superar la concentración mínima inhibitoria de los patógenos que se quieren controlar. Así, la bacteria que se transloque del recto a la vía urinaria y torrente sanguíneo podrá ser eliminada gracias a la acción conjunta del sistema inmune del paciente y el antibiótico.

El antibiótico debe tener una farmacocinética predecible, además de ser barato, fácilmente administrable y tener un espectro antibacteriano amplio, activo frente a bacterias Gram positivas y negativas (20).

La profilaxis antibiótica debe restringirse al momento en el que haya inoculación bacteriana potencialmente causante de complicación infecciosa. Para ello, la monodosis que cubra 24 horas ha demostrado ser adecuada (20). Aún así, las pautas de 3-5 días están

muy extendidas en la práctica urológica favoreciendo la aparición de cepas resistentes. La media de duración de la pauta de profilaxis es de 3 días, sin que la duración mayor a 1 día haya demostrado disminuir la incidencia de infección sintomática (51).

Hasta la fecha, las fluorquinolonas han sido los antibióticos más frecuentemente utilizados en la profilaxis antibiótica previa a la biopsia de próstata transrectal. Presentan una farmacocinética y farmacodinamia favorable, alcanzando altas concentraciones en tejido prostático no solo cuando se administran de forma intravenosa sino también oral. La presencia de altas concentraciones de antibiótico previo a la biopsia de próstata ha demostrado disminuir la incidencia de bacteriemia e infección sistémica clínica (51). Los antibióticos betalactámicos como la penicilina, cefpodoxima o meropenem solo alcanzan el 10-20% de la concentración plasmática en próstata. En el caso del trimetoprim/sulfametoxazol hay estudios que han demostrado mayores concentraciones a nivel de tejido prostático que en plasma (19) y es por ello que es una alternativa frecuente a las fluorquinolonas.

Las pautas de profilaxis antibiótica más extendidas en la práctica clínica son (20):

- Ciprofloxacino 500mg oral 1-2 horas antes del procedimiento.
- Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg oral 1-2 horas antes del procedimiento.
- Fosfomicina trometamol 3g oral 1-4 horas antes del procedimiento.
- Gentamicina intramuscular o intravenosos 1 hora antes del procedimiento (dosis en función del peso del paciente).
- Ceftriaxona 1-2g intramuscular o intravenoso 1 hora antes del procedimiento.
- Ertapenem 1g intramuscular o intravenoso 1 hora antes del procedimiento.

A pesar de que las pautas combinadas de antibióticos, cuando se comparan con ciprofloxacino en monodosis, han demostrado disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata transrectal, presentan importantes inconvenientes. El uso de combinaciones de antibiótico para la profilaxis favorece la aparición de cepas resistentes (80). Además, hay una importante variabilidad en la sensibilidad antibiótica en función del área geográfica, obligando a adaptar la pauta de profilaxis a la flora microbiana local. En las regiones en las que la tasa de resistencias antibióticas es elevada, podría estar indicada la combinación de antibióticos en la profilaxis (49).

Debido al incremento de incidencia de bacterias resistentes, se recomienda que la profilaxis antibiótica se realice en función de la flora microbiana local, utilizando una pauta alternativa cuando la tasa de resistencia supera el 30% (81).

Se ha propuesto, también, la profilaxis individualizada según cultivos recogidos antes del procedimiento con intención de no ejercer una presión uniforme y prolongada en la microbiota local al utilizar la profilaxis estandarizada. La recogida de cultivos de la flora rectal tiene como objetivo detectar bacterias resistentes a fluoroquinolonas que puedan aumentar el riesgo de padecer una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata transrectal (82), sobre todo en aquellos pacientes que presentan síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o factores de riesgo de infección cuando se indica la biopsia de próstata. En estos casos, la profilaxis antibiótica previa a la biopsia se realizará según el antibiograma obtenido en el cultivo rectal.

El grupo de Liss *et al.* realizó cultivos rectales a todos los pacientes que se sometieron a biopsia de próstata transrectal. En el 22% de los pacientes se aisló *E coli* resistente a fluoroquinolonas. Entre ellos solo 1 paciente presento complicación

infecciosa febril tras la biopsia. De estos resultados se puede concluir que la presencia de microorganismos resistentes no siempre se traduce en infección clínica (46,83).

El evidente incremento de las cepas resistentes a las fluorquinolonas ha obligado a la Asociación Europea de Urología (EAU) a modificar sus recomendaciones de profilaxis antibiótica previa a la biopsia transrectal prostática en el año 2022 (7). El cambio de las recomendaciones está apoyado por el documento de la Comisión Europea que regula el uso de las fluorquinolonas, en el que elimina la indicación del uso de esta familia de antibióticos para la profilaxis previa a la biopsia de próstata (84). La EAU sugiere pautas alternativas como son la fosfomicina trometamol, la cefalosporina o los aminoglucósidos para la profilaxis previa a las biopsias de próstata transrectales.

6.5.5.4. Fosfomicina: (85,86)

La fosfomicina fue descubierta y sintetizada en el año 1969 en España, a partir de *Streptomyces fradiae y Pseudomonas syringae*.

Representa el tratamiento empírico de elección en cistitis aguda, en el paciente inmunocompetente y en el paciente trasplantado, según recomendaciones la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica. También se emplea fosfomicina oral en la bacteriuria asintomática y la cistitis durante el embarazo.

Fosfomicina por vía endovenosa a altas dosis y en combinación con otros antimicrobianos se ha mostrado útil en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos multirresistentes como enterobacterias portadoras de carbapenemasas y *P. aeruginosa* extensamente resistentes o panrresistentes, especialmente en infección del tracto urinario, aunque también en infección abdominal y de piel y partes blandas. Se

encuentra también recomendada como alternativa terapéutica en combinación con otros antibióticos, frente a infecciones del tracto urinario producidas por enterobacterias portadoras de carbapenemasas con concentración mínima inhibitoria (CMI) superior a 8 mg/L, y en inmunosuprimidos trasplantados de órgano solido.

- Mecanismo de acción:

Fosfomicina posee un mecanismo de acción único, bloqueando el primer paso de la síntesis del peptidoglucano, actuando así sobre las bacterias en fase de crecimiento.

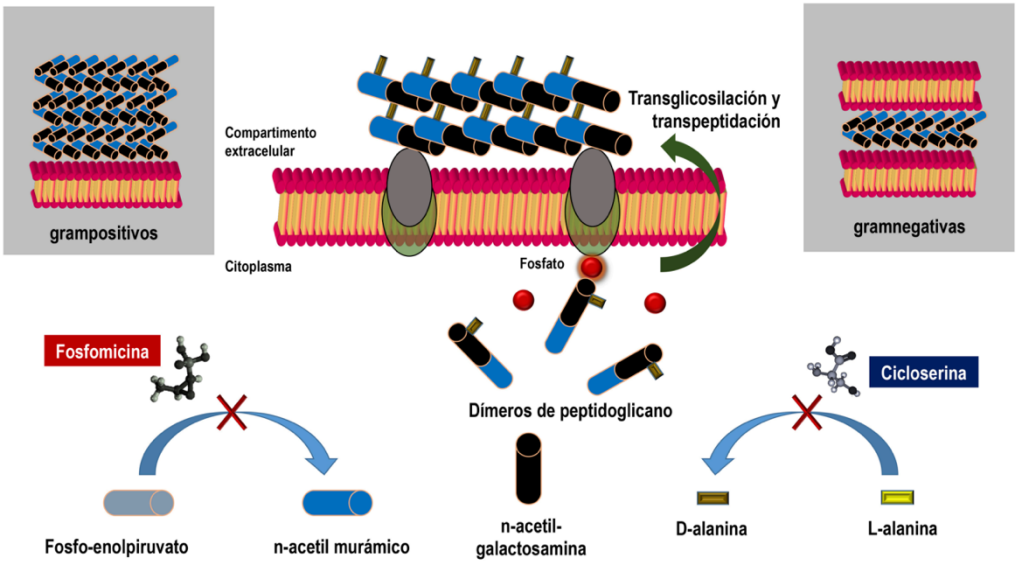
El transporte de fosfomicina al interior de la bacteria se realiza mediante permeasas, como son el transportador del glicerol 3-fosfato (GlpT) y el transportador de la glucosa 6-fosfato (G6P) (UhpT). El GlpT mantiene una actividad basal sin ser inducido, pero el UhpT carece de actividad en ausencia de la G6P.

Una vez en el interior de la célula bacteriana, fosfomicina inhibe la enzima UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), responsable de catalizar la formación de N-acetilmurámico (precursor del peptidoglucano) a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato. Fosfomicina es un análogo del fosfoenolpiruvato, con un anillo epóxido, esencial en su mecanismo de acción, y un grupo fosfónico. Se une covalentemente a MurA, inhibiéndola y provocando así la lisis de la célula bacteriana (*Figura 6*).

Se trata por tanto de un compuesto bactericida (provoca la lisis bacteriana) que actúa sobre las bacterias en fase de crecimiento. El hecho de que tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas necesiten la formación del N-acetilmurámico para la síntesis del peptidoglucano, hace que el espectro de acción de fosfomicina sea muy

amplio. Así mismo, no hay posibilidad de resistencias cruzadas con este compuesto, por lo que se ha empleado para el tratamiento de infecciones por patógenos multirresistentes.

***Figura 6**. Mecanismo de acción de fosfomicina. Efecto en la síntesis de la pared bacterinana (85).*



- Espectro de acción:

El hecho de que tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas necesiten la formación del N-acetilmuránico para la síntesis del peptidoglucano, hace que el espectro de acción de la fosfomicina sea muy amplio, presentando actividad frente a los principales géneros de la práctica clínica tales como *Staphylococcus spp, Enterococcus spp, Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp*.

Además, la ausencia de resistencias cruzadas con fosfomicina lo convierte en un fármaco útil para el tratamiento de infecciones por patógenos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (SCNRM), enterococos resistentes a la vancomicina (ERV), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, enterobacterias productoras de β-

lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (EPC) y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes.

- Farmacocinética y farmacodinamia:

Fosfomicina es hidrosoluble, tiene un peso molecular bajo (138 g/mol) y una fijación proteica también baja, lo que le permite una elevada difusión tisular (volumen de distribución de 0.3 L/Kg). Además, difunde en modelos experimentales de biofilm en concentraciones iguales o incluso superiores a ciprofloxacino o cotrimoxazol.

La biodisponibilidad oral de fosfomicina-trometamol varía entre 34 y 58%. La absorción se produce en el intestino delgado. Aunque la evidencia sugiere que la administración conjunta con alimentos retrasa la absorción, la recuperación renal del fármaco no varía (del 50 al 60%), ni tampoco se afecta por la edad.

Se excreta casi exclusivamente por orina en forma no metabolizada.

Existen tres formulaciones de fosfomicina, una disódica para infusión endovenosa y dos presentaciones orales, una cálcica y una trometamol. La primera consiste en 1 a 8g de polvo de fosfomicina disódica con ácido succínico como único excipiente. La segunda es la fosfomicina en sal cálcica, comercializada en pocos países como cápsulas de 500mg de gelatina dura. La tercera, fosfomicina trometamol, es un derivado del ácido fosfónico que se presenta en un sobre de 3g con gránulos blancos de fosfomicina-trometamol.

Respecto a las diferencias entre el grado de absorción de las presentaciones orales de fosfomicina, la formulación de trometamol se absorbe unas 6 veces más que la cálcica durante las primeras 2h después de la dosis y aproximadamente de 3 a 4 veces más que

la cálcica durante el período posterior a la dosis de 12h, debido a que la fosfomicina cálcica se hidroliza e inactiva por el jugo gástrico. Las concentraciones de una dosis única de 2g de fosfomicina-trometamol son de 2 a 4 veces más altas que una dosis de 3 gramos de cálcica. Tras la administración oral de 3g de fosfomicina-trometamol se alcanzan altas concentraciones en orina (1000-4000 mg/L) y se mantienen a niveles de 100 mg/L durante al menos 30-40 horas. Este hecho garantiza una buena eficacia en el tratamiento de ITUs no complicadas con una única administración oral del fármaco.

El estudio in vitro de sensibilidad a fosfomicina siempre ha supuesto un reto en el laboratorio ya que no existe un criterio unánime de cómo debe realizarse para todos los microorganismos implicados en las infecciones para los que tiene indicación y tampoco existen puntos de corte de interpretación para todos ellos. Hasta la fecha, el método de referencia recomendado tanto por el European Antimicrobial Committee (EUCAST) como por el Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) para el estudio de la sensibilidad a la fosfomicina es la dilución en agar añadiendo al medio G6P (25 mg/L). La adición de 25 mg/L de G6P mimetiza la situación fisiológica en la que se encuentran las bacterias en el lugar de la infección, por lo que los valores de CMI se acercarían a los teóricamente reales.

La falta de acuerdo para determinar los puntos de corte de sensibilidad entre CLSI (≤ 64 mg/L) y EUCAST (≤ 32 mg/L), el hecho de que algunos microorganismos exijan una CMI superior (*Klebsiella spp, Enterobacter spp, Serratia spp, P. aeruginosa*) y la diferente concentración efectiva del fármaco ante grampositivos o gramnegativos, hace que la recomendación posológica en el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes pueda fluctuar entre 8 y 12 g/día frente a grampositivos y 16 y 24 g/día frente a gramnegativos.

- Mecanismos de resistencia a fosfomicina:

Entre los mecanismos de resistencia a la fosfomicina se incluyen:

a) Afectación del transporte: la disminución del transporte intracelular del antibiótico mediante la mutación en genes transportadores GlpT o UhpT o en sus genes reguladores impide la llegada de fosfomicina a su lugar de actuación.

   Este mecanismo de resistencia se ha descrito en *E. coli* y *P. aeruginosa*. En *Acinetobacter baumannii* se ha demostrado que mutaciones en el gen cromosómico abrp, esencial para el crecimiento de la bacteria e implicado en la permeabilidad de la pared, determina resistencia a fosfomicina, a tetraciclinas y cloranfenicol.

b) Alteración en la diana de actuación: la diana de actuación puede verse alterada de manera natural o por mutaciones en los genes murA que afectan a la estructura de MurA, siendo incapaz la fosfomicina de actuar como sustrato.

   Mycobacterium tuberculosis presenta de forma natural MurA con un residuo aspartato en vez de cisteína en la posición 117, siendo incapaz de interactuar con la fosfomicina y determinando su resistencia intrínseca. En *E. coli* se encuentran con relativa frecuencia mutantes con el centro activo de MurA alterado.

   Así mismo, la hiperproducción de MurA también provoca que no se inhiba suficientemente por la fosfomicina, siendo el microorganismo insensible a la acción de este antibiótico. En algunos microorganismos como *P. aeruginosa* o *Pseudomonas putida* se han descrito vías metabólicas independientes de MurA en la síntesis del peptidoglicano que justifica la baja sensibilidad que presentan estos microorganismos a la fosfomicina.

En el caso de *Chlamydia trachomatis*, su insensibilidad a este antibiótico se debe a la escasa importancia de MurA en su ciclo biológico.

c) Inactivación enzimática: inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (FosA, FosB y FosX) o por quinasas (FormA y FormB), bloqueando así su acción inhibitoria sobre MurA.

A pesar de la gran facilidad para la selección de mutantes resistentes a la fosfomicina, su repercusión clínica no está suficientemente contrastada. En algunos casos, la resistencia reduce el fitness de la bacteria y otros su carácter virulento. Tal es el caso de algunos mutantes en genes que participan en su transporte, como cysA o pstI, que en *E. coli* reducen la formación de pilis que limitan su carácter virulento al reducir su capacidad de adherencia a las células epiteliales y materiales sintéticos como los catéteres. En los microorganismos aislados con hiperproducción de MurA, también se ha observado menor fitness y no se ha demostrado su relación con el fracaso clínico.

El menor *fitness*, ausencia de estabilidad y la menor posibilidad de selección en ambientes con pH ácido (por ejemplo, en la orina) explicaría también la escasa repercusión in vivo de la resistencia a fosfomicina observada in vitro (87).

Las elevadas concentraciones que alcanza fosfomicina en algunos lugares, como la orina y su buena penetración en las biopelículas, minimizan la posible selección de estos mutantes resistentes disminuyendo su repercusión clínica.

Mas limitante resulta el mecanismo de inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (FosA, FosB y FosX), transmisible y frecuentemente encontrado en enterobacterias BLEE o portadoras de carbapenemasas, especialmente *Escherichia coli*.

- Efectos adversos:

Fosfomicina es un antimicrobiano seguro. Excepcionalmente se comunican casos de intolerancia por la sobrecarga salina que genera.

Se han descrito casos de disnea e intolerancia al decúbito en pacientes en tratamiento con fosfomicina, incluso con fracción de eyección normal, que han requerido la retirada del fármaco. Se han descrito también casos de intolerancia digestiva leve.

7. RESUMEN INTRODUCTORIO:

El cáncer de próstata es una enfermedad con muy alta incidencia, alcanzando los 30.884 nuevos diagnósticos en España en el año 2022. A pesar de los importantes avances en el diagnóstico que se están realizando recientemente, la biopsia prostática sigue siendo el pilar fundamental del proceso diagnóstico dado que es la única técnica diagnóstica que permite una confirmación anatomopatológica de la presencia de células tumorales en el tejido prostático.

La biopsia prostática, como todos los procedimientos médicos, no está exenta de efectos secundarios. Durante la introducción de este trabajo hemos abordado las complicaciones más frecuentes derivadas de esta técnica, entre las que se encuentran las complicaciones de naturaleza infecciosa. Un gran porcentaje de los procesos infecciosos secundarios a la biopsia prostática presentan características leves, sin suponer un riesgo para la vida del paciente que los sufre. Sin embargo, hasta un 4% de estos procesos infecciosos pueden suponer un riesgo vital con necesidad de asistencia médica hospitalaria.

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la tasa de complicaciones infecciosas secundarias a las biopsias prostáticas, aumentando así el riesgo de padecer una infección de características graves que ponga en riesgo la vida del paciente. Uno de los factores determinantes en este incremento de eventos infecciosos graves ha sido el desarrollo de resistencias antibióticas entre los gérmenes implicados en estos procesos.

Entre los grupos de antibióticos que mayor incremento de resistencias ha sufrido se encuentra el de las quinolonas, familia de antibióticos ampliamente utilizados para el tratamiento y prevención de las infecciones urinarias. En España, en el año 2021 se registraron hasta un 50% de cepas de *E.coli* resistentes a fluorquinolonas. A la alta tasa de resistencias antibióticas, se les suma la notificación de reacciones adversas graves relacionadas con la exposición a las quinolonas. Este último hecho ha obligado a las agencias reguladoras europeas a emitir normas de uso restringido para las fluoroquinolonas.

Como consecuencia del incremento de las resistencias antibióticas y los potenciales efectos adversos graves derivados del uso de las quinolonas, en el año 2018, la Comisión Europea limita el uso de las fluoroquinolonas desaconsejando su uso en protocolos de profilaxis. Un año antes, en 2017, detectamos en nuestro centro un incremento en el número de eventos infecciosos graves derivadas de las biopsias prostáticas que realizábamos. En un intento de buscar una explicación a este empeoramiento de resultados clínicos, detectamos que hasta un 31,6 % de las cepas de *E.coli* aisladas en los hemocultivos analizados en nuestros laboratorios de microbiología eran resistentes al ciprofloxacino, antibiótico utilizado por protocolo en la profilaxis previa a las biopsias prostáticas realizadas en nuestro centro.

El incremento de las complicaciones infecciosas graves, asociadas a la alta tasa de resistencias al antibiótico utilizado por protocolo en nuestro centro, nos obligó a buscar nuevas alternativas que se ajustasen a las características microbiológicas de nuestro entorno. Las recomendaciones emitidas por la Comisión Europea apoyaron nuestra necesidad de modificar el protocolo de profilaxis antibiótica previa a la biopsia de próstata.

Entre los fármacos alternativos que se sugieren en la literatura revisada, la fosfomicina tiene gran importancia, gracias a su adecuado perfil de seguridad y alta tasa de sensibilidad entre los microorganismos aislados en infecciones urinarias en nuestro medio. Su adecuada penetrancia en tejidos de la vía urinaria y sus prometedores resultados en protocolos de prevención de infecciones secundarias a biopsias prostáticas, así como la alta sensibilidad de los microorganismos aislados entre la flora de nuestro entorno hospitalario, han sido los principales argumentos que han motivado su uso.

Con el fin de analizar el perfil de seguridad del nuevo protocolo de profilaxis antibiótica en las biopsias de próstata basada en el uso de la fosfomicina se ha desarrollado este estudio de investigación.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis principal:

En base a los estudios publicados y a las características de la población bacteriana de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Galdakao-Usansolo, la optimización del protocolo utilizado para realizar una biopsia de próstata transrectal basándose en el uso de fosfomicina como antibiótico profiláctico, disminuye la aparición de *complicaciones infecciosas* graves.

Hipótesis secundarias:

Las hipótesis secundarias son:

1. La identificación de factores de riesgo de desarrollar una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal permite optimizar el manejo de los pacientes en riesgo.

2. El desarrollo de una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal dificulta la técnica quirúrgica de la prostatectomía radical, aumentando el riesgo de complicaciones perioperatorias.

3. El conocimiento de la flora bacteriana local permite adecuar las pautas de profilaxis antibiótica utilizadas en procedimientos médicos.

4. La realización de una biopsia de próstata transrectal no interfiere en los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) que presenta el paciente.

Objetivo principal:

El objetivo principal del estudio es disminuir las *complicaciones infecciosas* graves secundarias a las biopsias de próstata transrectales utilizando un protocolo quirúrgico optimizado. Este nuevo protocolo quirúrgico se basa en la fosfomicina como profilaxis antibiótica, la sedación como método analgésico y el área quirúrgica como lugar de realización de la biopsia.

Objetivos secundarios:

Los objetivos secundarios son:

1. Identificar factores de riesgo que puedan estar relacionados con el desarrollo de *complicaciones infecciosas* tras la realización de una biopsia de próstata transrectal. La evaluación de dichos factores permitirá realizar estrategias de prevención de *complicaciones infecciosas* según grupos de riesgo.

2. Explorar las consecuencias que estas *complicaciones infecciosas* tienen a la hora de realizar una posterior prostatectomía radical, en términos de dificultades técnicas durante la intervención y de complicaciones perioperatorias.

3. Describir la flora bacteriana de los pacientes que se someten a una biopsia de próstata transrectal en el Hospital Universitario Galdakao-Usansolo recogidos antes y después de la biopsia, así como cuando el paciente presenta una *complicación infecciosa* secundaria a este procedimiento.
4. Analizar la diferencia de intensidad entre los STUI antes y después de la biopsia de próstata transrectal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Se presenta un estudio *quasiexperimental*, prospectivo, con diseño antes- después, en el que se incluyen de forma consecutiva todos los pacientes que van a ser sometidos a una biopsia transrectal de próstata en el Hospital Universitario Galdakao-Usansolo en el periodo comprendido entre enero de 2020 y octubre de 2021 (muestra B, FOSFO). Los datos recogidos se compararán con los obtenidos de los pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal en el periodo de tiempo comprendido entre junio de 2016 y junio de 2017 en el Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (muestra A, CIPRO).

Selección de pacientes:

Los pacientes formaron parte del estudio según los criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación:

- Criterios de inclusión: varones mayores de 18 años, atendidos en las consultas de Urología tanto ambulatorias como hospitalarias de la OSI Barrualde Galdakao, con indicación de realización de biopsia de próstata transrectal y que den su consentimiento firmado para participar en el estudio (*Anexo 1*) tras ser informados por parte del investigador y los colaboradores clínicos implicados en el proyecto de las condiciones de participación en el estudio.

- Criterios de exclusión: pacientes que no autorizan participar en el estudio o en los que no ha sido posible recoger información relevante para el estudio.

- Pérdidas: se consideran pérdidas del estudio las muertes durante el seguimiento y los cambios de centro o domicilio.

Cálculo del tamaño maestral:

Se ha calculado la hipótesis principal de disminución de *complicaciones infecciosas* graves del 5% al 1%, necesitándose 224 pacientes efectivos en la totalidad de la muestra para un nivel de confianza del 0,05 y un poder estadístico del 5%.

Se esperan menos del 1% de pérdidas en el seguimiento.

Intervención:

El proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (*Anexo 2*).

Protocolo de biopsia de próstata:

Muestra A/ CIPRO:

- La biopsia de próstata se realiza en la consulta médica de las consultas externas de Urología del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo.
- La biopsia se realiza mediante técnica estéril utilizando un campo quirúrgico estéril desechable, funda de aislamiento estéril de la sonda ecográfica transrectal desechable, guía ecográfica estéril y aguja de biopsia estéril desechable (18G, 25cm).
- Se utiliza el ecógrafo BK ProFocus con sonda transrectal.
- Método analgésico: infiltración periprostática vía transrectal de anestésico local (mepivacaína 20mg/ml), así como la administración inhalada de Entonox® (óxido nitroso %50 y oxígeno %50). Supervisado por el urólogo que realiza la biopsia.

- Profilaxis antibiótica: el paciente es instruido para la toma de una dosis de ciprofloxacino 500mg vía oral 2 horas antes del procedimiento, según el protocolo vigente.

  Esta pauta estándar de profilaxis antibiótica puede ser modificada según criterio clínico.

- Se dan instrucciones orales al paciente sobre las potenciales complicaciones derivadas de la biopsia de próstata transrectal y actitud a seguir.
- El paciente es citado para una consulta de control clínico y resultado anatomopatológico en el plazo de 1 mes en las consultas externas de urología del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo. En esta consulta, se pregunta al paciente sobre la aparición de efectos adversos a lo largo de las 4 semanas posteriores a la biopsia de próstata transrectal.

<u>Muestra B/ FOSFO:</u>

- La biopsia de próstata se realiza en el área quirúrgica del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo.
- La biopsia se realiza mediante técnica estéril utilizando un campo quirúrgico estéril desechable, funda de aislamiento estéril de la sonda ecográfica transrectal, guía de ecógrafo estéril y aguja de biopsia estéril desechable (18G, 25cm).
- Se utiliza ecógrafo Koelis con sistema de fusión de imágenes Trinity® y sonda transrectal “Full 3D ultrasound End-Fire”.
- Método analgésico: se utiliza la sedoanalgesia como método analgésico. En función del criterio del anestesista presente en el área quirúrgica, se utiliza el propofol

asociado con remifentanilo o el midazolam asociado a fentanilo (dosis en función de edad y peso del paciente).

- El paciente entrega una muestra de orina para cultivo 1 semana antes de la biopsia de próstata en su ambulatorio.
- Profilaxis antibiótica (consensuado entre los Servicios de Urología, Farmacia y Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo): 30 minutos antes de la biopsia se administra una dosis intravenosa de fosfomicina 4g. Tras la realización de la biopsia y antes del alta hospitalaria en régimen de cirugía menor ambulatoria, se administran 3g de fosfomicina trometamol vía oral.

  En caso de alergia a la fosfomicina se indica el antibiótico profiláctico según criterio clínico.

  No se tiene en cuenta el resultado de cultivo de orina para la profilaxis antibiótica.
- Se dan instrucciones por escrito de las potenciales complicaciones tras la biopsia de próstata transrectal, incluyendo los signos de alarma por los que el paciente debe consultar en urgencias médicas (*Anexo 3*). Se entrega una "encuesta de salud para pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal" que recoge las complicaciones derivadas de la biopsia (*Anexo 4),* así como el cuestionario IPSS (*International Prostate Symptom Score*) (*Anexo 5)* que el paciente devolverá cumplimentado en la consulta de control al mes de la biopsia de próstata. Se entregarán dos cuestionarios IPSS, en el primero el paciente responderá según los síntomas presentes los 30 días previos a la realización de la biopsia de próstata y en el segundo cuestionario responderá según los síntomas presentes durante el primer mes posterior a la biopsia prostática.
- El paciente entrega una muestra de orina para cultivo 1 semana después de la biopsia de próstata en su ambulatorio.

- El paciente es citado para una consulta de control clínico y resultado anatomopatológico en el plazo de 1 mes en las consultas externas de Urología del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo. En esta consulta, se pregunta al paciente sobre la aparición de efectos adversos a lo largo de las 4 semanas posteriores a la biopsia de próstata transrectal y se recogen los cuestionarios cumplimentados.

Tabla 6: *resumen del protocolo de realización de la biopsia prostática en ambas muestras.*

	Muestra A/ CIPRO	**Muestra B/ FOSFO**
Lugar de realización de la biopsia	Consultas externas de Urología	Quirófano
Técnica quirúrgica	Estéril	Estéril
Vía de acceso	Transrectal	Transrectal
Ecógrafo	BK ProFocus	Koelis Trinity
Urocultivo previo a la biopsia	No	Si
Profilaxis antibiótica	Ciprofloxacino 500mg oral	Fosfomicina 4g intravenosa
Hoja informativa del procedimiento	No	Si
Cuestionarios síntomas derivados del procedimiento	No	Si
Urocultivo posterior a la biopsia	No	Si
Control clínico 1 mes tras la biopsia	Si	Si

Método de recogida de datos y variables a estudio:

La recogida de los datos de la muestra A/ CIPRO se ha realizado mediante revisión de la historia clínica de forma retrospectiva.

La recogida de datos de la muestra B/ FOSFO se ha realizado de forma prospectiva siguiendo la siguiente secuencia *(Tabla 7*):

- En la visita médica en la que se indica la biopsia de próstata transrectal se explican las condiciones del estudio y se entrega el consentimiento informado. Se incluyen en la base de datos del estudio los pacientes que firman el consentimiento informado de participación en el estudio.

- En el momento de la biopsia se recogen los datos demográficos y los antecedentes personales del paciente, los antecedentes urológicos y los aspectos técnicos relacionados con la biopsia de próstata. Además, se entregan el cuestionario de salud y los cuestionarios IPSS.

Tabla 7*: *variables recogidas durante la realización de la biopsia de próstata.

Datos demográficos	**Antecedentes médicos**	**Antecedentes urológicos**	**Aspectos técnicos de la biopsia de próstata transrectal**	**Cultivos previos a la biopsia prostática**
-Edad (años) (3 grupos: <65 años; 65-75 años; >75 años) ***Factores en probable relación con la presencia de m.o. resistentes:** -Lugar de residencia (particular/ institucionalizado).	-Tabaquismo (Si/No) -IMC (18.5-24.9 normal; 25-29.9 sobrepeso; >=30 obesidad). -DM (Si/No) -EPOC (Si/No) -Inmunosupresión (trastorno hematológico, VIH, tratamiento con corticoides o inmunosupresores) (Si/No). ***Factores en probable relación con la presencia de m.o. resistentes:** -Toma de antibióticos 3 meses antes de la biopsia (Si/No). -Hospitalización 6 meses antes de la biopsia (Si/No).	-ITU previa (Si/No). -Portador de dispositivo urinario (sonda vesical, catéter ureteral, derivación urinaria) (Si/No). -STUI (se considerarán *graves* aquellos que precisen tratamiento con 5ARI). -Tratamiento con 5ARI (Si/No). -Último valor de PSA libre (ng/mL). -Volumen prostático (centímetros cúbicos) (4 grupos: <30cc; 30-50cc; 51-80cc; >80cc). -Biopsia de próstata previa (Si/No). -ITU en biopsia de próstata previa (Si/No).	-Fármaco, dosis y vía de administración utilizada como profilaxis antibiótica. -Médico que realiza la biopsia (*habitual* cuando es realizado por urólogos que realizan ≥ 15 biopsias prostáticas al mes y *esporádico* cuando el urólogo realiza < 15 biopsias al mes). -Número de cilindros de biopsia recogidos. -Presencia de heces en el tacto rectal previo a la biopsia (solo en la muestra B) (Si/No). -Complicaciones durante la biopsia (rectorragia, uretrorragia) (Si/No) - Rectorragia durante la biopsia (*leve* cuando no requiere tratamiento inmediato; *moderada* cuando requiere taponamiento inmediato) (Si/No) - Uretrorragia durante la biopsia (Si/No)	-Resultado urocultivo 1 semana antes de la biopsia prostática (solo en muestra B) (positivo/negativo). -Antibiograma del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia prostática (solo en muestra B).

m.o.: microorganismo; IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; STUI: síntomas del tracto urinario inferior; 5ARI: inhibidores de la 5α reductasa; ITU: infección del tracto urinario.

- En la consulta programada 4 semanas después de la realización de la biopsia de próstata transrectal se pregunta al paciente por los efectos adversos (*complicaciones*) sufridos tras la biopsia (retención aguda de orina (RAO), hematuria, hemospermia, disuria, rectorragia, fiebre).

Se considera *complicación infecciosa* la presencia de fiebre > 37,5ºC o disuria sin fiebre acompañada de urocultivo o hemocultivo positivo. Las complicaciones infecciosas sufridas tras la biopsia de próstata transrectal se clasifican en:

- **Leve**: presencia de fiebre > 37,5ºC o disuria sin fiebre con urocultivo o hemocultivo positivo. No precisan ingreso hospitalario por más de 24 horas.
- **Grave**: presencia de fiebre > 37,5ºC o disuria sin fiebre con urocultivo o hemocultivo positivo. Precisan ingreso hospitalario durante más de 24 horas.

Se registra el resultado (positivo o negativo) y antibiograma de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia de próstata, recogidos independientemente de la aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia. Además, se registran los resultados (positivo o negativo) y antibiogramas de los urocultivos y hemocultivos recogidos si el paciente consulta por síntomas compatibles con una *complicación infecciosa* derivada de la biopsia de próstata transrectal.

Los urocultivos se informan como positivos siempre que se detecte un crecimiento bacteriano significativo (mayor de 1.000 UFC/mL) de uno o dos microorganismos según el protocolo del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo (88). En el informe microbiológico se detalla la especie y los resultados del antibiograma, así como el recuento en UFC/mL de cada microorganismo.

Los resultados del antibiograma de los urocultivos y hemocultivos se interpretan de acuerdo con los puntos de corte proporcionados por los organismos competentes, tales como EUCAST (89). La sensibilidad antimicrobiana de los urocultivos es testada mediante la técnica de disco-placa y de los hemocultivos mediante test de

concentración mínima inhibitoria (CMI) según práctica habitual. En la muestra B, con intención de analizar la sensibilidad de los microorganismos aislados a la fosfomicina, se utiliza la medición de CMI en los urocultivos posteriores a la biopsia, así como en los recogidos durante la complicación infecciosa y en los urocultivos previos a la biopsia en los que crecen microorganismos diferentes a *E. coli*.

Además, en la consulta programada 4 semanas tras la biopsia de próstata, se recogen los cuestionarios (cuestionario de salud y cuestionarios IPSS previo y posterior a la biopsia) cumplimentados.

El resultado del cuestionario IPSS permite clasificar los síntomas del tracto urinario inferior en:

- Leve: 0-7 puntos.
- Moderado: 8-19 puntos.
- Grave: 20-35 puntos.

En la consulta posterior a la biopsia prostática se informa al paciente del resultado anatomopatológico, el cual se recoge descrito según clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) (*Tabla 8*).

Tabla 8: *Clasificación de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP).*

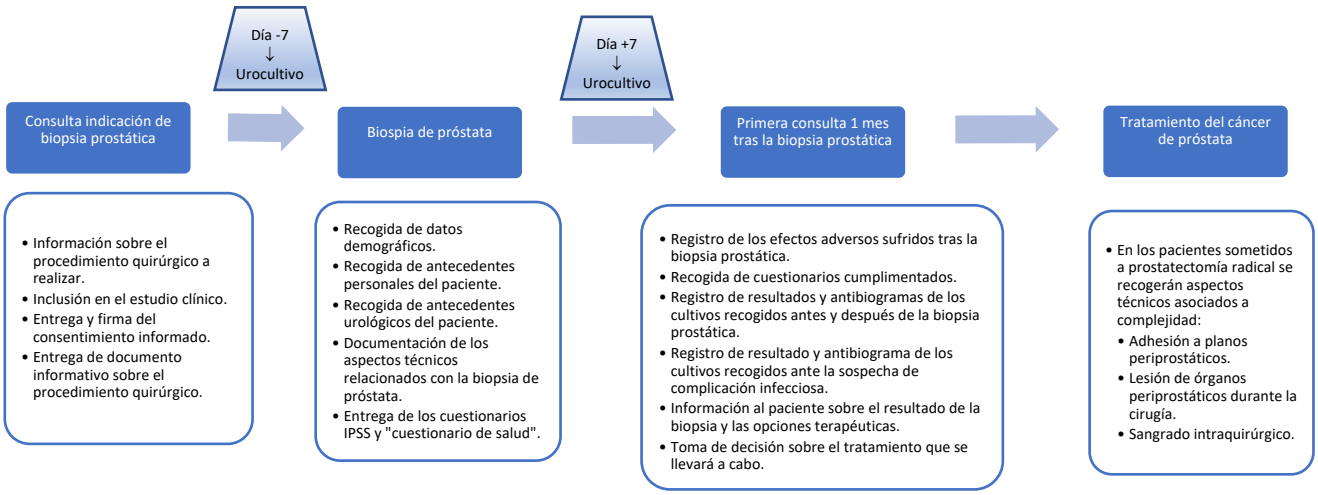
Resultado anatomopatológico de biopsia prostática *Clasificación ISUP y su correlación con grado de Gleason*	
Negativo	No tumor
ISUP 1	Gleason 3+3
ISUP 2	Gleason 3+4
ISUP 3	Gleason 4+3
ISUP 4	Gleason 8 (4+4/ 3+5/ 5+3)
ISUP 5	Gleason 9-10

En esta misma consulta, se consensua una actitud terapéutica con el paciente en función de los resultados de la biopsia prostática y las características del paciente (control con PSA, vigilancia activa, prostatectomía radical laparoscópica, prostatectomía radical robótica, radioterapia, tratamiento sistémico con hormonoterapia, tratamiento sistémico con quimioterapia, repetir la biopsia, resección transuretral de próstata). Ésta es registrada en la base de datos.

- En aquellos pacientes sometidos a prostatectomía radical se recogen del protocolo quirúrgico los siguientes datos: adherencia de planos periprostáticos, lesión de órganos periprostáticos durante la intervención quirúrgica (lesión vesical, lesión rectal), sangrado intraquirúrgico (<500mL, 500-1000mL, >1000mL).

  Consideraremos *dificultades técnicas* durante la prostatectomía radical las siguientes variables: adhesión a planos periprostáticos, lesión de órganos periprostáticos y sangrado intraquirúrgico > 500mL.

Figura 7: *cronograma de tareas realizadas a lo largo del estudio en la muestra B/ FOSFO.*



Análisis estadístico:

Para la recogida de datos se ha elaborado una base de datos en formato Microsoft Excel 16.30. El análisis de datos se ha realizado con el programa SAS para Windows, versión 9.4 (SAS Institute, Carey, NC, USA).

En el análisis descriptivo, las variables continuas se muestran como media y desviación estándar. Las variables categóricas se describen como valores totales y porcentajes.

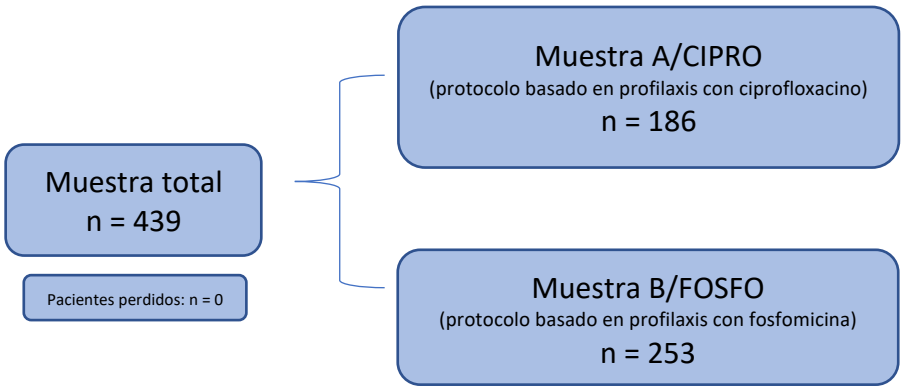
En la comparación de medias durante el análisis de asociaciones entre grupos se ha utilizado el test de Chi-cuadrado. En los casos en los que la frecuencia de una de las dos categorías a comparar es menor de 5 se ha utilizado el test estadístico de Fisher.

Se asume que hay significación estadística cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

La muestra recogida ha incluido un total de 439 pacientes divididos en dos grupos en función del protocolo previo a la biopsia de próstata transrectal utilizado. El grupo de pacientes en los que se ha utilizado el protocolo basado en la profilaxis antibiótica con ciprofloxacino (muestra A/CIPRO), está formado por 186 pacientes. En el grupo de pacientes en los que se ha utilizado el protocolo basado en la profilaxis antibiótica con fosfomicina (muestra B/FOSFO), se han incluido un total de 253 pacientes. No sufrimos pérdidas de pacientes durante el seguimiento en ninguna de las dos muestras estudiadas.

En el diagrama inferior se recoge la distribución de las poblaciones estudiadas.



En aras de facilitar la comprensión del lector, nos referiremos a la muestra A/CIPRO únicamente como muestra o población CIPRO y a la muestra B/FOSFO como muestra o población FOSFO.

1. DESCRIPCIÓN DE LAS MUESTRAS CIPRO Y FOSFO.

Para comenzar, realizamos un análisis descriptivo de las variables recogidas en ambas muestras estudiadas durante la realización de la biopsia de próstata.

1.1. Datos demográficos.

La edad media de la muestra CIPRO es de 68.41 años con una desviación estándar de 7.75 años. En la muestra FOSFO, la edad media de los pacientes es de 67.53 años con una desviación estándar de 7.42 años.

La totalidad de los pacientes de la muestra CIPRO y la muestra FOSFO residían en domicilios particulares.

1.2. Antecedentes médicos.

El 44.26% de los pacientes de la muestra CIPRO nunca habían fumado, el 41.53% eran exfumadores y el 14.21% fumadores activos. En la muestra FOSFO, el 35.57% nunca habían fumado, el 43.87% eran exfumadores y el 20.55% fumadores activos.

La media del índice de masa corporal (IMC) es de 28.36 con una desviación estándar de 3.55 en la muestra CIPRO y de 27.63 (desviación estándar de 3.59) en la muestra FOSFO.

El 19.89% de los pacientes de la muestra CIPRO (37 pacientes) son diabéticos y 16 pacientes (8.60%) presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la muestra FOSFO, la prevalencia de diabetes mellitus y EPOC es del 15.81% (40 pacientes) y 7.51% (19 pacientes) respectivamente. La tasa de pacientes inmunosuprimidos es de 2.15% en la muestra CIPRO (4 pacientes) y de 2.77% en la muestra FOSFO (7 pacientes).

En cuanto a las variables que hemos considerado como posibles factores relacionados con la presencia de microorganismos resistentes, el 24.19% de los pacientes de la muestra CIPRO había tomado antibióticos en los 3 meses previos a la biopsia (45 pacientes), mientras que en la muestra FOSFO, el 6.72% había consumido antibióticos durante los 3 meses previos a la biopsia prostática (17 pacientes). En cuanto a la hospitalización, el 12.9% de los pacientes de la muestra CIPRO (24 pacientes) y el 17.79% de la muestra FOSFO (45 pacientes) habían estado hospitalizados en los 6 meses previos a la biopsia prostática. Como hemos mencionado en párrafos anteriores, la totalidad de los pacientes de las muestras CIPRO y FOSFO residían en su domicilio particular.

1.3. Antecedentes urológicos.

Describiremos a continuación las variables urológicas que presentaban los pacientes antes de la realización de la biopsia de próstata transrectal.

21 pacientes de la muestra CIPRO (11.29%) y 31 pacientes de la muestra FOSFO (12.25%) habían sufrido una infección de orina antes de la realización de la biopsia prostática transrectal. 3 pacientes de la muestra CIPRO (1.61%) y 2 pacientes de la muestra FOSFO (0.79%) eran portadores de un dispositivo urinario.

En la muestra CIPRO, 111 pacientes (59.68%) referían presentar síntomas del tracto urinario inferior (STUI), precisando tratamiento con inhibidores de la 5 α-reductasa (5ARI) en el 13.44% de estos pacientes (25 pacientes). En la muestra FOSFO, la prevalencia de STUI es del 60.87% (154 pacientes) y del uso de 5ARI del 8.76% (22 pacientes).

La media del último valor de PSA libre previo a la biopsia prostática en la muestra CIPRO y FOSFO es de 11.79 ng/mL (desviación estándar 14.26 ng/mL) y 11.37 ng/mL (desviación estándar 13.22 ng/mL) respectivamente. La media de volumen prostático es de 49.88cc en la muestra CIPRO con una desviación estándar de 27.67 y de 47.71cc en la muestra FOSFO (desviación estándar 24.88).

37 pacientes de la muestra CIPRO (19.89%) se habían sometido previamente a una biopsia de próstata, presentando complicación infecciosa tras la misma en 1 paciente (0.54%). En la muestra FOSFO, 78 pacientes (30.83%) habían sido sometidos a una biopsia de próstata previa, con una prevalencia de complicación infecciosa posterior a la misma del 1.98% (5 pacientes).

1.4. Aspectos técnicos de la biopsia de próstata transrectal.

Describiremos ahora las variables relacionadas con la biopsia de próstata transrectal.

El 97.31% (181 pacientes) de los pacientes de la muestra CIPRO recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500mg vía oral 2 horas antes de la biopsia de próstata transrectal. Otras pautas de profilaxis antibiótica que se utilizaron en la muestra CIPRO fueron:

- Ceftriaxona 1g intramuscular 30 minutos antes de la biopsia (2 pacientes).

- Ciprofloxacino 400mg intravenoso 30 minutos antes de la biopsia (1 paciente).

- Ampicilina 3g + gentamicina 240mg intravenoso 30 minutos antes de la biopsia (1 paciente).

- Ibuprofeno 600mg vía oral por error (1 paciente).

En la muestra FOSFO, el 100% de los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con fosfomicina 4g intravenosa 30 minutos antes de la biopsia de próstata y 3g vía oral previo al alta hospitalaria el mismo día de la biopsia.

En la muestra CIPRO, el 100% de las biopsias se realizó por urólogos *esporádicos*, mientras que en la muestra FOSFO el 54.54% de las biopsias fueron realizadas por urólogos *habituales* y el 45.46% por urólogos *esporádicos*. La media de cilindros de biopsia obtenidos en cada procedimiento fue de 13.42 (desviación estándar 2.75) en la muestra CIPRO y de 12.37 (desviación estándar 4.01) en la muestra FOSFO.

En la muestra FOSFO se ha recogido la presencia de heces en el tacto rectal realizado inmediatamente antes de la biopsia transrectal de próstata, objetivando la presencia de heces en el 34.92% de los pacientes.

La tasa de complicaciones durante la biopsia en la muestra CIPRO fue del 1.61%, presentando rectorragia en 2 pacientes y uretrorragia en 1 paciente. En la muestra FOSFO, la prevalencia de complicaciones durante la biopsia ha sido del 14.23%. Se ha registrado la presencia de rectorragia leve en 12 pacientes (4.74%), rectorragia moderada en 19 pacientes (7.51%) y uretrorragia en 6 pacientes (2.37%).

Continuamos describiendo las variables recogidas en la consulta programada 4 semanas después de la biopsia de próstata transrectal.

1.5. Complicaciones tras la biopsia de próstata transrectal.

En la siguiente tabla *(Tabla 9)* se recogen las complicaciones derivadas de la biopsia de próstata transrectal recogidas en ambas muestras. Todas las complicaciones han sido secundarias al procedimiento quirúrgico, sin que se hayan documentado efectos

adversos derivados de la administración de la profilaxis antibiótica en ninguna de las dos muestras estudiadas. Debemos aclarar que un mismo paciente puede sufrir varios síntomas derivados de la biopsia prostática, recogidos de forma independiente en la tabla.

Tabla 9: *Complicaciones derivadas de la biopsia prostática transrectal en las muestras CIPRO y FOSFO.*

	Muestra	
	CIPRO N (%)	**FOSFO N (%)**
Total complicaciones	**32 (17.2)**	**145 (57.31)**
RAO	4 (2.15)	3 (1.19)
Hematuria	15 (8.06)	83 (32.94)
Hemospermia	3 (1.61)	69 (27.38)
Disuria	15 (8.06)	26 (10.32)
Rectorragia	2 (1.08)	33 (13.15)
Fiebre	14 (7.53)	18 (7.14)

RAO: retención aguda de orina.

La incidencia de *complicaciones infecciosas* fue del 10.22% en la muestra CIPRO (19 pacientes) y del 8.7% en la muestra FOSFO (22 pacientes). En la muestra CIPRO, el 42.11% de los pacientes que sufrieron una *complicación infecciosa* presentaron características de gravedad (8 pacientes), frente al 9.09% de los pacientes de la muestra FOSFO (2 pacientes) (*Tabla 10*).

Tabla 10*: Incidencia de complicaciones leves y graves.*

	Muestra	
	CIPRO N (%)	**FOSFO N (%)**
Complicaciones infecciosas	**19 (10.22)**	**22 (8.7)**
Leve	11 (57.89)	20 (90.91)
Grave	8 (42.11)	2 (9.09)

1.6. Resultados de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática.

En la muestra FOSFO, se han recogido urocultivos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia de próstata transrectal. El 94.47% de los pacientes reclutados entregaron una muestra de orina 1 semana antes de la biopsia y el 93.68% 1 semana después. En la *Tabla 11* mostramos los resultados de los urocultivos. Los antibiogramas, se discutirán con detenimiento en el apartado 8.3.

***Tabla 11**: resultados de urocultivos recogidos antes y después de la biopsia prostática en la muestra FOSFO.*

	Urocultivo	
	Pre-biopsia N (%)	**Post-biopsia N (%)**
Total	**239 (94.47)**	**237 (93.68)**
Negativo	225 (94.14)	211 (89.03)
Positivo	11 (4.6)	26 (10.07)
Contaminado	3 (1.25)	0 (0.00)

Pre-biopsia: urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia de próstata; post-biopsia: urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia de próstata.

1.7. Resultados de los cultivos recogidos en las *complicaciones infecciosas*.

En la muestra CIPRO, ante la sospecha de *complicación infecciosa* se recogió urocultivo en el 84.21% de los casos (16 pacientes) y hemocultivos en el 52.63% de los casos (10 pacientes). A todos los pacientes que sufrieron una *complicación infecciosa grave* (8 pacientes) se les recogió urocultivo y únicamente en 1 caso se obvió la recogida de hemocultivos. En la *Tabla 12* mostramos los resultados de los cultivos recogidos en los pacientes de la muestra CIPRO que presentaron una *complicación infecciosa*.

***Tabla 12**: resultados de cultivos recogidos durante complicación infecciosa en muestra CIPRO.*

	Urocultivo N (%)	**Hemocultivo N (%)**
Total	**16 (84.21)***	**10 (52.63)***
Positivo	10 (62.50)	6 (60.00)
Negativo	6 (37.50)	4 (40.00)

*Resultado sobre total de pacientes que han sufrido una complicación infecciosa.

En el subgrupo de pacientes que presentó una *complicación infecciosa* de la muestra FOSFO, el 68.18% (15 pacientes) y el 31.82% (7 pacientes) tiene urocultivo y hemocultivos recogidos, respectivamente. En el 100% de los pacientes que presentaron una *complicación infecciosa grave* (2 pacientes) se recogieron tanto urocultivo como hemocultivos. En la *Tabla 13* mostramos los resultados de los cultivos recogidos en los pacientes de la muestra FOSFO que presentaron una *complicación infecciosa*.

***Tabla 13**: resultados de cultivos recogidos durante complicación infecciosa en muestra FOSFO.*

	Urocultivo N (%)	Hemocultivo N (%)
Total	**15 (68.18)**	**7 (31.82)**
Positivo	6 (40.00)	2 (28.57)
Negativo	9 (60.00)	5 (71.43)

*Resultado sobre total de pacientes que han sufrido una complicación infecciosa.

Los antibiogramas de los urocultivos y hemocultivos recogidos durante la complicación infecciosa se discutirán con detenimiento en el apartado 8.4.

1.8. Resultados de los cuestionarios IPSS (*international prostate symptom scale*).

En la muestra FOSFO, a los pacientes se les solicita que respondan el cuestionario IPSS en dos ocasiones, antes y después de la realización de la biopsia de próstata.

El 66% de los pacientes de la muestra han cumplimentado el cuestionario IPSS antes de la biopsia y después de la biopsia. En la *Tabla 14* describimos los resultados de los mencionados cuestionarios.

***Tabla 14**: Resultados de cuestionarios IPSS respondidos antes y después de la biopsia prostática (muestra FOSFO).*

	Cuestionario IPSS	
	Pre-biopsia N (%)	Post-biopsia N (%)
Total respondido	**167 (66)**	**167 (66)**
Leve	66 (39.52)	67 (40.12)
Moderado	69 (41.32)	69 (41.32)
Grave	32 (19.16)	31 (18.56)

El 50.90% de los pacientes que respondieron el cuestionario IPSS no presentaron cambios en su gravedad de STUI tras la biopsia de próstata transrectal. En el 22.75% de los pacientes que respondieron el cuestionario hubo un empeoramiento de los síntomas y en el 26.35% hubo una disminución en la intensidad de los STUI.

1.9. Resultado anatomopatológico de la biopsia prostática.

En la muestra CIPRO, el 44.09% de las biopsias realizadas (82 pacientes) resultaron ser negativas para tumor tras el análisis anatomopatológico. En la *Tabla 15* describimos las categorías ISUP de las biopsias que resultaron positivas para adenocarcinoma de próstata (104 pacientes, 55.91%) en la muestra CIPRO.

***Tabla 15**: Descripción de las categorías anatomopatológicas de las biopsias prostáticas positivas (muestra CIPRO).*

	N(%)
Positivas	**104 (55.91)**
ISUP 1	49 (47.11)
ISUP 2	28 (26.92)
ISUP 3	7 (6.73)
ISUP 4	12 (11.54)
ISUP 5	8 (7.69)

ISUP: International Society of Urological Pathology.

En la muestra FOSFO, el 32.02% de las biopsias realizadas (81 pacientes) resultaron ser negativas para tumor tras el análisis anatomopatológico. En la *Tabla 16* describimos las categorías ISUP de las biopsias que resultaron positivas para adenocarcinoma de próstata (172 pacientes, 67.98%).

***Tabla 16**: Descripción de las categorías anatomopatológicas de las biopsias prostáticas positivas (muestra FOSFO).*

	N(%)
Positivas	**172 (67.98)**
ISUP 1	72 (41.86)
ISUP 2	39 (22.67)
ISUP 3	26 (15.12)
ISUP 4	26 (15.12)
ISUP 5	9 (5.23)

ISUP: International Society of Urological Pathology.

1.10. Actitud terapéutica según el resultado anatomopatológico de la biopsia prostática.

La pauta de actuación en aquellos pacientes con resultado negativo para tumor en la muestra CIPRO fue (82 pacientes): en el 42.47% se realizó seguimiento con determinaciones sanguíneas de PSA, en 2 pacientes (1.08%) se realizó una resección transuretral de próstata y en 1 paciente se indicó re-biopsia. En la muestra FOSFO, el 100% de los pacientes con biopsia negativa para cáncer de próstata (81 pacientes) fue sometido a seguimiento con determinaciones sanguíneas de PSA.

La pauta de actuación de los pacientes en los que diagnosticó un cáncer de próstata mediante la biopsia de próstata transrectal se resume en la *Tabla 17*.

***Tabla 17**: pauta de actuación en pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de próstata.*

	CIPRO N (%)	FOSFO N (%)
Total biopsias positivas	**104 (55.91)**	**172 (67.98)**
Vigilancia activa	14 (13.46)	30 (17.44)
PRL	29 (27.88)	49 (28.49)
PR robótica	3 (2.88)	10 (5.81)
Radioterapia	41 (39.42)	71 (41.28)
Hormonoterapia	15 (14.42)	10 (5.81)
Hormonoterapia + QM	2 (1.92)	2 (1.16)

PRL: prostatectomía radical laparoscópica; PR: prostatectomía radical; QM: quimioterapia.

1.11. Aspectos técnicos relacionados con la prostatectomía radical.

De los 32 pacientes que se sometieron a prostatectomía radical (laparoscópica y robótica) en la muestra CIPRO, no hemos podido obtener información sobre el procedimiento quirúrgico y el postoperatorio en 1 paciente, ya que el tratamiento se realizó en otro centro que no nos ha aportado información al respecto.

En cuanto al los 31 pacientes restantes de la muestra CIPRO, en el parte quirúrgico de 7 pacientes (22.58%) se describe adhesión a planos periprostáticos, pero en ninguno de ellos hubo lesión de órganos adyacentes a la próstata. En 26 pacientes (83.87%) el

sangrado intraquirúrgico fue menor de 500mL, en 3 pacientes (9.68%) entre 500 y 100mL, siendo mayor de 1000mL en 2 pacientes (6.45%).

En la muestra FOSFO, 59 pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical (laparoscópica y robótica). En 17 de los pacientes (28.81%) se describió adhesión a planos periprostáticos en el procedimiento quirúrgico. En 3 pacientes (5.08%) se notifica lesión de órganos vecinos; 1 caso de lesión vesical y 2 casos de lesión rectal. Las lesiones de órganos adyacentes a la próstata ocurrieron en intervenciones realizadas por vía laparoscópica y pudieron ser reparadas en el mismo acto quirúrgico. En 47 pacientes (79.66%) el sangrado intraquirúrgico fue menor de 500mL, siendo entre 500-1000mL en 12 pacientes (20.69%). No se describen sangrados mayores de 1000mL en ninguno de los pacientes sometidos a prostatectomía radical en la muestra FOSFO.

2. COMPARACIÓN DE AMBAS MUESTRAS.

Una vez realizado el análisis descriptivo de las variables recogidas en ambas muestras, hemos comparado dichas variables para confirmar que las dos muestras, CIPRO y FOSFO, son comparables de cara a análisis posteriores (*Tabla 18*).

De las 15 variables comparadas, en 2 de ellas hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas (toma de antibióticos los 3 meses previos a la biopsia y antecedente de biopsia prostática previa). A pesar de las diferencias en estas dos variables, según el resultado del resto de las variables, concluimos que ambas poblaciones son comparables de cara a análisis posteriores.

Tabla 18. *Análisis descriptivo de la muestra completa y comparación entre las muestras CIPRO y FOSFO.*

	Muestra		
	CIPRO N (%)	**FOSFO N (%)**	**p**
Total	**186 (42.37)**	**253 (57.63)**	
Edad*	68.41 (7.75)	67.53 (7.42)	0.2588
Residencias (No)	186 (100.00)	253 (100.00)	-
Fumador			0.1018
No	81 (44.26)	90 (35.57)	
Sí	26 (14.21)	52 (20.55)	
Ex fumador	76 (41.53)	111 (43.87)	
IMC*	28.36 (3.54)	27.63 (3.59)	0.0838
DM (Sí)	37 (19.89)	40 (15.81)	0.2664
EPOC (Sí)	16 (8.60)	19 (7.51)	0.6763
Inmunosuprimido (Sí)	4 (2.15)	7 (2.77)	0.7660†
ATB (Sí)	45 (24.19)	17 (6.72)	**<0.0001**
Hosp. 6 meses previos a la biopsia (Sí)	24 (12.90)	45 (17.79)	0.1648
ITU (Sí)	21 (11.29)	31 (12.25)	0.7578
JJ (Sí)	3 (1.61)	2 (0.79)	0.6545†
STUI (Sí)	111 (59.68)	154 (60.87)	0.8008
5ARI (Sí)	25 (13.44)	22 (8.76)	0.1188
PSA*	11.79 (14.26)	11.37 (13.22)	0.7111
Biopsia prostática previa (Sí)	37 (19.89)	78 (30.83)	**0.0100**
ITU en biopsia previa (Sí)	1 (0.54)	5 (1.98)	0.4085†

*Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Test de Fisher. DM: Diabetes mellitus. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia.Hosp.: hospitalización. ITU: infección del tracto urinario. JJ: portador del dispositivo urinario. STUI: síntomas del tracto urinario inferior. 5ARI: Inhibidores de la 5-alfa-reductasa. PSA: antígeno prostático específico.

3. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE EL PROTOCOLO DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA UTILIZADO Y EL DESARROLLO DE *COMPLICACIONES INFECCIOSAS.*

Como hemos mencionado en el apartado descriptivo, 19 pacientes de la muestra CIPRO y 22 pacientes de la muestra FOSFO sufrieron síntomas considerados como *complicación infecciosa* en nuestro estudio.

Cuando se analizan los subgrupos de pacientes en función del tipo de *complicación infecciosa* sufrida, leve o grave, hemos observado diferencias significativas entre las muestras (*Tabla 19*). La incidencia de *complicaciones infecciosas graves* ha descendido del 4.3% del total de la población CIPRO al 0.79% del total de la población FOSFO.

***Tabla 19**: Incidencia de complicaciones infecciosas en las muestras CIPRO y FOSFO.*

	Muestra		
	CIPRO N(%)	**FOSFO N (%)**	**p**
Complicación infecciosa	19 (10.22)	22 (8.70)	0.5888
Complicación infecciosa grave	8 (42.11[T])	2 (9.09[T])	**0.0265**[†]

[†]Test de Fisher. [T]Se hace referencia al total de pacientes con complicación infecciosa de cada población.

4. ANÁLISIS DE LOS POSIBLES FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE *COMPLICACIONES INFECCIOSAS*.

En el próximo apartado, analizaremos la relación entre los factores demográficos, antecedentes de salud, antecedentes urológicos, aspectos técnicos relacionados con la biopsia prostática, así como el resultado anatomopatológico de las muestras de la biopsia prostática con el desarrollo de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata. Para este apartado hemos analizado globalmente los datos de ambas muestras.

4.1. Datos demográficos.

En el análisis de los factores demográficos recogidos, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que desarrolla una *complicación infecciosa* y el grupo que si la sufre (*Tabla 20*).

***Tabla 20**: Factores demográficos y su relación con el desarrollo de complicación infecciosa.*

	Complicación infecciosa		
	No N (%)	**Si N (%)**	**p**
Edad			0.1250
< 65 años	133 (33.42)	18 (43.90)	
65-75 años	188 (47.24)	20 (48.78)	
> 75 años	77 (19.35)	3 (7.32)	
Institucionalizado (No)	398 (100.00)	41 (100.00)	-

4.2. Antecedentes médicos.

Entre los posibles factores de riesgo relacionados con los antecedentes de salud (*Tabla 21*), la toma de antibióticos los 3 meses previos a la biopsia ha presentado una relación estadísticamente significativa con el incremento en la tasa de *complicaciones infecciosas* post-biopsia en la muestra CIPRO analizada. El 12.56% de los pacientes que no sufrieron una *complicación infecciosa* habían consumido antibióticos, frente al 29.27% de los que sufrieron una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal.

Los pacientes inmunodeprimidos presentaron también un incremento en la incidencia de *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal, sin que resulte estadísticamente significativa.

***Tabla 21**: Antecedentes de salud y su relación con el desarrollo de complicación infecciosa.*

	Complicación infecciosa		p
	No N (%)	Si N (%)	
Fumador			0.4185
No	151 (38.23)	20 (48.78)	
Sí	72 (18.23)	6 (14.63)	
Exfumador	172 (43.54)	15 (36.59)	
IMC			0.5902
< 25	127 (31.91)	10 (24.39)	
25-30	195 (48.99)	23 (56.10)	
> 30	76 (19.10)	8 (19.51)	
DM			0.2258
Si	67 (16.83)	10 (24.39)	
No	331 (83.16)	31 (75.61)	
EPOC			0.5551†
Si	31 (7.79)	4 (9.76)	
No	367 (92.21)	37 (90.24)	
Inmunosuprimido			0.0736†
Si	8 (2.01)	3 (7.32)	
No	390 (97.98)	38 (92.68)	
ATB			**0.0034**
Si	50 (12.56)	12 (29.27)	
No	348 (87.44)	29 (70.73)	
Hosp. 6 meses previos			0.8413
Si	63 (15.83)	6 (14.63)	
No	335 (84.17)	35 (85.37)	

†Test de Fisher. DM: Diabetes mellitus. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia. Hosp.: hospitalización.

4.3. Antecedentes urológicos.

En ninguna de las variables relacionadas con los antecedentes urológicos encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto al desarrollo de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata (*Tabla 22*).

***Tabla 22**: Antecedentes urológicos y su relación con el desarrollo de complicación infecciosa.*

	Complicación infecciosa		
	No N (%)	Si N (%)	p
ITU			0.2766
Si	45 (11.31)	7 (17.07)	
No	353 (88.69)	34 (82.93)	
JJ			0.3890†
Si	4 (1.01)	1 (2.44)	
No	394 (98.99)	40 (97.56)	
STUI			0.8016
Si	241 (60.55)	24 (58.54)	
No	157 (39.45)	17 (41.46)	
5ARI			1.0000†
Si	43 (10.86)	4 (9.76)	
No	355 (89.14)	37 (90.24)	
PSA*	11.66 (14.14)	10.50 (7.48)	0.6451
Biopsia prostática previa			0.3993
Si	102 (25.63)	13 (31.71)	
No	296 (74.37)	28 (68.29)	
ITU en biopsia previa			0.1003†
Si	4 (1.01)	2 (4.88)	
No	394 (98.99)	39 (95.12)	
Volumen prostático			0.8387
< 30 cc	101 (25.38)	11 (26.83)	
30-50 cc	139 (34.92)	16 (39.02)	
51-80 cc	114 (28.64)	9 (21.95)	
> 80 cc	44 (11.06)	5 (12.20)	

*Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Test de Fisher. ITU: infección del tracto urinario. JJ: portador del dispositivo urinario. STUI: síntomas del tracto urinario inferior. 5ARI: Inhibidores de la 5-alfa-reductasa. PSA: antígeno prostático específico.

4.4. Aspectos técnicos de la biopsia de próstata transrectal.

Las variables directamente relacionadas con la técnica de la biopsia de próstata transrectal no han influido en la aparición de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata en nuestra muestra dado que no hemos encontrado diferencias

estadísticamente significativas entre los pacientes que han sufrido una *complicación infecciosa* y los que no (*Tabla 23*).

La aparición de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata tampoco se ha relacionado de forma significativa con la presencia de complicaciones intraquirúrgicas como la rectorragia y la uretrorragia (*Tabla 23*).

Tabla 23: *Factores directamente relacionados con la técnica de la biopsia prostática y su relación con el desarrollo de complicación infecciosa.*

	Complicación infecciosa		
	No N (%)	**Si N (%)**	**p**
Número de cilindros de biopsia			0.9543
< 12	25 (6.28)	2 (4.88)	
12 - 15	307 (77.14)	32 (78.05)	
16 - 20	60 (15.08)	6 (14.63)	
> 20	6 (1.51)	1 (2.44)	
Médico que realiza la biopsia			0.5047
Esporádico	271 (68.09)	30 (73.17)	
Habitual	127 (31.91)	11 (26.83)	
Heces en tacto rectal (muestra FOSFO)			0.7272
No	141 (62.39)	14 (70.00)	
Si	82 (36.28)	6 (30.00)	
Rectorragia			0.3048
No	368 (92.46)	38 (92.68)	
Si, leve	14 (3.52)	0 (0.00)	
Si, moderado	16 (4.03)	3 (7.32)	
Uretrorragia	6 (1.51)	1 (2.44)	0.4991[†]

[†]Test de Fisher

4.5. Complicaciones tras la biopsia de próstata transrectal.

Hemos estudiado también la relación entre la aparición de *complicaciones no infecciosas* y *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata transrectal.

El único síntoma derivado de la biopsia prostática que puede predecir el desarrollo de una *complicación infecciosa* postbiopsia es la disuria, aunque su presencia no siempre se asocie a criterios de *complicación infecciosa* (*Tabla 24*).

Tabla 24: *Relación entre la aparición de complicaciones infecciosas y complicaciones no infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	No N (%)	**Sí N (%)**	**p**
RAO			0.0205†
Si	4 (1.01)	3 (7.32)	
No	394 (98.99)	38 (92.68)	
Hematuria			0.0218
Si	83 (20.91)	15 (36.59)	
No	315 (79.15)	26 (63.41)	
Hemospermia			0.2741†
Si	68 (17.13)	4 (9.76)	
No	330 (82.91)	37 (90.24)	
Disuria			**<0.0001**
Si	20 (5.04)	21 (51.22)	
No	378 (94.97)	20 (48.78)	
Rectorragia			0.5568†
Si	31 (7.83)	4 (9.76)	
No	367 (92.21)	37 (90.24)	

†Test de Fisher. RAO: retención aguda de orina.

4.6. Resultados de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática.

Su relación con las complicaciones infecciosas se analiza en profundidad en el apartado 8.3. (*Tablas 52 y 53*).

4.7. Resultados de los cultivos recogidos en las *complicaciones infecciosas*.

Su relación con las complicaciones infecciosas se analiza en profundidad en el apartado 8.4. (*Tablas 54 y 55*).

4.8. Resultados de los cuestionarios IPSS.

Los pacientes que presentaron una *complicación infecciosa* tras la biopsia prostática de la muestra FOSFO, no presentaron cambios significativos en sus respuestas al cuestionario IPSS respondido antes y después de la realización de la biopsia de próstata (*Tabla 25*).

***Tabla 25**: Cambios en resultados de cuestionario IPSS en pacientes que han sufrido una complicación infecciosa.*

	Cambio IPSS			
	Igual N (%)	**Empeora N (%)**	**Mejora N (%)**	**p**
Total	**85 (50.90)**	**38 (22.75)**	**44 (26.35)**	
Complicación infecciosa tras la biopsia				0.2478
Si	6 (7.06)	6 (15.79)	3 (6.82)	
No	79 (92.94)	32 (84.21)	41 (93.18)	

4.9. Resultado anatomopatológico de la biopsia prostática.

Las características del tumor diagnosticado, medido por el resultado anatomopatológico de la biopsia de próstata (ISUP), tampoco se han podido relacionar con un incremento significativo de la incidencia de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata transrectal (*Tabla 26*).

***Tabla 26**: relación entre la agresividad del tumor diagnosticado y el desarrollo de complicación infecciosa.*

	Complicación infecciosa		
	No N (%)	**Sí N (%)**	**p**
Biopsia positiva	252 (63.32)	24 (58.54)	0.5464
ISUP			0.3743
1	108 (42.86[T])	13 (54.17[T])	
2	60 (23.81[T])	7 (29.17[T])	
3	33 (13.10[T])	0 (0.00[T])	
4	35 (13.89[T])	3 (12.50[T])	
5	16 (6.35[T])	1 (4.17[T])	

[T]Se hace referencia a la población total con biopsia de próstata positiva. ISUP: International Society of Urological Pathology.

4.10. Factores relacionados con el desarrollo de *complicación infecciosa* grave.

Una vez estudiadas las variables relacionadas con la aparición de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata transrectal, hemos analizado si alguna de las variables arriba analizadas está relacionada con la aparición de una *complicación infecciosa* grave.

4.10.1. Datos demográficos.

No hemos encontrado relación estadística entre los factores demográficos y la gravedad de las *complicaciones infecciosas* secundarias a la biopsia de próstata (*Tabla 27*).

***Tabla 27**: Relación entre los factores demográficos y la gravedad de las complicaciones infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	Leve N (%)	**Grave N (%)**	**p**
Total	**31 (75.61)**	**10 (24.39)**	
Edad			0.2057
< 65 años	14 (45.16)	4 (40.00)	
65-75 años	16 (51.61)	4 (40.00)	
> 75 años	1 (3.23)	2 (20.00)	
Institucionalizado			-
Si	0 (0)	0 (0)	
No	31 (100.00)	10 (100.00)	

4.10.2. Antecedentes médicos:

Observamos un incremento de la incidencia de *complicaciones infecciosas* graves en aquellos pacientes inmunodeprimidos y en los que habían recibido tratamiento antibiótico los 3 meses previos a la biopsia de próstata (*Tabla 28*).

***Tabla 28**. Relación entre los antecedentes de salud y la gravedad de las complicaciones infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	Leve N (%)	**Grave N (%)**	**p**
Total	**31 (75.61)**	**10 (24.39)**	
Fumador			0.2088
No	17 (54.84)	3 (30.00)	
Sí	3 (9.68)	3 (30.00)	
Ex fumador	11 (35.48)	4 (40.00)	
IMC			0.9314
< 25	8 (25.81)	2 (20.00)	
25-30	17 (54.84)	6 (60.00)	
> 30	6 (19.35)	2 (20.00)	
DM			0.4019†
Si	9 (29.03)	1 (10.00)	
No	22 (70.96)	9 (90.00)	
EPOC			0.2454†
Si	2 (6.45)	2 (20.00)	
No	29 (93.55)	8 (80.00)	
Inmunosuprimido			**0.0113†**

Si	0 (0.00)	3 (30.00)	
No	31 (100.00)	7 (70.009	
ATB			**0.0402†**
Si	6 (19.35)	6 (60.00)	
No	25 (80.65)	4 (40.00)	
Hosp. 6 meses previos			0.1435†
Si	3 (9.68)	3 (30.00)	
No	28 (90.32)	7 (70.00)	

†Test de Fisher. ᶦSe hace referencia a la población total pacientes con tumor. DM: Diabetes mellitus. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia. Hosp.: Hospitalización.

4.10.3. Antecedentes urológicos.

No hemos encontrado relación estadística entre los antecedentes urológicos y la gravedad de las *complicaciones infecciosas* secundarias a la biopsia de próstata (*Tabla 29*).

***Tabla 29**: Relación entre los antecedentes urológicos y la gravedad de las complicaciones infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	Leve N (%)	**Grave N (%)**	**p**
Total	**31 (75.61)**	**10 (24.39)**	
ITU			0.1645†
Si	7 (22.58)	0 (0.00)	
No	24 (77.42)	10 (100.00)	
JJ			1.0000†
Si	1 (3.23)	0 (0.00)	
No	30 (96.77)	10 (100.00)	
STUI			0.4797†
Si	17 (54.84)	7 (70.00)	
No	14 (45.16)	3 (30.00)	
5ARI			0.2454†
Si	2 (6.45)	2 (20.00)	
No	29 (93.55)	8 (80.00)	
PSA*	10.94 (8.13)	9.69 (5.60)	0.9502
Ant. biopsia prostática previa			1.0000†
Si	10 (32.26)	3 (30.00)	
No	21 (67.74)	7 (70.00)	
Ant. ITU en biopsia previa			1.0000†
Si	2 (6.45)	0 (0.00)	
No	29 (93.55)	10 (100.00)	
Volumen prostático			0.2829
< 30cc	9 (29.03)	2 (20.00)	
30-50cc	12 (38.71)	4 (40.00)	
51-80cc	5 (16.13)	4 (40.00)	
> 80cc	5 (16.13)	0 (0.00)	

*Resultados mostrados como media (desviación estándar). †Test de Fisher. ITU: infección del tracto urinario. JJ: portador del dispositivo urinario. STUI: síntomas del tracto urinario inferior. 5ARI: Inhibidores de la 5-alfa-reductasa. PSA: antígeno prostático específico. Ant.: antecedente.

4.10.4. Aspectos técnicos de la biopsia de próstata transrectal.

Todas las *complicaciones infecciosas* graves derivaron de biopsias de próstata realizadas por urólogos que realizan esta técnica quirúrgica de forma esporádica. El resto de las variables recogidas no muestran relación estadística con las *complicaciones infecciosas* de características graves (*Tabla 30*).

***Tabla 30**. Relación entre los aspectos técnicos relacionados con la biopsia y la gravedad de las complicaciones infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	Leve N (%)	**Grave N (%)**	**p**
Total	**31 (75.61)**	**10 (24.39)**	
Número de cilindros de biopsia			0.2934
< 12	2 (6.45)	0 (0.00)	
12 - 15	22 (70.97)	10 (100.00)	
16 - 20	6 (19.35)	0 (0.00)	
> 20	1 (3.23)	0 (0.00)	
Médico que realiza la biopsia			**0.0394†**
Esporádico	20 (64.52)	10 (100.00)	
Habitual	11 (35.48)	0 (0.00)	
Heces en tacto rectal			0.1171
No	14 (73.68)	0 (0.00)	
Sí	5 (26.32)	1 (100.00)	
Rectorragia inmediata tras biopsia			0.7079
No	29 (93.55)	9 (90.00)	
Si y no requiere taponamiento	0 (0.00)	0 (0.00)	
Si y requiere taponamiento	2 (6.45)	1 (10.00)	
Uretrorragia durante la biopsia			0.2439†
Si	0 (0.00)	1 (10.00)	
No	31 (100.00)	9 (90.00)	

†Test de Fisher.

4.10.5. Complicaciones tras la biopsia de próstata transrectal.

No hemos encontrado relación estadística entre las *complicaciones no infecciosas* derivadas de la biopsia prostática y la gravedad de las *complicaciones infecciosas* secundarias a la biopsia de próstata (*Tabla 31*).

***Tabla 31**. Relación entre complicaciones derivadas de la biopsia y la gravedad de las complicaciones infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	Leve N (%)	**Grave N (%)**	**p**
Total	**31 (75.61)**	**10 (24.39)**	
RAO			0.5638†
Si	3 (9.68)	0 (0.00)	
No	28 (90.32)	10 (100.00)	
Hematuria tras la biopsia			0.7197†
Si	12 (38.71)	3 (30.00)	
No	19 (61.29)	7 (70.00)	
Hemospermia tras la biopsia			0.5561†
Si	4 (12.90)	0 (0.00)	
No	27 (87.10)	10 (100.00)	
Disuria tras la biopsia			0.7186†
Si	15 (48.39)	6 (60.00)	
No	16 (51.61)	4 (40.00)	
Rectorragia tras la biopsia			0.5561†
Si	4 (12.90)	0 (0.00)	
No	27 (87.10)	10 (100.00)	

†Test de Fisher. RAO: retención aguda de orina.

4.10.6. Resultados de cultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática.

No hemos encontrado relación estadística entre el resultado de los urocultivos recogidos antes y después de la biopsia y la gravedad de las *complicaciones infecciosas* secundarias a la misma (*Tabla 32*).

***Tabla 32**. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos antes y después de la biopsia y la gravedad de las complicaciones infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	Leve N (%)	**Grave N (%)**	**p**
Total	**31 (75.61)**	**10 (24.39)**	
Urocultivo pre biopsia			1.0000†
Positivo	1 (3.22)	0 (0.00)	
Negativo	30 (96.77)	10 (100.00)	
Urocultivo post biopsia			1.0000†
Positivo	6 (19.35)	0 (0.00)	
Negativo	25 (80.65)	10 (100.00)	

†Test de Fisher.

4.10.7. Resultado anatomopatológico de la biopsia prostática.

No hemos encontrado relación estadística entre el resultado anatomopatológico y la gravedad de las *complicaciones infecciosas* secundarias a la biopsia de próstata (*Tabla 33*).

Tabla 33. *Relación entre los aspectos técnicos relacionados con la biopsia y la gravedad de las complicaciones infecciosas.*

	Complicación infecciosa		
	Leve N (%)	Grave N (%)	p
Total	**31 (75.61)**	**10 (24.39)**	
Resultado biopsia			0.1524†
Positiva	16 (51.61)	8 (80.00)	
Negativa	15 (48.39)	2 (20.00)	
ISUP			0.3481
Grupo 1	8 (50.00ᵀ)	5 (62.50ᵀ)	
Grupo 2	6 (37.50ᵀ)	1 (12.50ᵀ)	
Grupo 3	0 (0.00ᵀ)	0 (0.00ᵀ)	
Grupo 4	1 (6.25ᵀ)	2 (25.00ᵀ)	
Grupo 5	1 (6.24ᵀ)	0 (0.00ᵀ)	

†Test de Fisher. ᵀSe hace referencia a la población total pacientes con tumor.
ISUP: International Society of Urological Pathology.

4.11. Análisis univariante de posibles factores de riesgo de desarrollar una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal.

Para concluir con el estudio de los potenciales factores de riesgo de sufrir una *complicación infecciosa* tras la realización de una biopsia prostática transrectal, hemos llevado a cabo el análisis univariante de los posibles factores de riesgo, utilizando modelos univariables de regresión logística. No hemos obtenido resultados concluyentes debido a que el tamaño muestral en cada una de las variables estudiadas no es suficiente para obtener resultados robustos en este tipo de análisis (*Tabla 34*).

***Tabla 34**. Análisis univariable de la complicación infecciosa (sí o no), utilizando modelos univariables de regresión logística.*

	OR (CI 95%)	**p**
Factores demográficos		
Edad		
< 65 años	Ref.	Ref.
65-75 años	0.785 (0.402-1.531)	0.4773
> 75 años	0.326 (0.100-1.064)	0.0632
Residencias (No)	-	-
Antecedentes de salud		
Fumador		
No	Ref.	Ref.
Sí	0.662 (0.261-1.680)	0.3858
Ex fumador	0.664 (0.331-1.333)	0.2494
IMC		
< 25	Ref.	Ref.
25-30	1.460 (0.680-3.132)	0.3317
> 30	1.349 (0.521-3.497)	0.5377
DM (Sí)	1.637 (0.773-3.465)	0.1976
EPOC (Sí)	1.399 (0.486-4.026)	0.5332
Inmunosuprimido (Sí)	4.174 (1.091-15.971)	0.0369
ATB (Sí)	2.924 (1.410-6.060)	0.0039
Hosp. 6 meses previos a la biopsia (Sí)	0.967 (0.400-2.341)	0.9412
Antecedentes urológicos		
ITU (Sí)	1.689 (0.718-3.970)	0.2295
JJ (Sí)	3.248 (0.418-25.226)	0.2600
STUI (Sí)	0.913 (0.478-1.744)	0.7829
5ARI (Sí)	0.975 (0.346-2.751)	0.9617
PSA*	0.998 (0.974-1.023)	0.9019
Ant. biopsia prostática previa (Sí)	1.370 (0.689-2.726)	0.3694
Ant. ITU en biopsia previa (Sí)	5.552 (1.013-30.441)	0.0483
Volumen prostático		
< 30cc	Ref.	Ref.
30-50cc	1.044 (0.470-2.319)	0.9159
51-80cc	0.732 (0.297-1.808)	0.4993
> 80cc	1.091 (0.369-3.226)	0.8753
Aspectos relacionados con la biopsia		
Número de cilindros de biopsia		
< 12	Ref.	Ref.
12 - 15	1.078 (0.274-4.249)	0.9145
> 16	1.150 (0.250-5.289)	0.8572
Médico que realiza la biopsia (Esporádico)	1.246 (0.611-2.539)	0.5458
Rectorragia inmediata tras biopsia (Sí)	1.098 (0.341-3.542)	0.8754
Uretrorragia durante la biopsia (Sí)	2.236 (0.326-15.336)	0.4127

DM: Diabetes mellitus. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia. Hosp.: hospitalización. ITU: infección del tracto urinario. JJ: portador del dispositivo urinario. STUI: síntomas del tracto urinario inferior. 5ARI: Inhibidores de la 5-alfa-reductasa. PSA: antígeno prostático específico. Ant.: antecedente

5. ANÁLISIS DE LAS *COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS.*

5.1. STUI y resultados de los cuestionarios IPSS y su relación con las *complicaciones no infecciosas* tras la biopsia de próstata.

Hemos analizado si en el grupo de pacientes que presentaron algún tipo de *complicación no infecciosa* tras la biopsia se observan cambios significativos en la respuesta al cuestionario IPSS. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de los STUI medida por el cuestionario IPSS en el subgrupo de pacientes que presentaron algún tipo de *complicación no infecciosa* tras la biopsia prostática frente a los que no la presentaron (*Tabla 35).*

Dentro del grupo de pacientes que presentaban STUI antes de la realización de la biopsia, no se ha observado un cambio significativo en la intensidad de los STUI posterior a la realización de la biopsia de próstata transrectal.

Tabla 35*. Diferencia puntuación de IPSS previo a la biopsia y posterior a la biopsia y su relación con las complicaciones no infecciosas tras la biopsia.*

	Cambio IPSS			
	Igual N (%)	**Sube N (%)**	**Baja N (%)**	**p**
Total	**85 (50.90)**	**38 (22.75)**	**44 (26.35)**	
Complicación no infecciosa				0.1313
Si	52 (61.18)	30 (78.95)	27 (61.36)	
No	33 (38.82)	8 (21.05)	17 (38.64)	
STUI				0.4786
Si	51 (60.00)	23 (60.53)	31 (70.45)	
No	34 (40.00)	15 (39.47)	13 (29.55)	

IPSS: Escala Internacional de Síntomas Prostáticos. STUI: síntomas del tracto urinario inferior.

5.2. Relación entre complicaciones intraoperatorias y *complicaciones no infecciosas* posteriores a la biopsia prostática.

Hemos analizado la relación entre la aparición de complicaciones intraoperatorias durante la biopsia de próstata transrectal y el desarrollo de *complicaciones no infecciosas* tras la misma, sin haber encontrado relaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas (*Tabla 36*).

Tabla 36: *relación entre las complicaciones durante la biopsia y las complicaciones no infecciosas tras la biopsia.*

	RAO		p	Hematuria		p
	No N (%)	Sí N (%)		No N (%)	Sí N (%)	
Complic. intraoperatoria	**431 (98.40)**	**7 (1.60)**		**340 (77.63)**	**98 (22.37)**	
Rectorragia			1.0000†			0.1162
Si	33 (7.66)	0 (0.00)		22 (6.47)	11 (11.22)	
No	398 (92.34)	7 (100.00)		318 (93.53)	87 (88.78)	
Uretrorragia			1.0000†			0.0474†
Si	7 (1.62)	0 (0.00)		3 (0.88)	4 (4.08)	
No	424 (98.38)	7 (100.00)		337 (99.12)	94 (95.92)	

	Hemospermia		p	Disuria		p
	No N (%)	Sí N (%)		No N (%)	Sí N (%)	
Complic. intraoperatoria	**366 (83.56)**	**72 (16.44)**		**397 (90.64)**	**41 (9.36)**	
Rectorragia			0.2084			0.5345†
Si	25 (6.83)	8 (11.11)		29 (7.30)	4 (9.76)	
No	341 (93.17)	64 (88.89)		368 (92.70)	37 (90.24)	
Uretrorragia			1.0000†			0.4999†
Si	6 (1.64)	1 (1.39)		6 (1.51)	1 (2.44)	
No	360 (98.36)	71 (98.61)		391 (98.49)	40 (97.56)	

	Rectorragia		p
	No N (%)	Sí N (%)	
Complic. intraoperatoria	**402 (91.99)**	**35 (8.01)**	
Rectorragia			0.0251
Si	27 (6.72)	6 (17.14)	
No	375 (93.28)	29 (82.86)	
Uretrorragia			1.0000†
Si	7 (1.74)	0 (0.00)	
No	395 (98.26)	35 (100.00)	

†Test de Fisher. RAO: retención aguda de orina; Complic.: complicación.

6. ANÁLISIS DE LAS DIFICULTADES TÉCNICAS DURANTE LA PROSTATECTOMÍA RADICAL.

Entre los objetivos secundarios de nuestro estudio se encuentra el estudio de la posible relación entre el antecedente de *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata y las dificultades técnicas durante la prostatectomía radical. Para ello hemos relacionado las variables consideradas dificultades técnicas durante la prostatectomía radical con el antecedente de *complicación infecciosa* tras la biopsia, sin encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre las variables estudiadas (*Tabla 37*).

Tabla 37: *relación entre las complicaciones infecciosas y las dificultades técnicas durante la prostatectomía radical.*

		Dificultades técnicas		
	Total PR N (%)	**No N (%)**	**Si N (%)**	**p**
	91	**57 (62.64)**	**34 (37.36)**	
Complicación infecciosa				0.7408
Si	12 (13.19)	7 (12.28)	5 (14.71)	
No	79 (86.81)	50 (87.72)	29 (85.29)	

PR: prostatectomía radical.

Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las características anatomopatológicas del tumor (medido por el grado tumoral, ISUP) y las dificultades técnicas durante la prostatectomía radical (*Tabla 38*).

Tabla 38: *relación entre las características anatomopatológicas y las dificultades técnicas durante la PR.*

		Dificultades técnicas		
	Total PR N (%)	**No N (%)**	**Si N (%)**	**p**
	91	**57 (62.64)**	**34 (37.36)**	
ISUP				0.7042
Grupo 1	38 (42.22)	23 (41.07)	15 (44.12)	
Grupo 2	27 (30.00)	19 (33.93)	8 (23.53)	
Grupo 3	9 (10.00)	4 (7.14)	5 (14.71)	
Grupo 4	14 (15.56)	9 (16.07)	5 (14.71)	
Grupo 5	2 (2.22)	1 (1.79)	1 (2.94)	

PR: prostatectomía radical. ISUP: International Society of Urological Pathology.

7. ANÁLISIS DE LOS CULTIVOS RECOGIDOS DURANTE EL ESTUDIO.

Otro de los objetivos secundarios de nuestro proyecto incluye el estudio de la flora bacteriana de los pacientes atendidos en nuestro hospital. Para ello, hemos analizado el resultado de los urocultivos y hemocultivos recogidos durante el estudio.

7.1. Análisis de los resultados de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia prostática.

En la muestra FOSFO, hemos estudiado la relación del resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia transrectal de próstata con las variables demográficas, antecedentes de salud, antecedentes urológicos, las *complicaciones* derivadas de la biopsia prostática y las dificultades técnicas de la prostatectomía radical.

7.1.1. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con los datos demográficos.

El número de urocultivos positivos previos a la biopsia fue mayor en el grupo de pacientes mayores de 65 años, sin que se demuestren diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de edad (*Tabla 39*).

***Tabla 39**: relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia y los datos demográficos.*

	Urocultivo previo		
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	p
Edad			0.0637
< 65 años	83 (36.89)	1 (9.09)	
65-75 años	109 (48.44)	6 (54.55)	
> 75 años	33 (14.67)	4 (36.36)	
Institucionalizado			-
No	225 (100.00)	11 (100.00)	
Si	0 (00.00)	0 (00.00)	

7.1.2. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con los antecedentes médicos.

Entre las variables relacionadas con los antecedentes de salud, hemos encontrado un incremento significativo de urocultivos positivos previos a la biopsia en pacientes con EPOC (*Tabla 40*).

***Tabla 40**: relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia y los antecedentes médicos.*

	Urocultivo previo		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**
Fumador			0.8192
No	81 (36.00)	3 (27.27)	
Sí	41 (18.22)	2 (18.18)	
Ex fumador	103 (45.78)	6 (54.55)	
IMC			0.1075
< 25	47 (20.89)	1 (9.09)	
25-30	134 (59.56)	5 (45.45)	
> 30	44 (19.56)	5 (45.45)	
DM			0.3856†
Si	34 (15.11)	3 (27.27)	
No	191 (84.89)	8 (72.73)	
EPOC			**0.0419†**
Si	15 (6.67)	3 (27.27)	
No	210 (93.33)	8 (72.73)	
Inmunosuprimido			1.0000†
Si	7 (3.11)	0 (0.00)	
No	218 (96.89)	11 (100.00)	
ATB			0.5460†
Si	15 (6.67)	1 (9.09)	
No	210 (93.33)	10 (90.91)	
Hosp. 6 meses previos			0.1190†
Si	39 (17.33)	4 (36.36)	
No	186 (82.67)	7 (63.64)	

†Test de Fisher. DM: Diabetes mellitus. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia. Hosp.: hospitalización.

7.1.3. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con los antecedentes urológicos.

Entre los pacientes con antecedente de biopsia prostática previa hemos observado un incremento significativo de los urocultivos previos a la biopsia positivos (*Tabla 41*).

***Tabla 41**: relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia y los antecedentes urológicos.*

	Urocultivo previo		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**
ITU			0.1180†
Si	24 (10.67)	3 (27.27)	
No	201 (89.33)	8 (72.73)	
JJ			0.0912†
Si	1 (0.44)	1 (9.09)	
No	224 (99.56)	10 (90.91)	
STUI			1.0000†
Si	135 (60.00)	7 (63.64)	
No	90 (40.00)	4 (36.36)	
5ARI			0.1740†
Si	16 (7.11)	2 (18.18)	
No	209 (92.89)	9 (81.82)	
PSA*	11.38 (13.46)	14.53 (17.36)	0.5346
Ant. biopsia prostática previa			**0.0375†**
Si	65 (28.89)	7 (63.64)	
No	160 (71.11)	4 (36.36)	
Ant. ITU en biopsia previa			1.0000†
Si	5 (2.22)	0 (0.00)	
No	220 (97.78)	11 (100.00)	
Volumen prostático			0.8971
< 30cc	57 (25.33)	2 (18.18)	
30-50cc	85 (37.78)	4 (36.36)	
51-80cc	60 (26.67)	4 (36.36)	
> 80cc	23 (10.22)	1 (9.09)	

†Test de Fisher. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia. ITU: infección del tracto urinario. JJ: portador del dispositivo urinario. STUI: síntomas del tracto urinario inferior. 5ARI: Inhibidores de la 5-alfa-reductasa. PSA: antígeno prostático específico. Ant.: antecedente.

7.1.4. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con las complicaciones derivadas de la biopsia prostática.

Al analizar la relación del resultado del urocultivo previo a la biopsia con la aparición de *complicaciones* derivadas de la biopsia de próstata transrectal, no hemos encontrado asociación estadística (*Tabla 42*).

Cuando analizamos específicamente los urocultivos de los pacientes que desarrollan una *complicación infecciosa*, 1 paciente de este grupo presentó uroculitvo

positivo previo a la biopsia y 20 pacientes urocultivo negativo (1 paciente de los que sufrió una *complicación infecciosa* no entregó la muestra de urocultivo previo a la biopsia). El paciente con urocultivo positivo pertenecía al grupo de individuos mayores de 75 años, no era fumador, tenía un índice de masa corporal mayor de 30 y presentaba el antecedente de biopsia prostática previa en la que no sufrió ninguna *complicación infecciosa*. El valor de PSA previo a la biopsia era de 16.24 ng/mL y su volumen prostático era mayor de 80cc. La *complicación infecciosa* que sufrió cumplía características de levedad y no asoció ninguna otra *complicación no infecciosa*.

Ninguno de los pacientes que presentó una *complicación infecciosa grave* tenía un resultado positivo en el urocultivo previo a la biopsia.

Tabla 42: *relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia y las complicaciones derivadas de la biopsia prostática.*

	Urocultivo previo		
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	p
Complicación infecciosa post biopsia			1.0000†
Si	20 (8.89)	1 (9.09)	
No	205 (91.11)	10 (90.91)	
Complicación infecciosa grave			1.0000†
Si	2 (10.00ᵀ)	0 (0.00ᵀ)	
No	223 (99.11)	11 (100.00)	
Complicaciones no infecciosas			0.4553
Si	128 (56.89)	5 (45.45)	
No	97 (43.11)	6 (54.55)	
RAO			1.0000†
Si	2 (0.89)	0 (0.00)	
No	223 (99.11)	11 (100.00)	
Hematuria			0.3404†
Si	78 (34.82)	2 (18.18)	
No	147 (65.33)	9 (81.82)	
Hemospermia			1.0000†
Si	63 (28.00)	3 (27.27)	
No	162 (72.00)	8 (72.73)	
Disuria			1.0000†
Si	24 (10.67)	1 (9.09)	
No	201 (89.33)	10 (90.91)	
Rectorragia			0.6500†
Si	30 (13.33)	2 (18.18)	
No	195 (86.66)	9 (81.82)	

†Test de Fisher. ᵀSe hace referencia al total de pacientes con *complicación infecciosa*. RAO: retención aguda de orina

7.1.5. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata con las dificultades técnicas de la prostatectomía radical.

Tampoco hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre el resultado del urocultivo previo a la biopsia y la presencia de dificultades técnicas durante la prostatectomía radical (*Tabla 43*).

***Tabla 43**: relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia y las dificultades técnicas durante la prostatectomía radical.*

	Urocultivo previo		
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	p
Dificultades técnicas durante la PR			0.4286†
Si	23 (40.68⊥)	1 (100.00⊥)	
No	35 (59.32⊥)	0 (00.00⊥)	

†Test de Fisher. ⊥Se hace referencia al total de pacientes con actitud médica tras la biopsia PR laparoscópica y PR robótica. PR: prostatectomía radical.

7.2. Análisis de los resultados de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia prostática.

En la muestra FOSFO, hemos estudiado la relación del resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia transrectal de próstata con las variables demográficas, antecedentes de salud, antecedentes urológicos, las *complicaciones* derivadas de la biopsia prostática y las dificultades técnicas de la prostatectomía radical.

7.2.1. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los datos demográficos.

No hemos encontrado asociación estadística entre las variables demográficas y el resultado del urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia de próstata transrectal (*Tabla 44*).

Tabla 44: *relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia y los datos demográficos.*

	Urocultivo posterior		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**
Edad			0.4291
< 65 años	76 (36.02)	9 (34.62)	
65-75 años	100 (47.39)	15 (57.69)	
> 75 años	35 (16.59)	2 (7.69)	
Institucionalizado			
Si	0 (00.00)	0 (00.00)	-
No	211 (100.00)	26 (100.00)	

7.2.2. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los antecedentes médicos.

Encontramos incrementos estadísticamente significativos de urocultivos positivos posteriores a la biopsia en los pacientes diabéticos (*Tabla 45*).

Tabla 45*: relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia y los antecedentes de salud.*

	Urocultivo posterior		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**
Fumador			0.6107
No	76 (36.02)	7 (26.92)	
Sí	41 (19.43)	5 (19.23)	
Ex fumador	94 (44.55)	14 (53.85)	
IMC			0.7070
< 25	41 (19.43)	4 (15.38)	
25-30	127 (60.19)	15 (57.69)	
> 30	43 (20.38)	7 (26.92)	
DM			**0.0010**
Si	28 (13.27)	10 (38.46)	
No	183 (86.73)	16 (61.54)	
EPOC			0.7022†
Si	16 (7.58)	1 (3.85)	
No	195 (92.42)	25 (96.15)	
Inmunosuprimido			1.0000†
Si	7 (3.32)	0 (0.00)	
No	204 (96.68)	26 (100.00)	
ATB			1.0000†
Si	15 (7.11)	1 (3.85)	
No	196 (92.89)	25 (96.15)	
Hosp. 6 meses previos			0.9263
Si	39 (18.48)	5 (19.23)	
No	172 (81.52)	21 (80.77)	

†Test de Fisher. DM: Diabetes mellitus. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia. Hosp.: hospitalización

7.2.3. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los antecedentes urológicos.

Encontramos relación estadísticamente significativa entre el resultado del urocultivo posterior a la biopsia en aquellos pacientes que tomaban inhibidores de la 5α-reductasa (5ARI) para el tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior (*Tabla 46*).

***Tabla 46**: relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia y los antecedentes urológicos.*

	Urocultivo posterior		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**
ITU			0.3298†
Si	27 (12.80)	1 (3.85)	
No	184 (87.20)	25 (96.15)	
JJ			0.2078†
Si	1 (0.47)	1 (3.85)	
No	210 (99.53)	25 (96.15)	
STUI			0.0522
Si	131 (62.09)	11 (42.31)	
No	80 (37.91)	15 (57.69)	
5ARI			**0.0186**
Si	13 (6.16)	5 (19.23)	
No	198 (93.84)	21 (80.77)	
PSA*	11.89 (14.31)	9.71 (4.84)	0.9288
Ant. biopsia prostática previa			0.3986
Si	64 (30.33)	10 (38.46)	
No	147 (69.67)	16 (61.54)	
Ant. ITU en biopsia previa			1.0000†
Si	5 (2.37)	0 (0.00)	
No	206 (97.63)	26 (100.00)	
Volumen prostático			0.5979
< 30cc	54 (25.59)	4 (15.38)	
30-50cc	79 (37.44)	10 (38.46)	
51-80cc	58 (27.49)	8 (30.77)	
> 80cc	20 (9.48)	4 (15.38)	

†Test de Fisher. ATB: toma antibióticos los 3 meses previos a la biopsia. ITU: infección del tracto urinario. JJ: portador del dispositivo urinario. STUI: síntomas del tracto urinario inferior. 5ARI: Inhibidores de la 5-alfa-reductasa. PSA: antígeno prostático específico. Ant.: antecedente.

7.2.4. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con los aspectos técnicos de la biopsia.

No hemos encontrado asociación estadística entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia y los diferentes aspectos técnicos relacionados con la biopsia de próstata transrectal (*Tabla 47*).

Tabla 47: *relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia y los aspectos técnicos de la biopsia.*

	Urocultivo posterior		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**
Número de cilindros de biopsia			0.8647
< 12	20 (9.48)	2 (7.69)	
12 - 15	159 (75.36)	19 (73.08)	
16 - 20	30 (14.22)	5 (19.23)	
> 20	2 (0.95)	0 (0.00)	
Médico que realiza la biopsia			0.4678
Esporádico	97 (45.97)	10 (38.46)	
Habitual	114 (54.03)	16 (61.54)	
Heces en tacto rectal			0.5705
No	129 (63.24)	19 (73.07)	
Sí	73 (35.78)	7 (26.93)	
Transperineal	2 (0.98)	0 (0.00)	
Rectorragia			0.7082
No	185 (87.68)	24 (92.31)	
Si, no requiere taponamiento	8 (3.79)	1 (3.85)	
Si, requiere taponamiento	18 (8.53)	1 (3.85)	
Uretrorragia			1.0000†
Si	5 (2.37)	0 (0.00)	
No	206 (97.63)	26 (100.00)	

†Test de Fisher.

7.2.5. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con las complicaciones derivadas de la biopsia prostática.

En el grupo de pacientes que sufrió una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal encontramos una tasa de urocultivos positivos posteriores a la biopsia significativamente mayor que en el grupo que no sufrió una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata transrectal (*Tabla 48).*

Describimos a continuación las características de los 7 pacientes que sufrieron una *complicación infecciosa* posterior a la biopsia de próstata transrectal y tuvieron resultado positivo en el urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia:

-Edad: 1 paciente (14.29%) tenía menos de 65 años, 5 pacientes (71.43%) entre 65 y 75 años y 1 paciente (14.29%) tenía más de 75 años.

- Fumador: 1 paciente (14.29%) era fumador activo y 3 pacientes eran exfumadores (42.86%).

-IMC: Ninguno de los pacientes tenía un IMC considerado normal, presentando 3 pacientes (42.86%) sobrepeso y 4 pacientes (57.14%) obesidad. La diferencia de IMC en el grupo de pacientes que tenía urocultivo positivo tras la biopsia de próstata y sufrió una complicación infecciosa se acerca a la significancia estadística (p 0.0645).

- Diabetes: 3 pacientes eran diabéticos.

- Hospitalización los 6 meses previos a la biopsia: 1 paciente había estado hospitalizado durante los 6 meses previos a la biopsia de próstata.

- Urocultivo previo a la biopsia prostática: 1 de los pacientes de este grupo tenía el urocultivo previo a la biopsia positivo.

- STUI: 3 pacientes presentaban STUI.

-Biopsia de próstata previa: 2 de ellos se habían sometido a una biopsia de próstata previa, sin que ninguno de ellos sufriese una complicación infecciosa posterior.

- Media de PSA: 8 ng/mL.

- Volumen prostático: < 30cc en 1 paciente, entre 30-50cc en 4 pacientes y > 80cc en 2 pacientes.

- Número de cilindros realizados durante la biopsia: entre 12 y 15 en el 71.43% de los pacientes.

- Heces en el tacto rectal en 2 pacientes.

- Rectorragia: 1 paciente sufrió rectorragia moderada durante la biopsia.

- Ninguno de los pacientes con urocultivo positivo 1 semana después de la biopsia sufrió una *complicación infecciosa* de características graves.

- *Complicación no infecciosa*: 5 pacientes sufrieron algún otro tipo de complicación no infecciosa tras la biopsia de próstata: 3 pacientes presentaron hematuria, 1 paciente hemospermia, 1 paciente rectorragia y 5 pacientes disuria. La presencia de disuria en este grupo de pacientes presenta una relación estadísticamente significativa con el resultado positivo del urocultivo posterior a la biopsia de próstata *(Tabla 48)*.

Los 2 pacientes que sufrieron una *complicación infecciosa grave* tras la biopsia de próstata presentaban urocultivo negativo 1 semana después de la misma.

Tabla 48: *relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia y las complicaciones derivadas de la biopsia.*

	Urocultivo posterior		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**
***Complicación infecciosa* post biopsia**			**0.0010**
Si	15 (7.11)	7 (26.92)	
No	196 (92.89)	19 (73.08)	
Complicación infecciosa grave			1.0000†
Si	2 (13.33ᵀ)	0 (0.00ᵀ)	
No	209 (99.05)	26 (100.00)	
Complicaciones no infecciosas			0.7690
Si	120 (56.87)	14 (53.85)	
No	91 (43.13)	12 (46.15)	
RAO			0.2966†
Si	2 (0.95)	1 (3.85)	
No	209 (99.05)	25 (96.15)	
Hematuria			0.7566
Si	71 (33.65)	8 (30.77)	
No	140 (66.35)	18 (69.23)	
Hemospermia			0.2722
Si	62 (29.38)	5 (19.23)	
No	205 (97.16)	21 (80.77)	
Disuria			**0.0041**
Si	18 (8.53)	7 (26.92)	
No	193 (91.47)	19 (73.08)	
Rectorragia			0.5441†
Si	29 (13.74)	2 (7.69)	
No	182 (86.26)	24 (92.31)	

†Test de Fisher. ᵀSe hace referencia al total de pacientes con *complicación infecciosa*. RAO: retención aguda de orina.

7.2.6. Relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata con las dificultades técnicas de la prostatectomía radical.

Entre los pacientes con urocultivo posterior a la biopsia positivo no encontramos un incremento estadísticamente significativo de las dificultades técnicas durante la prostatectomía radical (*Tabla 49*).

***Tabla 49**: relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia y las dificultades técnicas durante la prostatectomía radical.*

	Urocultivo posterior		
	Negativo N (%)	Positivo N (%)	p
Dificultades técnicas durante la PR			0.6872†
Si	21 (42.00⊥)	4 (57.14⊥)	

†Test de Fisher. ⊥Se hace referencia al total de pacientes con actitud médica tras la biopsia PR laparoscópica y PR robótica. PR: prostatectomía radical.

7.3. Relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes de la biopsia prostática y 1 semana después de la misma.

El resultado positivo del urocultivo previo a la biopsia de próstata presenta una relación estadísticamente significativa con el resultado positivo del urocultivo posterior a la biopsia (*Tabla 50*).

***Tabla 50:** relación entre el resultado del urocultivo recogido 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia de próstata.*

		Urocultivo posterior		
	Total N (%)	Negativo N (%)	Positivo N (%)	p
Urocultivo pre biopsia positivo	11 (4.85)	5 (2.46⊥)	6 (25.00⊥)	0.0002†

†Test de Fisher. ⊥Se hace referencia al total de pacientes con urocultivo previo a la biopsia positivo.

7.4. Relación entre la presencia de STUI y el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes y después de la biopsia prostática.

Hemos querido estudiar con más detenimiento a los pacientes de la muestra FOSFO que presentaban síntomas del tracto urinario inferior (STUI) antes de la biopsia

de próstata y su relación con el resultado de los urocultivos de orina recogidos antes y después de la biopsia.

De los 154 pacientes de la muestra FOSFO que presentaban STUI antes de la biopsia 142 entregaron el urocultivo 1 semana antes de la biopsia y 142 después de la biopsia.

Como podemos observar en la *Tabla 51*, el resultado del urocultivo previo a la biopsia no tiene relación estadísticamente significativa con la presencia de STUI. Sin embargo, la tasa de urocultivos positivos posteriores a la biopsia es significativamente mayor en aquellos pacientes con STUI grave y cercano a la significancia estadística en aquellos que presentan STUI.

Tabla 51*: relación entre el resultado de los urocultivos recogidos 1 semana antes y después de la biopsia y la presencia de STUI.*

	Urocultivo previo			**Urocultivo posterior**		
	Negativo N (%)	**Positivo N (%)**	**p**	**Negativo N (%)**	**Positivo N (%)**	**p**
Total urocultivos	**225**	**11**		**211**	**26**	
Total STUI	135 (60.00)	7 (63.64)	1.0000†	131 (62.09)	11 (42.31)	**0.0522**
STUI grave	15 (6.67)	2 (18.18)	0.1829†	12 (5.69)	5 (19.23)	**0.0116**

†Test de Fisher. STUI: síntomas del tracto urinario inferior.

Entre los pacientes con STUI que presentaron una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata, ninguno tenía urocultivo positivo antes de la misma. Sin embargo, 3 de los 15 pacientes con STUI que presentaron una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata tenían el urocultivo posterior a la biopsia positivo.

Ninguno de los pacientes con STUI que desarrollo una *complicación infecciosa grave* tras la biopsia de próstata tenía urocultivo positivo antes o después de la biopsia.

8. ANÁLISIS DE LOS MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS EN LOS CULTIVOS RECOGIDOS DURANTE EL ESTUDIO.

A continuación, analizamos los antibiogramas de los cultivos recogidos durante el estudio.

8.1. Urocultivos recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata (muestra FOSFO).

En los urocultivos positivos previos a la biopsia prostática se identificó un *enterococcus faecalis* y una *escherichia coli* resistentes al ciprofloxacino. El resto de los microorganismos aislados (*klebsiella pneumoniae*, *pseudomona aeruginosa*, *enterococcus faecalis*, *proteus mirabilis*, *staphylococcus saprophyticus*, *escherichia coli*, *klebsiella oxytoca*) fueron sensibles al ciprofloxacino. En cuanto a la sensibilidad a la fosfomicina, las 2 *pseudomona aeruginosa* que se aislaron fueron resistentes a la fosfomicina, así como uno de los *proteus mirabilis* aislados.

8.2. Urocultivos recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata (muestra FOSFO).

En los urocultivos positivos recogidos 1 semana después de la biopsia se han aislado los siguientes microorganismos: *klebsiella pneumoniae* resistente a la fosfomicina (que en el urocultivo previo a la biopsia era sensible a la fosfomicina), *pseudomona aeruginosa* resistente a la fosfomicina, 2 *proteus mirabilis* resistentes a la fosfomicina y 1 *proteus mirabilis* pansensible, 1 *escherichia coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE) sensible a fosfomicina y resistente a ciprofloxacino, 9 *escherichia coli* pansensible, 2 *escherichia coli* BLEE resistente a fosfomicina y ciprofloxacino, 5 *klebsiella oxytoca* pansensible, 1 *klebsiella aerogenes* resistente a la fosfomicina, 2 *enterobacter* spp resistente a fosfomicina y 1 *klebsiella aerogenes* sensible a fosfomicina y ciprofloxacino.

8.3. Relación entre los microorganismos aislados en los urocultivos previos a la biopsia y posterior a la misma.

Como podemos observar en la *Tabla 52*, 7 de los 11 urocultivos positivos previos a la biopsia prostática persistieron positivos tras la biopsia a pesar de la profilaxis antibiótica con fosfomicina. En todos los casos se identificó el mismo germen con idéntico perfil de sensibilidad antibiótica en el urocultivo previo y posterior a la biopsia salvo en 1 caso, en el que se detectó un microorganismo (*klebsiella pneumoniae*) que había desarrollado resistencia a la fosfomicina en el urocultivo posterior a la biopsia. El paciente con urocultivo positivo previo a la biopsia y desarrollo de resistencia a la fosfomicina en el microorganismo detectado en el urocultivo posterior a la misma sufrió una *complicación infecciosa leve* tras la biopsia.

Los microorganismos que se aislaron en los urocultivos previos a la biopsia y que no crecieron en los urocultivos recogidos tras la biopsia de próstata fueron: *enterococcus faecalis*, *staphylococcus saprophyticus* y *proteus mirabilis,* todos ellos sensibles a fosfomicina.

***Tabla 52**: Relación de los antibiogramas de los urocultivos positivos recogidos 1 semana antes con los recogidos 1 semana después de la biopsia de próstata. Se describe el desarrollo de complicación infecciosa tras la biopsia.*

UC pre	Sensible	Resistente	UC post	Sensible	Resistente	ComI
K. pneumoniae 50.00UFC/mL ---------- *E. faecalis* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro. ---------- Fosfo.	Ampicilina ---------- Cipro.	*K. pneumoniae* > 100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	Si
P. aeruginosa >100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	*P. aeruginosa* > 100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	No
E. faecalis >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No
P. mirabilis 50.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	*P. mirabilis* 80.000 UFC/mL ---------- *E. coli* 50.000 UFC/mL	Cipro. ---------- Fosfo. Cipro.	Fosfo.	No
S. saprophyticus 80.000 UFC/mL	Fosfo. Ciprof.		Negativo			No
P. mirabilis 30.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		*P. mirabilis* 20.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo.	BLEE Cipro.	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	BLEE. Cipro.	No
P. aeruginosa > 100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	Negativo			No
K. oxytoca >100.000 UFC/mL	Cipro.	Ampicilina	*K. oxytoca* 50.000 UFC/mL	Cipro.	Ampicilin a	No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		No
P. mirabillis 50.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No

UC pre: urocultivo 1 semana previo a la biopsia; UC post: urocultivo 1 semana posterior a la biopsia. ComI: complicación infecciosa. Fosfo.: fosfomicina. Cipro.: ciprofloxacino. *K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae. E. faecalis: Enterococcus faecalis. P. aeruginosa: Pseudomona aeruginosa. P. mirabilis: Proteus mirabilis. S. saprophyticus: Staphylococcus saprophyticus. E. coli: Escherichia coli. K. oxytoca: Klebsiella oxytoca.* BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.

En el Anexo 5 recogemos los antibiogramas completos de los urocultivos de la *Tabla 52*.

Como resumimos en la siguiente tabla (*Tabla 53*), de los 26 pacientes con urocultivo positivo posterior a la biopsia, 7 pacientes presentaban urocultivo positivo previo a la biopsia. Del total de 26 pacientes con urocultivo positivo posterior a la biopsia, 7 pacientes sufrieron una complicación infecciosa tras la biopsia prostática transrectal, infecciones todas de características leves.

***Tabla 53**: Relación de los antibiogramas de los urocultivos positivos recogidos 1 semana después con los recogidos 1 semana antes de la biopsia de próstata. Se describe el desarrollo de complicación infecciosa tras la biopsia.*

UC post	Sensible	Resistente	UC pre	Sensible	Resistente	ComI
K. pneumoniae >100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	*K. pneumoniae* 5.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Si
K. oxytoca >100.000 UFC/mL	Cipro.		Negativo			No
P. aeruginosa > 100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	*P. aeruginosa* > 100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	No
P. mirabilis 40.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	Negativo			Si
E. coli 10.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No
K. aerogenes 60.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	No entregado			No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No
P. mirabilis 80.000 UFC/mL ---------- *E. coli* 50.000 UFC/mL	Cipro. ---------- Fosfo. Cipro.	Fosfo. ----------	*P. mirabilis* 50.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	No
P. mirabilis 20.000 UFC/mL	Cipro.		*P. mirabilis* 30.000 UFC/ml	Cipro.		No
K. oxytoca 50.000 UFC/mL	Cipro.		Negativo			No
K. oxytoca 30.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No
Enterobacter spp >100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	Negativo			No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			Si
Enterobacter spp 20.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.	Negativo			No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			Si
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo.	BLEE Cipro.	*E. coli* >100.000 UFC/ml	Fosfo.	BLEE Cipro.	No
E. coli 60.000 UFC/mL		BLEE Fosfo. Cipro.	Negativo			No
K. oxytoca 10.000 UFC/mL	Cipro.		Negativo			No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		No entregado			Si
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	Negativo			Si
K. oxytoca 50.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		*K. oxytoca* 100.000 UFC/ml	Fosfo. Cipro.		No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		*E. coli* >100.000 UFC/ml	Fosfo. Cipro.		No
E. coli >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No
E. coli 60.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No
K. aerogenes 40.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.		Negativo			No

UC pre: urocultivo 1 semana previo a la biopsia; UC post: urocultivo 1 semana posterior a la biopsia. ComI: complicación infecciosa. Fosfo.: fosfomicina. Cipro.: ciprofloxacino. *K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae. E. faecalis: Enterococcus faecalis. P. aeruginosa: Pseudomona aeruginosa. P. mirabilis: Proteus mirabilis. S. saprophyticus: Staphylococcus saprophyticus. E. coli: Escherichia coli. K. oxytoca: Klebsiella oxytoca. K. aerogenes: Klebsiella aerogenes.* BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.

En el Anexo 6 recogemos los antibiogramas completos de los urocultivos descritos en la *Tabla 53*.

8.4. Análisis de los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa*.

Estudiamos, a continuación, el resultado de los cultivos recogidos cuando el paciente consulta por síntomas compatibles con una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata. En este análisis hemos excluido los urocultivos que los pacientes entregaron 1 semana después de la biopsia en la muestra FOSFO, aunque los síntomas sugestivos de *complicación infecciosa* hubiesen aparecido durante la primera semana tras la biopsia prostática.

En toda la muestra recogida se registraron 41 casos (9.34%) de *complicación infecciosa* después de la biopsia de próstata transrectal, 19 pacientes en la muestra CIPRO (10.22%) y 22 pacientes en la muestra FOSFO (8.7%).

En el 36.59% (15 pacientes) de los pacientes el urocultivo recogido ante la sospecha de *complicación infecciosa* fue positivo.

En cuanto al hemocultivo recogido en los pacientes que presentaron una *complicación infecciosa*, resultó positivo en 7 pacientes (17.07%).

En 1 de los 41 pacientes (2.44%) el urocultivo y el hemocultivo recogidos durante la *complicación infecciosa* fueron positivos.

8.4.1. Análisis de los urocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra CIPRO.

El 62.5% de los pacientes (10 pacientes) que sufrió una *complicación infecciosa* en la muestra CIPRO presentó urocultivo positivo. El microorganismo aislado en todos estos urocultivos fue *escherichia coli*. Presentaba sensibilidad a fosfomicina y ciprofloxacino en 3 pacientes (30%) y sensibilidad a fosfomicina, pero resistencia a ciprofloxacino en 7 pacientes (70%). Ninguno de los microorganismos aislados en estos urocultivos presentaba resistencia a la fosfomicina.

8.4.2. Análisis de los hemocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra CIPRO.

En cuanto a los hemocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra CIPRO, 6 de los 10 que se recogieron fueron positivos. En 5 pacientes el microorganismo aislado fue *escherichia coli* (sensible a ciprofloxacino en 2 casos, resistente a ciprofloxacino en 1 caso y con sensibilidad intermedia a ciprofloxacino en 2 casos). El otro germen aislado fue *enterobacter cloacae* sensible a ciprofloxacino. En ninguno de estos hemocultivos se testó la sensibilidad a la fosfomicina. Solo hubo 1 paciente en el que el urocultivo y el hemocultivo recogidos durante la complicación infecciosa fueron positivos, aislando el mismo microorganismo en ambos cultivos (*escherichia coli* resistente a ciprofloxacino). Este paciente precisó ingreso hospitalario durante 4 días.

En la *Tabla 54* resumimos los antibiogramas de los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra CIPRO, así como su relación con la gravedad de la *complicación infecciosa* sufrida. En el anexo 7 se detallan por completo estos antibiogramas.

Tabla 54: *cultivos recogidos durante la complicación infecciosa en la muestra CIPRO y su relación con la gravedad de la complicación infecciosa.*

ComI	Urocultivo			Hemocultivo		
	Germen	**Sensible**	**Resistente**	**Germen**	**Sensible**	**Resistente**
Leve	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	No recogido	-	-
Leve	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	No recogido		-
Leve	Contaminado	-	-	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
Leve	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	-	Negativo	-	-
Leve	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	-	Negativo	-	-
Leve	Negativo	-	-	No recogido	-	-
Leve	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	No recogido	-	-
Leve	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	Ampicilina	No recogido	-	-
Leve	No recogido	-	-	No recogido	-	-
Leve	No recogido	-	-	No recogido	-	-
Leve	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	No recogido	-	-
Grave	Negativo	-	-	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	-
Grave	Negativo	-	-	Negativo	-	-
Grave	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	No recogido	-	-
Grave	Negativo	-	-	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Cipro. (Intermedio)	
Grave	Negativo	-	-	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Cipro. (Intermedio)	
Grave	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	Negativo	-	-
Grave	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.	*E. coli* >100.000 UFC/mL		Cipro.
Grave	Negativo	-	-	*E. cloacae*	Cipro.	

ComI: complicación infecciosa. Fosfo.: fosfomicina. Cipro.: ciprofloxacino. *E. coli: Escherichia coli. E. cloacae: enterobacter cloacae.*

8.4.3. Análisis de los urocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO.

6 de los 15 urocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO, resultaron positivos (40 %). El microorganismo más frecuentemente aislado fue *escherichia coli* multisensible (3 urocultivos, 50%), seguido de *klebsiella pneumoniae* sensible a ciprofloxacino y resistente a fosfomicina (1 urocultivo, 16.66%), *klebsiella oxytoca* sensible a ciprofloxacino (1 urocultivo, 16.66%) y *proteus mirabilis* sensible a ciprofloxacino y resistente a fosfomicina (1 urocultivo, 16.66%). En 1 paciente se aislaron

dos microrganismos en el mismo urocultivo: *klebsiella oxytoca* sensible a ciprofloxacino y *escherichia coli* multisensible.

8.4.4. Análisis de los hemocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO.

En esta misma muestra, únicamente a 7 de los 22 pacientes (31.82%) que presentaron una *complicación infecciosa* tras la biopsia de próstata se les recogieron hemocultivos. De los 7 hemocultivos recogidos, 2 fueron positivos. Ambos con microorganismos sensibles a ciprofloxacino (*escherichia coli* sensible a fosfomicina y ciprofloxacino y *klebsiella oxytoca* sensible a ciprofloxacino; no se testa la fosfomicina en este último). Los hemocultivos corresponden a un paciente con una *complicación infecciosa* de características leves, donde se aisló la *klebsiella oxytoca* y a otro paciente que sufrió una *complicación infecciosa* con datos de gravedad, en el que se aisló *escherichia coli*.

En la *Tabla 55* resumimos los antibiogramas de los cultivos positivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO, así como su relación con la gravedad de la *complicación infecciosa* sufrida y los urocultivos recogidos 1 semana antes y después de la biopsia prostática. En el anexo 8 se detallan por completo estos antibiogramas.

Tabla 55*: cultivos recogidos durante la complicación infecciosa en la muestra FOSFO y su relación con la gravedad de la complicación infecciosa y los antibiogramas de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática.*

ComI	Cultivo	Germen	Sensible	Resistente
Leve	UC Pre	*K. pneumoniae* 5.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
		E. faecalis >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.
	UC Post	*K. pneumoniae* >100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.
	UC ComI	*K. pneumoniae* >100.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.
	HC ComI	No realizado		
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	*P. mirabilis* 40.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.
	UC ComI	*P. mirabilis* 40.000 UFC/mL	Cipro.	Fosfo.
	HC CompI	No realizado		
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
	UC CompI	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
	HC CompI	Negativo		
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	Negativo		
	UC CompI	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
	HC CompI	No realizado		
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
	UC CompI	*K. oxytoca* 80.000 UFC/mL	Cipro.	
		E. coli 60.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
	HC CompI	Negativo		
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo.	Cipro.
	UC CompI	No realizado		
	HC CompI	No realizado		
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	Negativo		
	UC CompI	Negativo		
	HC CompI	*K. oxytoca* >100.000 UFC/mL	Cipro.	
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
	UC CompI	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	
	HC CompI	No realizado		

ComI	Cultivo	Germen	Sensible	Resistente
Leve	UC Pre	Negativo		
	UC Post	*E. coli* >100.000 UFC/ml	Fosfo. Cipro.	
	UC CompI	No realizado		
	HC CompI	No realizado		
Grave	UC Pre	Negativo		
	UC Post	Negativo		
	UC CompI	Negativo		
	HC CompI	*E. coli* >100.000 UFC/mL	Fosfo. Cipro.	

ComI: complicación infecciosa.UC pre: urocultivo 1 semana previo a la biopsia; UC post: urocultivo 1 semana posterior a la biopsia. UC ComI: urocultivo recogido durante la compliación infecciosa. HC ComI: hemocultivo recogido durante la complicación infecciosa. Fosfo.: fosfomicina. Cipro.: ciprofloxacino. *K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae. E. faecalis: Enterococcus faecalis P. mirabilis: Proteus mirabilis. E. coli: Escherichia coli. K. oxytoca: Klebsiella oxytoca.*

8.5. Análisis de las resistencias antibióticas de los cultivos recogidos durante el estudio.

Nos centraremos ahora en el estudio de las resistencias antibióticas de los microorganismos aislados en los cultivos recogidos durante el estudio.

8.5.1. Análisis de las resistencias antibióticas de los cultivos recogidos en la muestra CIPRO.

En la muestra CIPRO, ninguno de los microorganismos que creció en los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* resultó ser resistente a la fosfomicina. En cuanto a las resistencias a ciprofloxacino, el 77.78% de los microorganismos aislados en los urocultivos fueron resistentes a este antibiótico (7 urocultivos).

En el caso de los hemocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa*, en el 20% se aislaron microorganismos resistentes a ciprofloxacino (1 hemocultivo).

No hemos encontrado un incremento de gérmenes resistentes a antibióticos en los subgrupos de pacientes con factores de riesgo de presentar una *complicación infecciosa* derivada de la biopsia de próstata transrectal. Aún así, hay que destacar que en el subgrupo de pacientes con STUI que sufrieron una *complicación infecciosa* (6 pacientes), el 100% de los microorganismos que crecieron fueron resistentes al ciprofloxacino.

8.5.2. Análisis de las resistencias antibióticas de los cultivos recogidos en la muestra FOSFO.

En la muestra FOSFO, el 45.45% de los urocultivos previos a la biopsia de próstata positivos (5 de 11 urocultivos positivos), el 34.61% de los urocultivos posteriores a la biopsia de próstata (9 de 26 urocultivos positivos) y el 33.33% de los urocultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* (2 de 6 urocultivos) presentó algún tipo de resistencia antibiótica.

De los urocultivos positivos previos a la biopsia de próstata, 3 (27.27%) fueron resistentes a fosfomicina y 2 (18.18%) fueron resistentes a ciprofloxacino. Entre los urocultivos recogidos tras la biopsia de próstata con resultado positivo, 8 (30.77%) fueron resistentes a fosfomicina, 3 (11.54%) fueron resistentes a ciprofloxacino. Las *Tablas 52 y 53* del apartado 8.3 muestran los antibiogramas de los urocultivos recogidos 1 semana antes y 1 semana después de la biopsia prostática.

En cuanto a los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO, 2 de los cultivos presentaron microorganismos resistentes a fosfomicina (*klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis*). Ninguno de cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* ha resultado ser resistente a ciprofloxacino.

No hemos encontrado relación entre el aislamiento de microorganismos resistentes a antibióticos en los urocultivos recogidos 1 semana antes y después de la biopsia y la aparición de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata transrectal. Tampoco un incremento de gérmenes resistentes a antibióticos en los subgrupos de pacientes con factores de riesgo de presentar una *complicación infecciosa* derivada de la biopsia de próstata transrectal. Únicamente hay que destacar el subgrupo de pacientes con STUI, en el que el 42.86% de los urocultivos previos a la biopsia y el 36.6% de los

urocultivos posteriores a la biopsia presentaron microorganismos resistentes a la fosfomicina.

8.5.3. Relación de incidencia de resistencias antibióticas en los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* en ambas muestras.

En la siguiente tabla (*Tabla 56*) se presenta el análisis de la tasa de resistencias en los cultivos recogidos durante las *complicaciones infecciosas* en ambas muestras. El número de gérmenes resistentes a ciprofloxacino en los urocultivos de la muestra CIPRO es significativamente mayor que en la muestra FOSFO. En la muestra FOSFO, el 33.33% de los urocultivos positivos (2 de 6 urocultivos) fueron resistentes a fosfomicina, siendo todos los microorganismos aislados sensibles al ciprofloxacino.

Tabla 56: *relación de incidencias de resistencias antibióticas de los cultivos recogidos durante la complicación infecciosa en ambas muestras.*

Urocultivo ComI	Muestra CIPRO N (%)	Muestra FOSFO N (%)	p	Hemocultivo ComI	Muestra CIPRO N (%)	Muestra FOSFO N (%)	p
Resistencia				**Resistencia**			
Ciprofloxacino	7 (77.78)	0 (0.00)	**0.0031**	Ciprofloxacino	1 (20.00)	0 (0.00)	0.5712
Fosfomicina	0 (0.00)	2 (33.33)	0.0628	Fosfomicina	0 (0.00)	0 (0.00)	-

ComI: complicación infecciosa.

8.6. Relación entre la gravedad de la *complicación infecciosa* y el resultado de los cultivos recogidos durante la misma.

Para finalizar el estudio microbiológico de nuestra muestra, analizaremos la gravedad de la *complicación infecciosa* desarrollada tras la biopsia de próstata transrectal y su relación con el resultado de los cultivos recogidos.

En la muestra CIPRO, del total de pacientes que presentaron una *complicación infecciosa,* 11 pacientes (57.89%) consultaron por fiebre y/o disuria y fueron dados de alta en menos de 24 horas, clasificando estas complicaciones como leves. 8 pacientes

(42.11%) permanecieron ingresados entre 1 y 6 días por una *complicación infecciosa* grave con necesidad de antibioterapia intravenosa prolongada y control clínico estricto. 1 de estos pacientes precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos durante 24 horas por inestabilidad hemodinámica secundaria a sepsis urinaria.

Entre los pacientes de la muestra CIPRO que presentaron una *complicación infecciosa leve*, el 63.64% (7 pacientes) tuvo urocultivo positivo, 1 paciente urocultivo negativo, 1 paciente urocultivo contaminado y en 2 pacientes no se recogió urocultivo. En cuanto a los hemocultivos recogidos en los pacientes con una complicación leve (3 cultivos), 1 resultó positivo (*escherichia coli* pansensible) y 2 fueron negativos.

En el grupo de pacientes que sufrió una *complicación infecciosa grave*, 3 pacientes presentaron urocultivo positivo, siendo los 5 restantes negativos. En el 100% de los urocultivos positivos se aisló *escherichia coli* resistente a ciprofloxacino. 4 hemocultivos recogidos en este grupo de pacientes resultaron ser positivos (*escherichia coli* pansensible en 2 pacientes, *escherichia coli* resistente a ciprofloxacino en 1 paciente y *enterobacter cloacae* sensible a ciprofloxacino en 1 paciente). En 3 pacientes no se aislaron microorganismos en el hemocultivo y en 1 paciente no se recogió dicho cultivo. 1 paciente entre los que presentaron hemocultivo positivo asociaba urocultivo positivo en el que se aisló el mismo microorganismo.

Entre los pacientes que presentaron una *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO, 20 de ellos (90.90%) presentaron características de levedad. Hubo 8 pacientes que no precisaron atención médica: 6 pacientes presentaron fiebre en su domicilio y 2 pacientes presentaron disuria y urocultivo posterior a la biopsia positivo. Los 12 pacientes restantes consultaron en urgencias médicas por: fiebre (10 pacientes) y disuria aislada (2 pacientes). 2 pacientes cumplían criterios de *complicación infecciosa grave*, precisando

ingreso durante 48 horas para antibioterapia intravenosa y control clínico. Ningún paciente de la muestra FOSFO precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a los urocultivos recogidos ante la sospecha de *complicación infecciosa* en los pacientes de la población B, el 40 % (6 cultivos) resultaron positivos. 3 de estos pacientes consultaron en urgencias por fiebre; 2 pacientes consultaron en urgencias por disuria sin fiebre y 1 paciente refiere fiebre en domicilio con resolución espontánea.

Ninguno de los pacientes con urocultivo positivo posterior a la biopsia presentó una *complicación infecciosa grave*.

A 7 (31.82%) de los 22 pacientes que presentaron *complicación infecciosa* en la muestra FOSFO se les recogieron hemocultivos. De los 7 hemocultivos recogidos, 2 fueron positivos, ambos con microorganismos sensibles a ciprofloxacino. Uno de los pacientes presentó una complicación infecciosa grave que precisó 48 horas de ingreso hospitalario. El otro paciente consultó en urgencias por fiebre, siendo dado de alta tras menos de 24 horas de ingreso en urgencias por evolución clínica favorable.

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en los hombres de todo el mundo. La gran incidencia de este tumor obliga al continuo análisis del proceso diagnóstico y terapéutico con intención de mejorar los resultados clínicos, disminuyendo así la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Uno de los aspectos que más ha evolucionado en las últimas décadas es el proceso diagnóstico del cáncer de próstata. Desde la publicación de las primeras biopsias prostáticas en el año 1922, esta técnica ha evolucionado enormemente. En el año 1987 se populariza el uso de la determinación de PSA libre en sangre como factor predictor de presencia de cáncer de próstata (11). El incremento del valor de PSA sanguíneo en pacientes clínicamente asintomáticos alertaba de la posible presencia de cáncer de próstata, hecho que permitió el diagnóstico y tratamiento de tumores en estadíos incipientes.

En las últimas décadas, el desarrollo tecnológico ha dotado a la urología de la resonancia magnética prostática (pRM), técnica con alta sensibilidad en la detección de cánceres clínicamente significativos. La detección de lesiones sospechosas en la pRM permite mejorar la rentabilidad de las biopsias prostáticas en aquellos pacientes con tumores clínicamente no detectables. Además, se ha investigado en el ámbito de laboratorio en busca de biomarcadores que puedan predecir la presencia de cánceres de próstata clínicamente significativos con el objetivo de individualizar la indicación de la biopsia prostática ante la sospecha de cáncer de próstata.

A pesar del importante desarrollo técnico y tecnológico que ha sufrido el proceso diagnóstico del cáncer de próstata, la obtención de cilindros prostáticos mediante biopsia y su estudio anatomopatológico sigue siendo el pilar fundamental para la confirmación diagnóstica del cáncer de próstata y estadiaje del tumor (7). En combinación con la

detección de los niveles de PSA sanguíneos y la resonancia magnética prostática, la biopsia de próstata forma parte de los programas de detección precoz del cáncer de próstata. A pesar de no estar aprobado como cribado poblacional (9,10), los programas de detección precoz del cáncer de próstata, dirigidos a varones mayores de 50 años con una esperanza de vida mayor de 10-15 años (7), supone la realización de miles de biopsias prostáticas anuales.

La biopsia prostática es una técnica invasiva que no solo provoca dolor, sino que se asocia a complicaciones postoperatorias en el 90% de los pacientes. Una de las complicaciones con mayor relevancia clínica es la infección urinaria, afectando al 17,5% de los pacientes que se someten a una biopsia de próstata transrectal (26). Como hemos mencionado al inicio de la discusión, el cáncer de próstata tiene una alta prevalencia y todo diagnóstico de cáncer de próstata debe ser confirmado con el estudio anatomopatológico de muestras de tejido prostático obtenidas mediante biopsia. En consecuencia, el número de biopsias prostáticas que se realizan anualmente a nivel mundial es elevado, asociando una incidencia significativa de complicaciones potencialmente graves entre las que destaca la sepsis urinaria. Si recordamos una de las premisas del cribado más importantes, es que las pruebas que se utilicen deben ser seguras. Por eso es importante optimizar los protocolos de biopsia prostática para que sean lo más seguras posibles y estudiar el riesgo individual de cada paciente para valorar el riesgo-beneficio de iniciar el cribado. Para poder cumplir con esta exigencia, la implementación de protocolos dirigidos a disminuir la morbilidad secundaria a la biopsia prostática se ha convertido en un objetivo prioritario en la comunidad urológica, entre los que destaca el control de las complicaciones infecciosas.

En los años 80 se estandarizó el uso de profilaxis antibiótica previa a la biopsia prostática, logrando un descenso de la incidencia de complicaciones infecciosas de un

69% al 17% (24,67–70). Quedó así patente la importancia de la antibioterapia en la prevención de las complicaciones infecciosas potencialmente graves derivadas de la biopsia prostática. Inicialmente, los protocolos de preparación previa a las biopsias prostáticas diferían enormemente entre diferentes centros y urólogos. En 1998 el grupo de Shandera *et al.* publicó un estudio en el que recogían más de 253 pautas de preparación diferentes entre 568 urólogos estudiados en Estados Unidos (90). Estos hallazgos pusieron de manifiesto la gran variabilidad de protocolos de preparación para la biopsia prostática y generaron la necesidad de unificar criterios para crear protocolos de uso general. Además, se observó que los pacientes que sufrían una complicación infecciosa potencialmente grave tras la biopsia de próstata, presentaban microorganismos resistentes a antibióticos convencionales en los cultivos de orina y sangre recogidos cuando eran atendidos en urgencias (75–77). Como resultado de las múltiples investigaciones y hallazgos, se publicaron nuevas pautas de profilaxis antibiótica.

Uno de los fármacos que más se ha utilizado debido a su alta penetrancia en los tejidos de la vía urinaria ha sido el grupo de las fluoroquinolonas. Ésta ha sido la familia de antibióticos recomendada por la Asociación Europea de Urología (EAU) para la profilaxis antibiótica previa a la biopsia prostática hasta el año 2021 (91). La publicación en 2018 de la decisión de la Comisión Europea de limitar el uso de las fluoroquinolonas debido a los importantes efectos adversos recogidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), además de la alta tasa de resistencias antibióticas registradas en Europa, obligó a la EAU a modificar sus recomendaciones. Así, en las guías de práctica clínica del año 2022 publicadas por la EAU, se recomienda evitar el uso de las fluoroquinolonas como profilaxis antibiótica previa a las biopsias prostáticas (92).

En este contexto, nuestro hospital registró un incremento de la tasa de resistencias a las fluoroquinolonas. En los hemocultivos recogidos en el año 2017, la tasa de

escherichia coli sensible a ciprofloxacino fue del 68,4%. Basándose en estos datos de sensibilidad, en los que la incidencia de *escherichia coli* resistentes a esta familia de antibióticos era mayor del 20%, en el "Informe-2017" publicado por el Servicio de Microbiología de nuestra organización sanitaria se emite la recomendación de evitar el uso de fluoroquinolonas como tratamiento empírico independientemente del origen de la infección (93).

Las numerosas publicaciones sobre el uso de las fluoroquinolonas y su relación con efectos adversos graves y resistencias antibióticas nos obligaron a analizar la situación de los pacientes atendidos en nuestro hospital, dado que el antibiótico mayoritariamente utilizado en la profilaxis previa a la biopsia de próstata transrectal era el ciprofloxacino. El principal objetivo de nuestro análisis fue determinar la incidencia de complicaciones infecciosas en los pacientes sometidos a una biopsia de próstata transrectal en nuestro hospital y conocer las pautas de profilaxis utilizadas. Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes que se sometieron a una biopsia de próstata transrectal en nuestro centro entre junio de 2016 y junio de 2017.

Observamos que nuestra población presentaba una incidencia de complicaciones infecciosas del 10.22%, similar a la reportada en la literatura (1-17.5%) (26). Sin embargo, el 4.3% de dichas complicaciones presentaban características de gravedad, incidencia mayor que la recogida en la revisión bibliográfica (0.9-4%) (7,43,44), además de clínicamente relevante. Dado que la técnica quirúrgica no difería de la recogida en la literatura y la tasa de gérmenes resistentes al ciprofloxacino en nuestro medio mostraba niveles elevados (31.6%), consideramos que no estábamos utilizando una profilaxis antibiótica adecuada, hecho que podía explicar la tasa significativamente mayor de complicaciones infecciosas graves en nuestra población cuando la comparamos con la observada en la literatura.

En este periodo de tiempo, el 97.31% de los pacientes recibieron una pauta de profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500mg vía oral 2 horas antes de la biopsia de próstata transrectal. El resto de pautas antibióticas empleadas, pueden explicarse por la necesidad de buscar pautas alternativas en pacientes alérgicos a las quinolonas, pacientes con contraindicación para su uso por el efecto ototóxico, nefrotóxico e intolerancia gastrointestinal, entre otros (94).

La alta incidencia de complicaciones de características graves que presentaban nuestros pacientes, añadido a las recomendaciones de la Comisión Europea de limitar el uso del ciprofloxacino debido a sus efectos adversos e incremento de resistencias microbianas, motivó el diseño de este trabajo de investigación. El objetivo principal de nuestro estudio es optimizar la pauta de profilaxis antibiótica dirigida a los pacientes que se someten a una biopsia prostática en nuestro hospital para reducir así la morbilidad observada hasta el momento. Esta pauta debe mejorar los índices de seguridad en términos de control de complicaciones infecciosas y efectos adversos secundarios a su administración, disminuyendo así el riesgo de los pacientes sometidos a una biopsia prostática transrectal en nuestro hospital.

Además de actualizar la profilaxis antibiótica, se tomó la decisión de dejar de realizar las biopsias en las consultas de urología bajo anestesia local. Comenzaron a realizarse en el área quirúrgica del hospital bajo sedoanalgesia administrada por parte del servicio de anestesia de nuestro centro. De esta forma, se busca mejorar el confort del paciente que se somete a este procedimiento (29,95).

Con la modificación del método analgésico, se suprimió la inyección de anestésico local periprostático. Este cambio en la técnica quirúrgica supone una

disminución en el número de perforaciones rectales realizadas, reduciendo así el teórico riesgo de translocación bacteriana. Ante la hipótesis de que el nuevo método analgésico podría suponer un factor confusor en el análisis de los factores relacionados con el desarrollo de las complicaciones infecciosas secundarias a la biopsia prostática, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema. Tras un detallado estudio de la evidencia publicada al respecto, no encontramos estudios en los que un tipo de analgesia implicase mayor riesgo infeccioso sobre el otro (7,44). Por este motivo, se decidió utilizar la sedoanalgesia como método analgésico con la certeza de que no iba a interferir en los resultados de nuestro proyecto de investigación. Debemos puntualizar que el análisis del resultado de la implementación de esta medida de confort no ha sido incluido entre los objetivos de este proyecto de investigación.

Otra de las modificaciones realizadas en el protocolo de la biopsia de próstata ha sido la realización de estas en un ambiente quirúrgico. Este cambio ha podido influir en un mayor control de las infecciones postbiopsia debido a que se llevan a cabo en un espacio con medidas de higiene estrictas, un circuito de circulación de pacientes, material, muestras y personal sanitario, así como un mayor conocimiento de las medidas de asepsia-antisepsia (96).

A la hora de diseñar el protocolo de antibioterapia profiláctica previa a la biopsia prostática de nuestro trabajo de investigación, se realizó un pormenorizado análisis de la bibliografía publicada durante los últimos años. Teniendo en cuenta la alta tasa de sensibilidad a la fosfomicina presente en las cepas cultivadas en nuestro hospital (95%) sumado a un perfil de tolerabilidad adecuado (85,86,97), centramos la búsqueda bibliográfica en las pautas de profilaxis antibiótica que incluían este antibiótico. Algunas

revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados hasta la fecha recogían una menor incidencia de episodios sépticos con el uso de fosfomicina-trometamol como antibiótico profiláctico frente a las quinolonas (98–100) apoyando su inclusión en nuestro protocolo optimizado de profilaxis antibiótica. La fosfomicina es además un antibiótico activo frente a los microorganismos más frecuentemente implicados en las infecciones secundarias a la biopsia prostática (98,101), alcanzando un ratio de concentración próstata a plasma de 0.67 +/- 0.57, valores más altos que otros fármacos utilizados de forma habitual (102). Si analizamos el perfil de seguridad de la fosfomicina, éste es bueno. Sus escasos efectos adversos son gastrointestinales, leves y autolimitados (97). No debemos olvidar que en el caso del ciprofloxacino, las reacciones adversas derivadas de su administración son más frecuentes, de mayor gravedad y en algunos casos irreversibles (94). Del mismo modo, la incidencia de reacción alérgica con riesgo de anafilaxia es mayor en el caso del ciprofloxacino, así como la interacción con otros fármacos.

A pesar de los resultados favorables que obtiene la fosfomicina para la profilaxis previa a las biopsias de próstata, no existe unanimidad a la hora de utilizar una profilaxis antibiótica similar en todos los pacientes. Así, varios grupos de trabajo, incluidas las guías de la Asociación Europea de Urología, recomiendan la profilaxis dirigida por cultivos rectales, habiendo demostrado una disminución de la incidencia de complicaciones infecciosas con la utilización de este método (7,103–105). El estudio de costes realizado por Taylor *et al.* (105) confirma que se ahorran 4499 dólares por cada 100 pacientes a los que se les realiza una biopsia de próstata con profilaxis antibiótica guiada por cultivo rectal en comparación con la profilaxis antibiótica empírica. A pesar del ahorro descrito, calculan que se necesitan 38 biopsias prostáticas dirigidas por cultivo rectal para poder prevenir una complicación infecciosa. Conociendo los resultados de la literatura revisada, desechamos el uso de la profilaxis dirigida por cultivo rectal para nuestro proyecto de

investigación debido a la inasumible carga de trabajo que suponía para nuestro servicio la recogida y revisión de los cultivos rectales.

Con intención de buscar una alternativa a los cultivos rectales que nos permitieran dirigir la profilaxis antibiótica, decidimos incluir en nuestro estudio la solicitud de un urocultivo una semana antes de la biopsia, a pesar de que la bibliografía hasta el momento concluía que su uso no es necesario (106,107). La recogida de la muestra de orina la haría el paciente en su domicilio, sin necesidad de acudir a las consultas de urología, evitando así la saturación de estas. El resultado de estos urocultivos se añadiría a las variables recogidas durante el estudio para su posterior análisis, sin que su resultado influyera en la pauta de profilaxis antibiótica administrada. La recogida de estos urocultivos no solo aportaría información sobre la tasa de bacteriuria asintomática en los diferentes grupos de riesgo, sino que incrementaría el conocimiento de la flora bacteriana de los pacientes atendidos en nuestro medio, información que ayudará a la actualización periódica de los protocolos de antibioterapia.

Una vez decidido el antibiótico más adecuado para nuestra población, en consenso con los facultativos de la Farmacia Hospitalaria, el Servicio de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital y basándonos en la literatura más actual sobre el uso de la fosfomicina en los protocolos de profilaxis de las complicaciones infecciosas derivadas de la biopsia de próstata transrectal (85,86,98,99,108,109), decidimos la pauta de profilaxis antibiótica: una dosis intravenosa de 4g de fosfomicina 30 minutos antes de la biopsia y una dosis de 3g de fosfomicina-trometamol por vía oral después de la realización de la biopsia prostática transrectal.

Elegimos la vía intravenosa para la pauta previa a la biopsia por los motivos descritos a continuación. La biodisponibilidad de la fosfomicina administrada por vía oral varía del 34% al 58% (86), sin poderse asegurar una adecuada difusión a los tejidos en el momento de la biopsia. Hay que destacar también, que la concentración en la vía urinaria es mayor cuando se administra por vía intravenosa (110). Además, puede haber errores en la toma del antibiótico por parte del paciente, como ocurrió en un paciente de la muestra CIPRO, que se tomó un ibuprofeno en vez de la dosis de ciprofloxacino indicada. Por ello, la vía de administración intravenosa es más fiable a la hora de asegurar una adecuada cobertura antibiótica de los tejidos en el momento de la biopsia. El único inconveniente de esta vía de administración es la necesidad de disponer de un acceso venoso, que nuestros pacientes ya necesitaban para la administración de la sedoanalgesia por parte de los anestesistas. Por lo tanto, el antibiótico se administra de forma intravenosa sin añadir morbilidad al paciente.

La segunda dosis de la profilaxis antibiótica se administra tras la biopsia prostática y utilizando la vía oral. El objetivo de esta segunda dosis de antibiótico es la cobertura antibiótica de la vía urinaria durante las 24-40 horas posteriores a la biopsia prostática (85). La fosfomicina-trometamol tiene una alta absorción a las 2 horas de su administración, alcanzando concentraciones de entre 1000-4000mg/L tras la administración de 3g por vía oral. Para asegurar la administración del fármaco y cobertura antibiótica tisular tras el lavado de la fosfomicina intravenosa administrada antes de la biopsia, la fosfomicina-trometamol vía oral se administra previo al alta hospitalaria, dentro de las primeras 2 horas tras la realización de la biopsia prostática transrectal.

Además de la antibioterapia profiláctica, se conocen otros factores que pueden estar relacionados con el riesgo de presentar complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata transrectal. Entre las variables más importantes se encuentran las comorbilidades del paciente, el antecedente de manipulación urinaria y la presencia de síntomas del tracto urinario inferior (STUI) previos a la biopsia (43).

Con respecto a las variables relacionadas con la técnica quirúrgica vía transrectal, no hay consenso sobre su implicación en el desarrollo de complicaciones infecciosas derivadas de la biopsia de próstata transrectal. Tras analizar los datos publicados en la literatura y en base a los resultados observados (7,43,44,49–53), hemos decidido no modificar la técnica quirúrgica de la biopsia prostática transrectal en nuestro trabajo de investigación, con intención de no añadir factores confusores al nuevo protocolo de profilaxis antibiótica. Aún así, hemos incluido en la recogida de datos las variables relacionadas con la técnica quirúrgica para analizar su posible relación con la aparición de complicaciones infecciosas postbiopsia en nuestra muestra.

Debemos destacar que la evidencia clínica es contundente en cuanto a la superioridad de la biopsia prostática por vía transperineal sobre la vía transrectal en el control de las complicaciones infecciosas. Los metaanálisis y revisiones sistemáticas más recientes confirman que las biopsias prostáticas realizadas por vía transperineal tienen una menor incidencia de complicaciones infecciosas (44,66,111,112). Por este motivo la EAU recomienda utilizar la vía transperineal siempre que haya disponibilidad (7). A pesar de la patente superioridad de la vía transperineal en la prevención de complicaciones infecciosas secundarias a la biopsia prostática, esta vía de acceso tiene varios inconvenientes. Precisa de anestesia general para controlar los movimientos del paciente, además de suponer un mayor coste económico debido al mayor tiempo quirúrgico y la necesidad de material y tecnología específica como el sistema de fijación del ecógrafo y

la gradilla de punción (49,113). En nuestro centro, la disponibilidad del material y el tiempo quirúrgico para realizar una biopsia prostática por vía transperineal están muy limitados. Se habilitan estos recursos únicamente para biopsia de lesiones de difícil acceso por vía transrectal como son las de localización anterior. La limitación de estos recursos en nuestro centro reduce los medios de los que disponemos para controlar el desarrollo de complicaciones infecciosas, convirtiendo el protocolo de profilaxis antibiótica en la herramienta de prevención más importante.

Continuando con el análisis crítico de nuestro trabajo de investigación, debemos recordar que uno de los objetivos de nuestro proyecto es la identificación de factores clínicos relacionados con el desarrollo de complicaciones infecciosas derivadas de la biopsia de próstata transrectal. La detección de estos factores de riesgo ayudará a la creación de pautas de profilaxis individualizadas según las características de cada paciente.

Con el objetivo de que el paciente sea capaz de identificar y actuar frente a una complicación secundaria a la biopsia de próstata, hemos entregado documentos informativos sobre los posibles síntomas derivados de la biopsia y las pautas a seguir si el paciente los detecta. Gracias a estas hojas informativas, los pacientes disponen de la información clínica por escrito, tiempo después de recibir las indicaciones y explicaciones verbales en la consulta médica. Así, podrán consultarlos cuando sospechen la presencia de una complicación y solicitarán atención médica cuando sea necesaria.

Por otro lado, para facilitar la recogida de datos clínicos y optimizar el diagnóstico de las complicaciones derivadas de la biopsia, hemos entregado a los pacientes varios cuestionarios.

El primero de los cuestionarios, el "Cuestionario de salud para pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal" (Anexo 4), se ha diseñado específicamente para este proyecto de investigación, dado que no disponemos en la literatura de ningún cuestionario validado que nos ayude en la identificación de las complicaciones derivadas de esta técnica. El objetivo de este cuestionario es optimizar la recogida de los datos clínicos relacionados con las complicaciones derivadas de la biopsia prostática o que puedan estar asociados a la antibioterapia y fármacos administrados durante el procedimiento quirúrgico. Está compuesto por 6 cuestiones relacionadas con las complicaciones más frecuentes derivadas de la biopsia de próstata transrectal. Cinco de ellas preguntan específicamente sobre determinados síntomas y la sexta pregunta es más abierta, en la que el paciente puede indicar algún otro síntoma que haya padecido durante el mes posterior a la biopsia. Se decide este periodo de tiempo por ser donde ocurren la mayoría de las complicaciones derivadas de la biopsia prostática, siendo los primeros cinco días donde se diagnostican los eventos más graves (43,50,114). Además, pasado un mes de la biopsia es cuando se cita al paciente en la consulta, momento en el que se realiza la anamnesis sobre los síntomas derivados de la biopsia y se recogen los cuestionarios sobre los que estamos discutiendo.

El segundo cuestionario que se entrega es el International Prostate Symptom Score (IPSS) (Anexo 5). Este cuestionario es ampliamente utilizado para evaluar los síntomas del tracto urinario inferior (STUI) (115–120), siendo una herramienta muy útil en la práctica clínica para obtener información sobre la intensidad de los STUI y su relación con la calidad de vida de los pacientes. Se les entregan dos cuestionarios iguales. En uno responderán haciendo alusión a los STUI sufridos durante los 30 días previos a la biopsia prostática. El segundo cuestionario, lo responderán pasados 30 días de la biopsia, recogiendo los STUI que han padecido durante el mes posterior al procedimiento

quirúrgico. Al cumplimentar este cuestionario antes de la biopsia prostática y un mes tras la misma, hemos querido estudiar el impacto que tiene la biopsia de próstata transrectal sobre los síntomas del tracto urinario inferior. Para ello, se diseña un análisis que compara el resultado de los cuestionarios IPSS cumplimentados antes y después de la biopsia de próstata transrectal.

Como hemos mencionado previamente, el principal objetivo de nuestro trabajo de investigación es implementar un protocolo de profilaxis antibiótica dirigida a nuestra población que disminuya las complicaciones infecciosas generales, y más en particular, las complicaciones infecciosas graves secundarias a la biopsia de próstata transrectal. Además de diseñar un protocolo basándonos en la literatura más reciente y el análisis de las características de la microbiota local hasta la fecha, en este proyecto de investigación pretendemos analizar la flora bacteriana del grupo específico de pacientes que se someten a una biopsia de próstata transrectal. Ampliando el conocimiento de la flora bacteriana específica de este grupo de pacientes se podrá optimizar el protocolo individualizado de profilaxis antibiótica, mejorando así la salud de nuestros pacientes y pudiendo abrir nuevas líneas de investigación. Para cumplir este objetivo, se han recogido cultivos de orina y sangre en diferentes momentos relacionados con la biopsia de próstata transrectal.

En la muestra FOSFO, además del urocultivo recogido una semana antes de la biopsia prostática mencionado en apartados anteriores, se le solicita al paciente que recoja una muestra de orina para cultivo una semana después de la biopsia. El objetivo de recoger estos urocultivos es conocer la incidencia de bacteriuria antes y después de la biopsia prostática transrectal y relacionarlo con los antecedentes del paciente y los síntomas que presenta en el momento de la recogida de la muestra de orina. Además de

documentar la incidencia de bacteriuria en este grupo específico de pacientes, obtenemos información sobre las características de translocación bacteriana a la vía urinaria durante la biopsia prostática transrectal.

En aquellos pacientes de ambas muestras (CIPRO y FOSFO) que solicitan atención médica por síntomas compatibles con una complicación infecciosa derivada de la biopsia prostática se les recogerán urocultivos y hemocultivos. La decisión de recogida de estos cultivos será tomada por el médico responsable, sin que los criterios para la toma de muestras estén protocolizados. Los datos obtenidos de estos cultivos se añadirán a las bases de datos para su posterior análisis.

Antes de empezar a discutir en profundidad los resultados obtenidos en los análisis estadísticos realizados, debemos destacar que ambas muestras del estudio son homogéneas con respecto a las variables potencialmente relacionadas con el desarrollo de complicaciones infecciosas secundarias a la biopsia de próstata transrectal. Gracias a esta homogeneidad de las muestras, hemos podido comparar los resultados obtenidos eliminando la variabilidad secundaria a los factores dependientes del paciente y de la técnica quirúrgica, centrándonos en el protocolo de profilaxis antibiótica.

Una de las variables en las que hemos encontrado diferencias es en la tasa de administración de antibióticos los 3 meses previos a la biopsia prostática. El antecedente de toma de antibióticos ha sido significativamente mayor en la muestra CIPRO (24.19%) frente a la muestra FOSFO (6.72%). Estos datos están en consonancia con la reducción del consumo de antibióticos en salud humana en España, que se redujo un 7,2% entre 2015 y 2018 (121).

La preocupación por el incremento de las cepas microbianas resistentes a los antibióticos de uso común ha sido de índole institucional mundial desde hace años. El Consejo de la Unión Europea, el Parlamento Europeo, la Comisión Europea y sus Agencias (EMA, ECDC, HMA, EFSA) identificaron la necesidad de establecer una estrategia común europea para valorar y afrontar el problema del desarrollo de resistencia a los antibióticos. Ello se puso de manifiesto en diferentes documentos oficiales como son la Resolución del Parlamento Europeo del 9 de mayo de 2011, la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011 estableciendo un Plan de Acción sobre Resistencia a los Antibióticos, o las Conclusiones del Consejo de la Unión Europea del 29 de mayo de 2012 sobre el impacto de la resistencia a los antibióticos y cómo se debe abordar conjuntamente desde la salud humana y veterinaria. Todos estos documentos concretan una serie de acciones necesarias para afrontar este grave problema que se recogen en el *Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos* aprobado en 2014 por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (122). Entre las acciones propuestas en el plan destacan: limitar el uso de antibióticos clínicamente importantes a los casos en que el diagnóstico microbiológico y las pruebas de sensibilidad hayan determinado que no será eficaz ningún otro antimicrobiano; limitar el uso profiláctico de antibióticos a casos con necesidades clínicas definidas; promover que los tratamientos con antibióticos se basen en el diagnóstico microbiológico y en la realización de antibiogramas; y monitorizar el consumo de antibióticos a nivel humano y animal. Gracias a la implementación de estas medidas y la creación de grupos de trabajo, en el documento *Plan Nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021* (121) se informa de un descenso de la tasa de consumo de antibióticos tanto en el ámbito humano como en el veterinario de un 7,2% entre 2015 y 2018.

En nuestra muestra, el descenso en el uso de antibióticos ha sido del 27.78%. Cuando se consultan los datos generales del uso de ciprofloxacino en la población general de nuestro medio, observamos un descenso del 19.3% de la prescripción oral ambulatoria, manteniéndose estable la tasa de prescripción oral e intravenosa en el ámbito hospitalario. El consumo de fosfomicina, sin embargo, ha sufrido un importante incremento tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. La prescripción de fosfomicina oral ambulatoria se ha incrementado un 19.14%, en su mayoría en forma de fosfomicina-trometamol. En el caso de las prescripciones hospitalarias, el uso de la fosfomicina intravenosa ha ascendido un 91.6% y la administración oral un 66.62%. El importante incremento del uso de este antibiótico se explica por su utilidad para hacer frente a cepas bacterianas multirresistentes en infecciones hospitalarias graves, además de por su perfil de seguridad, con una baja tasa de efectos adversos. Estas infecciones graves provocadas por gérmenes multirresistentes son cada vez más frecuentes y entre ellas destacan las producidas por *escherichia coli* productor de betalactamasas (BLEE), germen sobre el cual la fosfomicina presenta actividad bactericida (101,110,123). En nuestro medio, la tasa de *escherichia coli* BLEE sensibles a fosfomicina aislados en cultivos urinarios en atención primaria en 2021 fue del 86.1%. Además, la tasa de *escherichia coli* no BLEE sensible a fosfomicina se ha mantenido estable en un 95% durante los últimos años. Por estos motivos el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo emite la recomendación de utilizar fosfomicina en el tratamiento de ITU producida por *escherichia coli* productores de BLEE de adquisición comunitaria, si son sensibles según el antibiograma (124).

La segunda variable que presenta diferencias significativas entre las dos muestras recogidas es el antecedente de biopsia prostática previa. El 19.89% de los pacientes de la

muestra CIPRO habían sido sometidos a una biopsia prostática antes la biopsia objeto de este estudio, frente al 30.83% de los pacientes de la muestra FOSFO. El incremento del número de re-biopsias puede resultar sorprendente, ya que la comunidad urológica está haciendo importantes esfuerzos para mejorar el rendimiento diagnóstico de las biopsias prostáticas con el objetivo de disminuir el número de biopsias necesarias para el diagnóstico del cáncer de próstata.

El principal motivo que explica el incremento en la tasa de re-biopsia es la popularidad que ha adquirido la *vigilancia activa* en el tratamiento del cáncer de próstata. Los protocolos de *vigilancia activa* obligan a realizar biopsias prostáticas de forma periódica, incrementando de forma significativa el número de re-biopsias (125). En las muestras recogidas en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes incluidos en el protocolo de *vigilancia activa* ha pasado del 13.46% al 17.44% en 3 años.

Para finalizar con la descripción de las diferencias observadas entre ambas muestras recogidas, destacamos que la tasa de complicaciones infecciosas graves ha sido significativamente menor en la muestra FOSFO, cumpliendo así la hipótesis principal de nuestro proyecto de investigación. Los pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal en los que se aplicó el protocolo actualizado de profilaxis antibiótica basada en el uso de la fosfomicina presentaron una incidencia de complicaciones infecciosas graves del 9.09% del total de las complicaciones infecciosas sufridas, frente al 42.11% de los pacientes en los que se utilizaron otras pautas de profilaxis (muestra CIPRO).

Cuando comparamos nuestros resultados con los publicados por otros grupos de trabajo encontramos que la incidencia de complicaciones infecciosas es similar. Las tasas de complicaciones infecciosas recogidas en la bibliografía varían del 0.1-13.8%

(7,126,127), rango dentro del cual se incluyen los resultados de nuestro estudio, donde la tasa de *complicaciones infecciosas totales* ha sido del 10.22% en la muestra CIPRO y del 8.7% en la muestra FOSFO.

La variabilidad en la incidencia de complicaciones infecciosas observada en la literatura se debe, entre otros, a las diferencias en la definición de complicación infecciosa. En nuestro estudio, hemos definido como *complicación infecciosa grave* aquella que requiere ingreso hospitalario de más de 24 horas. En la muestra CIPRO, la incidencia global de *complicaciones infecciosas graves* resultó ser del 4.3%, dato alarmante cuando se compara con las cifras descritas en la literatura, donde la incidencia de *complicaciones infecciosas graves* es del 0-2.29% (43,104,113,126,128). Tras la optimización del protocolo de profilaxis antibiótica en nuestra muestra FOSFO, la tasa global de *complicaciones infecciosas graves* descendió al 0.79%.

La actualización periódica del protocolo de profilaxis antibiótica dirigido a la población diana, por lo tanto, tiene impacto sobre las complicaciones clínicamente más relevantes sobre las cuales debemos intensificar nuestros esfuerzos como urólogos.

Al analizar las *complicaciones generales* derivadas de la biopsia prostática transrectal, hemos encontrado una importante diferencia en su incidencia en nuestras poblaciones. En la muestra CIPRO se han recogido un 17.2% de complicaciones secundarias a la biopsia, mientras que en la muestra FOSFO, las complicaciones derivadas de la biopsia aparecen en un 57.31% de la muestra. La mayor diferencia se ha registrado en complicaciones de características leves y resolución espontánea como son la hematuria, la hemospermia y la rectorragia. Estos datos traducen la importancia que han tenido los documentos informativos y los cuestionarios sobre síntomas derivados de

la biopsia que se han entregado a los pacientes de la muestra FOSFO. Gracias a los cuestionarios, se ha realizado un registro más detallado de las complicaciones aparecidas durante el mes posterior a la biopsia prostática, obteniendo cifras que se asemejan más a las publicadas por otros grupos de trabajo (25,26,35). La tasa de hemospermia, por ejemplo, fue del 1.61% en la muestra CIPRO, frente al 27.38% de la muestra FOSFO y 37.4% en otras publicaciones (16). Los pacientes bien informados, no solo por parte del médico en la consulta, sino mediante información escrita a modo de trípticos que puedan consultar en su domicilio, serán capaces de reconocer y relacionar los síntomas que sufren con complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico (129). Así, podrán seguir las pautas indicadas tanto de manejo domiciliario como de solicitud de atención médica cuando la gravedad de los síntomas lo requiera. El papel activo de los pacientes sobre el proceso médico facilitará la recogida de información de los síntomas aparecidos en el postoperatorio durante la anamnesis en la consulta médica de control. Cuando añadimos un cuestionario en el que se realizan preguntas específicas sobre determinados síntomas, la recogida de información se multiplica. Estos son los factores por los cuales pensamos que la tasa de complicaciones derivadas de la biopsia prostática transrectal ha sido 3 veces mayor en la muestra FOSFO.

Al relacionar la presencia de complicaciones no infecciosas e infecciosas en nuestra muestra, observamos que la presencia de disuria tras la biopsia prostática es significativamente mayor en los pacientes que sufrieron una complicación infecciosa (51.22%) frente a los que no (5.04%). La disuria es uno de los síntomas más frecuentes del síndrome clínico asociado a la infección urinaria. Según los datos obtenidos, aquellos pacientes que refieran disuria en las semanas posteriores a la biopsia prostática deberán

ser monitorizados y estudiados para iniciar el tratamiento que pueda evitar la evolución a una complicación infecciosa grave.

Como hemos mencionado en apartados anteriores, la importancia de la profilaxis antibiótica es ampliamente reconocida en el control de las complicaciones infecciosas derivadas de la biopsia prostática transrectal (130). En nuestro trabajo reforzamos esta afirmación dado que la optimización dirigida a las características microbiológicas de nuestra población se traduce en un descenso significativo de las complicaciones infecciosas graves secundarias a la biopsia prostática transrectal.

En el proceso de optimización del proceso diagnóstico del cáncer de próstata, la búsqueda de factores dependientes del paciente y la técnica quirúrgica relacionados con el riesgo de sufrir una complicación potencialmente grave tras la biopsia de próstata son también objeto de estudio y discusión. Estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata concluyen que las comorbilidades, además de la edad, son factores predictores de la esperanza de vida de estos pacientes. Las comorbilidades asociadas incrementan de forma significativa el riesgo de muerte por causas no relacionadas con el cáncer de próstata. En un estudio con 19639 pacientes mayores de 65 años que no recibieron tratamiento curativo del cáncer de próstata (131), la mayoría de los pacientes con una CCI score (puntuación de Charlson Comorbidity Index) mayor de 2 murieron por otras causas a los 10 años de seguimiento, independientemente de su edad y del momento del diagnóstico. La agresividad del tumor tenía poco impacto en la supervivencia global, dato que sugiere que estos pacientes podrían haber prescindido de una biopsia de próstata y del diagnóstico de cáncer de próstata, evitando así la morbilidad asociada a estos procedimientos. En este estudio, los

pacientes con un CCI score menor de 1 presentaban un bajo riesgo de muerte a los 10 años, especialmente si presentaban lesiones bien o moderadamente diferenciadas. Estos datos subrayan la importancia de realizar un análisis de las comorbilidades del paciente antes de considerar la indicación de una biopsia prostática. La valoración de los riesgos derivados del proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes en relación con sus comorbilidades y el potencial beneficio en supervivencia global que aportaría el tratamiento del cáncer de próstata es imprescindible en la toma de decisiones ante la sospecha de un cáncer de próstata.

En la misma línea, las guías de la Asociación Europea de Urología recogen que la evidencia hasta la actualidad indica que para pacientes asintomáticos con cánceres de próstata clínicamente localizados y con una esperanza de vida menor de 10 años debido a su comorbilidad y/o edad, la ventaja oncológica de realizar un tratamiento activo sobre la conducta expectante es poco relevante (7). Por lo tanto, la indicación de realizar una biopsia de próstata y el tratamiento activo ante el diagnóstico de un cáncer de próstata se debe individualizar en función de las características clínicas del paciente. De esta forma se disminuirá la morbilidad asociada con la biopsia y el tratamiento activo del cáncer de próstata en pacientes que no verán incrementada su esperanza de vida al tratar el cáncer de próstata.

A esta historia natural lenta y poco agresiva de los tumores bien o moderadamente diferenciados se le añade la baja rentabilidad diagnóstica de la biopsia prostática, el la que la tasa de primeras biopsias positivas para tumor es de alrededor del 50% (51), obligando en los casos negativos a repetir la biopsia en aquellos varones en los que la sospecha clínica de cáncer de próstata siga siendo elevada. Es por ello, que la búsqueda de medidas que disminuyan el riesgo de desarrollar una *complicación infecciosa* es importante, para no disuadir a varones sanos que se podrían beneficiar de un tratamiento

precoz del cáncer de próstata de la realización de una biopsia prostática cuando ésta esté indicada. Además, el desarrollo de técnicas que ayuden a mejorar la rentabilidad diagnostica de la biopsia prostática es primordial. Una de estas mejoras es la biopsia prostática guiada por resonancia magnética prostática (pRM) y fusión de imágenes. En nuestra muestra, la tasa de resultados de biopsia negativos de la muestra CIPRO es del 44.09%, mientras que en la muestra FOSFO es del 32.02%. En los pacientes de la muestra CIPRO en los que se disponía de pRM previa a la biopsia se realizaba la biopsia de las lesiones sospechosas por fusión cognitiva ya que no se disponía de un ecógrafo con tecnología para fusionar las imágenes. En los pacientes con pRM previa a la biopsia de la muestra FOSFO, sin embargo, se ha realizado la fusión de imágenes de resonancia con ecografía gracias al software del ecógrafo Koelis. La precisión y rentabilidad diagnóstica que añade la fusión de imágenes mediante un software ha permitido aumentar la tasa de biopsias con resultado positivo para cáncer de próstata, mejorando así la sensibilidad de la prueba (132–137).

En un intento de buscar características del paciente que puedan predecir un incremento del riesgo de sufrir una *complicación infecciosa* potencialmente grave derivada de la biopsia de próstata transrectal, hemos analizado la relación entre las variables clínicas recogidas de la historia clínica del paciente y el desarrollo de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata transrectal. Ampliando el conocimiento sobre estos factores de riesgo, se podrá individualizar la indicación de la biopsia de próstata, demás de redactar protocolos de profilaxis específicos para los grupos de mayor riesgo con el objetivo de minimizar el impacto clínico del proceso diagnóstico del cáncer de próstata.

La presencia de determinados antecedentes clínicos y su relación con el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas ha sido ampliamente estudiada en la literatura (24). Entre estas variables clínicas destacan la edad, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco y la presencia de comorbilidades como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los estados de inmunosupresión. En el caso específico de la biopsia de próstata transrectal, no se ha llegado a ningún consenso en cuanto a la identificación de variables clínicas de riesgo de complicación infecciosa tras la biopsia, encontrando resultados dispares en los múltiples estudios publicados (17,138,139). Entre las explicaciones a esta diferencia en los resultados se encuentran la gran variabilidad de las poblaciones estudiadas, los diferentes diseños de los estudios, los periodos de seguimiento, los protocolos de biopsia y las definiciones de complicaciones, que difieren de forma importante entre las publicaciones. A pesar de que en la literatura no se dispone de datos concluyentes sobre los factores de riesgo de sufrir una complicación infecciosa tras una biopsia prostática transrectal, es fundamental obtener la información relacionada con todos estos factores durante la anamnesis para conocer la situación basal del paciente candidato a una biopsia prostática (49). Discutiremos a continuación algunas de las variables más frecuentemente estudiadas en la literatura.

El grupo de Carignan *et al* a relacionado la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con las complicaciones infecciosas tras biopsia de próstata (54). El síndrome metabólico y la diabetes mellitus, así como la edad avanzada también han demostrado aumentar el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas en múltiples estudios (26,47,54).

La presencia de diabetes mellitus es uno de los potenciales factores de riesgo más estudiados (54,140). Se conoce que esta enfermedad deteriora el estado general del paciente, disminuyendo la resistencia sistémica a agresiones como la translocación

bacteriana que se produce durante la biopsia prostática transrectal. Además, la capacidad de cicatrización de estos pacientes está disminuida, incrementando así el riesgo de complicaciones infecciosas tras los procedimientos quirúrgicos. Los pacientes diabéticos presentan también disfunciones vesicales que favorecen la retención urinaria y consecuente incremento de la incidencia de bacteriuria que puede complicarse en una infección urinaria (141). A diferencia de los hallazgos del grupo de trabajo de Ding *et al.* donde los pacientes diabéticos sometidos a biopsia prostática transperineal presentaban un Odds Ratio de 2.037 de padecer una complicación infecciosa tras la biopsia (142), los pacientes diabéticos de nuestro estudio no vieron incrementado el riesgo de sufrir una complicación infecciosa tras la biopsia prostática transrectal. Tampoco hemos identificado un incremento de riesgo de complicación infecciosa en relación con la edad, el índice de masa corporal, el antecedente de tabaquismo y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La institucionalización y el antecedente de hospitalización previa a una intervención quirúrgica se relaciona con la presencia de gérmenes multirresistentes en la flora del paciente, aumentando así el riesgo de infecciones postquirúrgicas clínicamente significativas (143,144). Todos los pacientes de nuestro estudio residían en su domicilio particular, por lo que no hemos podido analizar la relación entre las complicaciones infecciosas post biopsia y la institucionalización. El 15% de los pacientes que presentaron una complicación infecciosa tras la biopsia habían estado hospitalizados durante los 6 meses previos al procedimiento, tasa similar (15.79%) al grupo de pacientes que no sufrieron una complicación infecciosa post biopsia.

La exposición a antibióticos los meses previos a un procedimiento médico se ha relacionado también con la presencia de gérmenes resistentes en la flora de los pacientes, suponiendo un importante factor de riesgo de complicación infecciosa (20). En la

población estudiada en este proyecto el 29.27% de los pacientes que sufrieron una complicación infecciosa tras la biopsia prostática transrectal habían tomado antibióticos los 3 meses previos al procedimiento, cifras significativamente mayores que en los pacientes que no sufrieron una complicación infecciosa tras la biopsia. Consideramos de vital importancia la recogida de este dato durante la anamnesis realizada en la consulta previa a la indicación de la biopsia prostática dado que la exposición reciente a antibióticos puede modificar nuestra indicación quirúrgica. En función de la sospecha clínica de cáncer de próstata y las comorbilidades del paciente se podrá valorar retrasar la realización de la biopsia de próstata hasta considerar que el riesgo relacionado con la presencia de flora bacteriana resistente ha disminuido. Cuando las características clínicas no permiten el retraso en el diagnóstico, como ocurre en pacientes con sospecha clínico-radiológica de un cáncer clínicamente significativo, se deberán buscar métodos que ayuden en la detección y manejo de gérmenes resistentes.

Uno de los procedimientos más extendidos para la búsqueda de gérmenes resistentes presentes en la flora bacteriana de los pacientes es la realización de cultivos rectales. La profilaxis antibiótica dirigida según cultivo rectal ha demostrado ser efectiva para la prevención de complicaciones infecciosas graves en pacientes de alto riesgo (49). Sin embargo, la incorrecta recogida de las muestras rectales y el potencial cambio de la flora rectal desde que se recoge la muestra rectal hasta que se hace la biopsia prostática deriva en estudios que no demuestran la utilidad de esta forma de profilaxis antibiótica dirigida (20,49). Además, se añaden problemas económicos y logísticos, dado que la recogida de cultivos rectales requiere de mayor número de consultas médicas y procedimientos, así como de material de laboratorio específico. A pesar de las limitaciones de la recogida de las muestras rectales, la Asociación Europea de Urología

describe la profilaxis antibiótica dirigida por cultivo rectal como una buena estrategia de profilaxis de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática transrectal (7).

Otra de las estrategias es el diagnóstico de bacteriuria en los pacientes que van a someterse a una biopsia prostática, método recomendado previo a técnicas endourológicas como la resección transuretral vesical y prostática (145,146). Durante la biopsia de próstata transrectal se ponen en contacto el tracto gastrointestinal con la vía urinaria y el torrente sanguíneo favoreciendo la translocación de gérmenes de un territorio a otro. A pesar de la importancia que tiene la detección de bacteriuria en los pacientes que van a ser sometidos a un procedimiento endourológico, su papel en la biopsia de próstata transrectal no está tan claro. Fontana *et. al* describen hasta un 20-53% de urocultivos positivos previos a biopsia prostática en su estudio, sin encontrar una clara relación con el desarrollo de una infección posterior a la biopsia (20). A todos los pacientes de la muestra FOSFO de nuestro estudio se les ha recogido una muestra de orina previo a la biopsia con el objetivo de estudiar la relación de la bacteriuria previa a la biopsia con la aparición de complicaciones infecciosas. La tasa de bacteriuria previa a la biopsia fue del 4.60% y la incidencia de complicaciones infecciosas fue similar en los pacientes con bacteriuria previa a la biopsia (9.09%) y en aquellos con urocultivo negativo (8.89%). Tampoco hemos encontrado relación entre la bacteriuria previa a la biopsia y las complicaciones de características graves. Ninguno de los pacientes que presentaron bacteriuria previa a la biopsia sufrieron una complicación grave tras la biopsia, mientras que los dos pacientes de la muestra FOSFO que sufrieron una complicación infecciosa grave tras la biopsia prostática transrectal presentaron urocultivo negativo previo a la biopsia. Los datos obtenidos en nuestro estudio apoyan los datos publicados por otros grupos de trabajo (107,147), pudiendo afirmar que el despistaje de bacteriuria previa a la biopsia mediante urocultivos no ha demostrado ser un método útil

de prevención de infecciones tras la biopsia de próstata. Además, el tratamiento antibiótico innecesario de pacientes asintomáticos puede incrementar la tasa de resistencias antibióticas.

El estudio de las características de los pacientes con bacteriuria previa a la biopsia nos ha aportado información adicional. En la población FOSFO, los pacientes mayores de 65 años presentan con mayor frecuencia bacteriuria previa a la biopsia. Como consecuencia del envejecimiento aparecen disfunciones vesicales como la retención o la incontinencia urinarias, además de una mayor fragilidad sistémica y comorbilidades asociadas, favoreciendo el desarrollo de infecciones, entre las que destacan las infecciones urinarias (148–150). A pesar de esta mayor incidencia de bacteriuria previa a la biopsia en los pacientes mayores de 65 años de la muestra FOSFO, no hemos detectado una mayor tasa de complicaciones infecciosas en este grupo de pacientes.

Hemos analizado el subgrupo de pacientes de nuestra muestra FOSFO que presentaban síntomas del tracto urinario inferior (STUI) antes de la biopsia, para valorar si las disfunciones vesicales e infravesicales pueden estar en relación con la presencia de bacteriuria previa y posterior a la biopsia. Los pacientes con STUI antes de la biopsia de la muestra FOSFO no presentaron una mayor tasa de bacteriuria previa a la biopsia. Sin embargo, la incidencia de bacteriuria posterior a la biopsia si que resultó ser mayor en este grupo de pacientes, presentando diferencias significativas en aquellos que sufrían STUI graves. A pesar de la presencia de bacterias en orina, la tasa de complicaciones infecciosas no resultó ser mayor en el grupo de pacientes con STUI. Este hecho obliga a realizar investigaciones adicionales para estudiar los factores que incrementan la presencia de bacteriuria posterior a la biopsia en los pacientes con STUI y su implicación clínica.

Continuando con el estudio de los pacientes que presentan síntomas del tracto urinario inferior y un inadecuado vaciado vesical secundario a la hiperplasia prostática (43), hemos analizado la relación de estos factores con el desarrollo de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática. El grupo de Ding *et al.*, en su estudio retrospectivo de 2192 pacientes, encuentran una relación independiente entre el antecedente de retención urinaria y el desarrollo de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática transrectal (142). Explican que la presencia de orina residual es un medio adecuado para la reproducción bacteriana. Además, estos pacientes precisan de cateterización urinaria, facilitando la diseminación bacteriana a través de la vía urinaria. En nuestra muestra, el 58.54% de los pacientes que sufrieron una complicación infecciosa presentaba STUI, frente al 60.55% de los pacientes que no presentaron una complicación infecciosa tras la biopsia. El volumen prostático, en teórica relación con un patrón miccional obstructivo y mayor tasa de residuo postmiccional, tampoco ha resultado ser un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas en nuestra muestra analizada.

En los pacientes con antecedente de una biopsia prostática previa, la incidencia de bacteriuria antes de la biopsia del estudio actual ha sido dos veces mayor que en la observada en los pacientes que no se habían sometido a una biopsia prostática previa. Toda manipulación de la vía urinaria implica una alteración anatómica y funcional que puede incrementar el riesgo de infección urinaria pudiendo influir de forma negativa en exploraciones urológicas posteriores (145,146,151). El grupo de Loeb *et al.* (152), por ejemplo, observaron que los pacientes que se sometían a biopsias prostáticas repetidas presentaban un aumento de riesgo de complicación infecciosa. En nuestro estudio, sin embargo, este grupo de pacientes no presentó un incremento de riesgo de complicaciones infecciosas.

Los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica también han presentado mayor incidencia de bacteriuria previa a la biopsia, datos en consonancia con lo recogido en la literatura (153), sin que se conozca el motivo de esta asociación.

Continuando con el análisis de los antecedentes clínicos que puedan estar relacionados con el desarrollo de una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata transrectal, debemos mencionar que los pacientes inmunosuprimidos de nuestro estudio han presentado una mayor incidencia de estas complicaciones derivadas de la biopsia prostática.

En la muestra CIPRO, 4 pacientes presentaban datos clínicos compatibles con un estado de inmunosupresión. De ellos, tres pacientes presentaron complicaciones infecciosas de características graves como consecuencia de la biopsia de próstata transrectal. Uno de los pacientes estaba en tratamiento inmunosupresor con micofenolato y tacrolimus por un trasplante hepático y requirió ingreso hospitalario durante 6 días para manejar el cuadro infeccioso secundario a la biopsia prostática transrectal. Otro de los pacientes estaba diagnosticado de un mieloma múltiple y una gammapatía monoclonal. Éste, requirió ingreso hospitalario durante 2 días donde se le dio soporte médico y antibiótico para el manejo inicial de una sepsis urinaria secundaria al procedimiento quirúrgico. El último paciente, inmunodeprimido por un síndrome mielodisplásico, precisó de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y posteriormente en la planta de urología durante 5 días, aportándole así el soporte hemodinámico y antibiótico necesario para el tratamiento de la sepsis urinaria derivada de la biopsia de próstata transrectal.

Sin embargo, en la muestra FOSFO, 7 pacientes presentaban datos clínicos compatibles con inmunosupresión, pero ninguno de ellos sufrió una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata transrectal.

El grupo de Wammack *et al.* estudió la morbilidad de los pacientes inmunodeprimidos sometidos a una biopsia prostática transrectal (138). En sus resultados no observan un incremento de la incidencia de complicaciones infecciosas leves ni de urosepsis, afirmando así que esta técnica no implica mayor riesgo de complicación infecciosa en la población inmunosuprimida. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en nuestra muestra FOSFO. Basándonos en ellos, podemos eliminar la necesidad de utilizar protocolos individualizados de biopsia prostática en los pacientes inmunosuprimidos. La mayor tasa de complicaciones infecciosas graves en los pacientes inmunosuprimidos de la muestra CIPRO puede estar relacionado con la posible presencia de gérmenes resistentes al ciprofloxacino en su flora bacteriana, dato que no se ha recogido en este estudio pero que conocemos por los informes emitidos por el Servicio de Microbiología de nuestro centro.

Continuando con los posibles factores de riesgo de complicaciones infecciosas, hemos mencionado previamente la relación que existe entre la manipulación de la vía urinaria con el riesgo de desarrollar una infección urinaria. La lesión de la mucosa urotelial tras la instrumentalización permite la fácil colonización e invasión de la vía urinaria por uropatógenos. Los portadores de dispositivos urinarios permanentes como la sonda vesical o catéter ureteral son, por lo tanto, pacientes más susceptibles de padecer una infección urinaria tras procedimientos urológicos (154). En nuestra muestra no hemos encontrado asociación estadística entre la potencial lesión urotelial por manipulación

urinaria y una mayor tasa de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata transrectal. Este análisis está limitado por el pequeño número de pacientes de este grupo, ya que únicamente 5 pacientes portaban un dispositivo urinario en el momento de la biopsia. Serán necesarios estudios con mayor número de pacientes portadores de dispositivos urinarios para conocer el riesgo que tienen estos pacientes de sufrir una complicación infecciosa tras la biopsia prostática transrectal.

Además de los factores intrínsecos de los pacientes presentes antes del procedimiento quirúrgico, la técnica quirúrgica y las complicaciones derivadas de ella son variables relacionadas con el desarrollo de complicaciones infecciosas. Estas variables han sido estudiadas desde hace años con intención de optimizar la técnica quirúrgica y disminuir así la morbilidad derivada de la biopsia prostática. Una de las variables más estudiada ha sido el número de cilindros de biopsia realizados durante el procedimiento quirúrgico. A medida que aumenta el número de cilindros de biopsia, la probabilidad de que la aguja de biopsia introduzca bacterias rectales en el sistema urinario se ve incrementada, aunque no es una afirmación concluyente. A pesar de que estudios como los del grupo de Ghafoori *et al.* y del grupo de Ding *et al.* (142,155) encuentran una relación directa entre el incremento del número de cilindros de biopsia y el riesgo de sufrir una complicación infecciosa posterior, existen muchos otros grupos que no han encontrado un incremento significativo de complicaciones infecciosas en los pacientes a los que se les recogen más de 12 cilindros de biopsia (7,49–53,114). Entre las publicaciones que no describen una relación directa entre el número de cilindros de biopsia realizados y el desarrollo de complicaciones infecciosas se encuentra un metaanálisis sobre 2230 pacientes (44), estudio en el que se basa la Asociación Europea de Urología para emitir sus recomendaciones. Los resultados obtenidos en nuestro estudio

muestran que un mayor número de cilindros realizados no está estadísticamente relacionado con un incremento en la incidencia de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata, acorde con las investigaciones antes citadas y con la revisión sistemática de la literatura más actualizada.

La preparación rectal previa a la biopsia prostática ha sido objeto de estudio por parte de muchos grupos de trabajo, ya que la reducción de contenido fecal en el recto podría teóricamente relacionarse con una menor translocación bacteriana a la vía urinaria. Sin embargo, el uso de enema de limpieza previo a la biopsia no ha demostrado tener impacto en el riesgo de sufrir una complicación infecciosa (44,156–159). Las conclusiones de estas investigaciones sobre la preparación rectal previa a la biopsia transrectal las podemos relacionar con los hallazgos de nuestro estudio, donde la presencia de heces en el tacto rectal previo a la biopsia prostática no se ha asociado con un incremento de la incidencia de complicaciones infecciosas tras la misma. La forma de limpieza rectal que ha demostrado tener un claro impacto en la reducción de las complicaciones infecciosas secundarias a la biopsia prostática transrectal es la limpieza rectal con povidona-iodada (44,56–58,68,155,159).

Entre los objetivos secundarios de nuestro proyecto de investigación se encuentra el análisis de las consecuencias que tiene el desarrollo de una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata en aquellos pacientes que serán sometidos a una prostatectomía radical tras el diagnóstico de cáncer de próstata. Diferentes estudios postulan que la inflamación periprostática secundaria a la biopsia de próstata puede dificultar la prostatectomía radical cuando se realiza dentro de las primeras 6 semanas tras la biopsia (160,161). Basándonos en estos hallazgos, podríamos deducir que la inflamación

secundaria a una complicación infecciosa podría relacionarse con un incremento en la tasa de complicaciones tras la prostatectomía radical por un mecanismo similar. Por lo tanto, conocer la necesidad de tomar medidas adicionales a la hora de realizar la prostatectomía radical y poder informar al paciente de los riesgos quirúrgicos añadidos por su antecedente de infección post-biopsia ayudaría a mejorar la calidad asistencial.

En nuestro estudio hemos considerado como factores que definen el grado de dificultad técnica de la prostatectomía radical a la adhesión a planos periprostáticos (presente en el 26.97% de los casos), a la lesión de tejidos adyacentes y a las pérdidas hemáticas mayores de 500cc. Sin embargo, la presencia de complicación infecciosa tras la biopsia de próstata no se ha asociado con una técnica quirúrgica más dificultosa. De modo similar, en el estudio de cohortes retrospectivo sobre 26254 pacientes realizado por el grupo de Olvera-Posada *et al.* tampoco encuentran un incremento de las complicaciones graves durante la prostatectomía radical en pacientes con antecedente de infección tras la biopsia prostática (162).

Además del estudiar la efectividad y la seguridad del protocolo actualizado de profilaxis antibiótica y analizar los potenciales factores de riesgo para sufrir una complicación infecciosa tras la biopsia y sus posibles consecuencias cuando se indica la prostatectomía radical, hemos querido evaluar la influencia de la biopsia sobre los síntomas del tracto urinario inferior. Para ello, hemos solicitado a los pacientes de la muestra FOSFO la cumplimentación del cuestionario IPSS en dos momentos distintos del estudio. El día en el que se realiza la biopsia responden el cuestionario IPSS describiendo los síntomas presentes los 30 días previos a la biopsia. Pasados 30 días de la biopsia rellenan nuevamente el cuestionario con los síntomas que presentan en ese momento.

El 66% de los pacientes de la muestra FOSFO respondieron a ambos cuestionarios. Esta baja tasa de respuesta se debe mayormente a la pandemia mundial por SARS-CoV-2 sufrida durante el reclutamiento y seguimiento de los pacientes a partir de marzo de 2020. Muchos de los pacientes reclutados a los que se les realizó la biopsia prostática durante el confinamiento domiciliario decretado por las autoridades sanitarias en contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, tuvieron la consulta de control pasado el mes de la biopsia prostática de forma telefónica. En la entrevista telefónica se les preguntaba específicamente por los síntomas recogidos en la "Encuesta de salud para pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal" ya que tiene relevancia clínica al margen del estudio de investigación. Sin embargo, la respuesta de los cuestionarios IPSS sobre los síntomas del tracto urinario inferior no se recogieron en el periodo de alerta sanitaria, donde se priorizó la asistencia sanitaria a la investigación. A pesar de la limitación en el número de cuestionarios de los que disponemos, podemos afirmar que la biopsia de próstata únicamente provocó empeoramiento de los STUI en el 22.75% de los pacientes, dato que refuerza los estudios publicados al respecto. El grupo de Marra *et al.*, por ejemplo, no encuentran diferencias entre el resultado de IPSS previo a la biopsia y la gravedad de los STUI recogidos en el cuestionario IPSS cumplimentado 40 días después de la biopsia prostática (163).

El último objetivo de nuestro proyecto de investigación que debemos analizar y discutir es la flora bacteriana de los varones sometidos a biopsia prostática transrectal en nuestro hospital. El análisis periódico de las características de los microorganismos presentes en los pacientes del medio en el que trabajamos es de vital importancia para ajustar los protocolos de profilaxis y tratamiento a los cambios que sufre la microbiota local. El ambiente microbiológico cambia en función del área geográfica en la que nos

encontramos debido a las diferentes características de los habitantes de la región y a la variabilidad en el uso de los fármacos antibióticos. Los microorganismos tratan de sobrevivir al efecto de los antibióticos traduciéndose en el desarrollo de resistencias antibióticas. Estos continuos cambios en la flora bacteriana conceden gran importancia al trabajo en colaboración con el Servicio de Microbiología para poder entender los cambios en las características de los uropatógenos involucrados en las infecciones derivadas de las biopsias prostáticas y poder actualizar los protocolos a medida que aparecen variaciones en esta flora bacteriana local (20).

Comenzaremos con el análisis de los urocultivos recogidos una semana antes de realizar la biopsia prostática en los varones de la muestra FOSFO. Como hemos comentado en apartados anteriores, la recogida de esta muestra tiene dos objetivos: estudiar la asociación de la bacteriuria previa a la biopsia con el riesgo de sufrir una complicación infecciosa tras ella y conocer las características microbiológicas de los pacientes que se van a someter a una biopsia prostática para poder así optimizar en el futuro las pautas de profilaxis antibiótica.

El 4.6% de los urocultivos recogidos una semana antes de la biopsia prostática fueron positivos, aislando uropatógenos habituales (164,165) como la *klebsiella pneumoniae* (9.09%), *pseudomona aeruginosa* (18.18%), *enterococcus faecalis* (18.18%), *proteus mirabilis* (27.27%), *staphylococcus saprophyticus* (9.09%), *escherichia coli* (18.18%) y *klebsiella oxytoca* (9.09%). Una de las *klebsiella pneumoniae* y una *escherichia coli* aisladas resultaron resistentes al ciprofloxacino. En el caso de la sensibilidad a la fosfomicina, las 2 *pseudomona aeruginosa* que se aislaron fueron resistentes a la fosfomicina, así como uno de los *proteus mirabilis* aislados.

A pesar de la profilaxis antibiótica, el 72.72% de los urocultivos positivos previos a la biopsia persistieron positivos una semana después de la misma. Los microorganismos aislados en estos urocultivos presentaban los mismos perfiles de sensibilidad que los urocultivos previos a la biopsia prostática, a excepción de una *klebsiella pneumoniae* que desarrolló resistencia a la fosfomicina tras la pauta de profilaxis y la biopsia. Ante estos resultados podemos postular que la profilaxis antibiótica antes de la biopsia prostática transrectal no modifica la tasa de urocultivos positivos posteriores al procedimiento quirúrgico. Por lo tanto, la persistencia de microorganismos en la vía urinaria tras la administración de antibiótico profiláctico puede estar en relación con una dosis antibiótica insuficiente para la erradicación de los uropatógenos. Sin embargo, únicamente uno de los pacientes con urocultivo positivo previo a la biopsia sufrió una complicación infecciosa tras el procedimiento quirúrgico. Ante este hallazgo, podemos sostener que a pesar de que la dosis de antibiótico utilizada no es suficiente para erradicar los uropatógenos presentes en la vía urinaria, es eficaz para neutralizar su virulencia, evitando así el desarrollo de una complicación infecciosa tras la biopsia prostática.

Además, la incidencia de bacteriuria previa a la biopsia en el grupo de pacientes que sufrió una complicación infecciosa es similar a la del grupo que no sufrió una complicación infecciosa. Estos resultados refuerzan los hallazgos obtenidos en la revisión bibliográfica realizada, donde la detección de bacteriuria previa a la biopsia no demuestra ser un método útil para la predicción y prevención del desarrollo de una complicación infecciosa tras la biopsia (106–108,166–170). Una de las razones de la falta de relación de la bacteriuria con el desarrollo de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata es la ausencia de lesión del urotelio durante el procedimiento quirúrgico. Al contrario de lo que ocurre en las cirugías endourológicas, donde hay importante riesgo de lesión urotelial y diseminación bacteriana (145,146,151), las bacterias presentes en la orina en

el momento de la biopsia no serán influenciadas por la biopsia ni tendrán un fácil acceso al torrente sanguíneo.

Como hemos mencionado en apartados anteriores, observamos una mayor incidencia de urocultivos positivos previos a la biopsia en varones mayores de 65 años, en aquellos diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en los que presentan como antecedente una biopsia prostática previa, sin que este hallazgo se relacione con un mayor riesgo de sufrir una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata transrectal. En aquellos pacientes con STUI previos a la biopsia, en los cuales hay mayor riesgo de orina residual y por tanto de bacteriuria (171), tampoco hemos encontrado una mayor tasa de bacteriuria previa a la biopsia, ni de complicaciones infecciosas en aquellos con bacteriuria previa a la biopsia.

Discutiremos a continuación los perfiles de sensibilidad de los gérmenes aislados en los urocultivos recogidos antes de la biopsia de próstata. En el "Informe Acumulado de Sensibilidad a Antimicrobianos" publicado en 2022 del Hospital de Galdakao la tasa de *escherichia coli* aislados en orina sensibles a la fosfomicina en varones mayores de 64 años fue de 98.7%. En el caso del ciprofloxacino, la sensibilidad disminuye a un 75.1% en la misma población (124). La fosfomicina sólo presenta puntos de corte publicados por el Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST) mediante la técnica de difusión por disco placa para *escherichia coli*, motivo por el cuál en el informe mencionado se carece de datos de sensibilidad frente a fosfomicina para otras enterobacterias de nuestro medio. En los cultivos de los pacientes incluidos en el estudio se ha testado específicamente la sensibilidad a la fosfomicina mediante la técnica de CMI con el objetivo de conocer la sensibilidad a la fosfomicina de los uropatógenos asilados. La tasa de gérmenes

resistentes a fosfomicina en las muestras de orina recogidas antes de la realización de la biopsia prostática de nuestra muestra FOSFO ha sido del 27.27%. A pesar de presentar microorganismos resistentes a la fosfomicina en orina una semana antes de la biopsia y no haber recibido tratamiento dirigido para su erradicación, estos pacientes no han presentado complicaciones infecciosas tras la biopsia. Este dato apoya lo mencionado en los párrafos anteriores, donde afirmamos que la detección de microorganismos en orina antes de la biopsia no está relacionado con un mayor riesgo de infección tras la biopsia de próstata.

Tras el estudio de los resultados de nuestra población analizada y la revisión exhaustiva de la bibliografía más actual mencionada en apartados anteriores, no recomendamos la realización de urocultivos previos a la biopsia dado que no es un procedimiento eficiente para la detección de pacientes con riesgo de sufrir una complicación infecciosa tras la biopsia prostática. El diagnóstico de bacteriuria previa a la biopsia no nos ha ayudado a predecir el desarrollo de complicaciones infecciosas en los posibles grupos de mayor riesgo ni tampoco aquellos casos potencialmente graves.

Analizaremos ahora los resultados obtenidos de los urocultivos recogidos una semana después de la biopsia, independientemente del desarrollo de complicaciones tras la biopsia. El 10.58% de los urocultivos posteriores a la biopsia prostática resultaron positivos. El 22.22% de ellos tenían el urocultivo previo a la biopsia positivo. El subgrupo de pacientes diabéticos y los que presentaban STUI graves previos a la biopsia presentan un incremento significativo de la tasa de bacteriuria tras la biopsia. A pesar de la ausencia de lesión del urotelio durante la biopsia, la entrada de bacterias a la próstata y su posterior

diseminación hasta la uretra y vejiga en pacientes con un inadecuado vaciado vesical puede explicar la mayor incidencia de bacteriuria en estos grupos de pacientes (171).

La mayoría de las complicaciones derivadas de la biopsia prostática transrectal ocurren en la primera semana tras el procedimiento (43,50,114). Este hecho explica que la incidencia de bacteriuria la semana posterior a la biopsia sea significativamente mayor en el grupo de pacientes que ha sufrido una complicación infecciosa en nuestra población. Además, todos los pacientes de la muestra FOSFO que han presentado síntomas compatibles con una complicación infecciosa han solicitado atención médica durante la primera semana después de la biopsia. En estos pacientes, el urocultivo recogido una semana después de la biopsia prostática no ha servido para poder hacer un diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones dado que los pacientes han consultado en un centro médico antes de la recogida del urocultivo. Es por este motivo por el cual postulamos que la utilidad de la recogida de urocultivos una semana después de la biopsia prostática transrectal para el despistaje de una posible complicación infecciosa es limitado.

La información detallada que se ha entregado previamente a los pacientes ha podido contribuir a la solicitud temprana de atención médica, ayudando al diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones derivadas de la biopsia prostática transrectal. Además, los dos pacientes que sufrieron una complicación de características graves presentaron urocultivo negativo. Por ello, tampoco podemos concluir que el resultado de los urocultivos recogidos una semana después de la biopsia prostática nos ayuda a predecir el desarrollo de complicaciones graves derivadas del procedimiento quirúrgico. Sin embargo, la información a modo de trípticos que se le ha aportado al paciente ha podido ayudar en el abordaje de las complicaciones en sus estadios más iniciales, evitando así la evolución a situaciones de gravedad (172–174).

El análisis de los resultados de los urocultivos recogidos una semana después de la biopsia nos ha aportado información sobre las características de la translocación bacteriana que ocurre durante la biopsia de próstata transrectal. Como hemos mencionado en apartados anteriores, el mayor número de urocultivos positivos posteriores a la biopsia puede estar relacionado con el paso de microorganismos del recto al tejido prostático (20). Una vez allí, los microorganismos colonizan las glándulas prostáticas y acceden a la uretra a través del conducto eyaculador. Los gérmenes que alcanzan la uretra y la vejiga pueden colonizar y reproducirse en el urotelio dando lugar a una infección urinaria. En nuestro estudio, los pacientes con dificultad para el vaciado vesical, como los diabéticos y pacientes con STUI, tienen una mayor tasa de urocultivos positivos posteriores a la biopsia prostática, hallazgo que apoya la teoría del crecimiento bacteriano en la orina vesical residual.

Los patógenos aislados en los urocultivos recogidos una semana después de la biopsia prostática han sido gérmenes que habitualmente forman parte de la microbiota rectal (104,175,176): *klebsiella pneumoniae* (3.7%)*, pseudomona aeruginosa* (3.7%)*, proteus mirabilis* (11.11%)*, klebsiella aerogenes* (7.4%)*, enterobacter spp* (7.4%)*, escherichia coli* (51.85%)*, klebsiella oxytoca* (18.51%). En estos cultivos, al igual que en los recogidos antes de la biopsia prostática, se ha analizado la sensibilidad a la fosfomicina mediante la técnica de CMI y de disco-placa para el ciprofloxacino. La tasa de resistencia a la fosfomicina en los urocultivos posteriores a la biopsia de próstata ha sido del 29.63% (*klebsiella pneumoniae, pseudomona aeruginosa, proteus mirabilis, klebsiella aerogenes, enterobacter spp, escherichia coli*) y al ciprofloxacino del 11.11% (*escherichia coli*). La incidencia de gérmenes resistentes a la fosfomicina ha sido similar en las muestras recogidas antes y después de la administración de fosfomicina. Estos datos nos pueden orientar a que la pauta de fosfomicina utilizada como profilaxis no

provoca una importante presión sobre los microorganismos presentes en el individuo, evitando así el desarrollo de resistencias secundarias a la profilaxis antibiótica utilizada. La pauta de profilaxis ha sido, además, capaz de neutralizar la cantidad de inóculo bacteriano viable, disminuyendo así su capacidad para desarrollar una complicación infecciosa, como lo demuestra que únicamente el 25.92% de los pacientes en los que se ha detectado bacteriuria la primera semana tras la biopsia ha desarrollado una complicación infecciosa. Además, la totalidad de estas complicaciones infecciosas han presentado características de levedad, dato que apoya que la pauta de profilaxis utilizada restringe la virulencia de los gérmenes implicados en las complicaciones derivadas de la biopsia prostática transrectal. Estos datos están en concordancia con los últimos estudios sobre la profilaxis antibiótica con fosfomicina realizados por el grupo de Cardoso *et. al* (108).

Cuando se analizan las consecuencias clínicas de la presencia de cepas bacterianas resistentes a la fosfomicina en los cultivos, se encuentran discrepancias entre los hallazgos de resistencia in vitro y sus consecuencias clínicas. Algunas de las modificaciones que sufren las bacterias para desarrollar resistencia a la fosfomicina se traducen en un menor *fitness* y ausencia de estabilidad de estas bacterias, disminuyendo así su carácter virulento (85–87). Este fenómeno puede explicar el desarrollo de complicaciones leves únicamente en el 25% de los pacientes en los que crece un microorganismo resistente a la fosfomicina en el urocultivo recogido 1 semana después de la biopsia prostática transrectal.

Continuando con el estudio de las características de la flora bacteriana de los pacientes estudiados en nuestro proyecto de investigación, analizaremos los urocultivos

y hemocultivos recogidos a los pacientes que solicitaron atención médica por presentar síntomas compatibles con una complicación infecciosa secundaria a la biopsia de próstata transrectal.

En el primero de los grupos a estudio (muestra CIPRO), solo se recogieron urocultivos en el 84.21% de los pacientes con clínica compatible con una complicación infecciosa, resultando positivos algo menos de la mitad de los mismos (47.37%). En cuanto a los hemocultivos, se solicitaron en el 52.63% de los pacientes y la mitad de ellos fueron positivos. Los resultados de los cultivos recogidos ante una complicación infecciosa en la muestra CIPRO son algo inferiores que lo descrito en la literatura, donde la tasa de positividad de los cultivos recogidos ante la sospecha de una complicación infecciosa derivada de una biopsia prostática es del 60-63% (46). Como se desprende de estos datos y debido a que la recogida de cultivos no ha sido protocolizada, no podemos asociar su resultado con las variables clínicas recogidas ni con la pauta de profilaxis antibiótica.

Por otra parte, el análisis de los resultados microbiológicos de los cultivos nos ha aportado información sobre las características de la flora bacteriana implicada en las complicaciones derivadas de una biopsia prostática transrectal. El 100% de los microorganismos aislados en las muestras de orina recogidas durante la complicación infecciosa en la muestra CIPRO fue *escherichia coli.* En el 80% de loa hemocultivos se aisló *escherichia coli* y en 1 paciente se aisló *enterobacter cloacae*. La tasa de sensibilidad a la fosfomicina en los urocultivos fue del 100%. Dicha sensibilidad a la fosfomicina es similar a la descrita en los informes microbiológicos locales del año 2017 (93), donde la sensibilidad de *escherichia coli* a la fosfomicina en el total de cepas estudiadas fue del 97.1%. Sin embargo, en el caso de la sensibilidad al ciprofloxacino, los datos obtenidos en nuestro estudio difieren significativamente a los recogidos en dicho

informe publicado en el año 2017. La flora hospitalaria presenta una sensibilidad al ciprofloxacino del 75.5%, mientras que en nuestro estudio únicamente el 22.22% de las cepas de *escherichia coli* eran sensibles a este antibiótico. Esta diferencia puede explicarse por la selección de cepas resistentes en los pacientes a los que se administra ciprofloxacino como profilaxis antibiótica, siendo éstas las causantes de la complicación infecciosa derivada de la biopsia de próstata transrectal (177). Para apoyar con rotundidad esta afirmación deberíamos disponer de cultivos rectales previos que nos informasen de las características de los microorganismos que se translocarán durante la biopsia prostática transrectal. En la revisión sistemática llevada a cabo por el grupo de Scott *et. al* (103) se concluye que en las complicaciones infecciosas que aparecen en los pacientes tras una profilaxis antibiótica empírica, los gérmenes causantes tienen una alta incidencia de resistencia a las quinolonas, concordante con nuestro estudio. Además, la tasa de complicaciones infecciosas disminuye significativamente cuando se realizar una profilaxis antibiótica dirigida a la sensibilidad testada en las muestras rectales recogidas previo a la biopsia prostática transrectal.

En el segundo grupo (muestra FOSFO), obtenemos resultados diferentes. El número de urocultivos recogidos fue menor (68.18% frente al 84.21%), siendo la tasa de urocultivos positivos similar (40%). En el 100% de los pacientes que presentaron una complicación infecciosa grave se recogieron tanto urocultivo como hemocultivos.

El microorganismo más frecuentemente aislado en los urocultivos fue *escherichia coli* multisensible (50%). A diferencia de los urocultivos de la muestra CIPRO y en similitud con los resultados publicados por otros grupos de trabajo (46), en la muestra FOSFO se han aislado otros gérmenes como son la *klebsiella pneumoniae* sensible a

ciprofloxacino y resistente a fosfomicina (16.66%), *klebsiella oxytoca* sensible a ciprofloxacino (16.66%) y *proteus mirabilis* sensible a ciprofloxacino y resistente a fosfomicina (16.66%). En 1 paciente se aislaron dos microrganismos en el mismo urocultivo: *klebsiella oxytoca* sensible a ciprofloxacino y *escherichia coli* multisensible.

En cuanto a la incidencia de gérmenes resistentes a fosfomicina aislados en los cultivos recogidos durante la *complicación infecciosa* derivada de la biopsia ha sido mayor en la muestra FOSFO (33.33%) que en la muestra CIPRO (0%). Los microorganismos resistentes a la fosfomicina fueron *klebsiella pneumoniae, proteus mirabilis,* implicados ambos en complicaciones de características leves. Es probable que el incremento de la resistencia a la fosfomicina haya sido inducido por el uso de este antibiótico como profilaxis previa a la biopsia, sin que ello se haya traducido en un incremento de las *complicaciones infecciosas*. Este fenómeno refuerza lo postulado anteriormente: la resistencia in vitro a la fosfomicina no tiene una relación directa con sus consecuencias clínicas.

El incremento de cepas resistentes a la fosfomicina observado en nuestra muestra desde 2016 hasta 2020 es un fenómeno influido también por el incremento del uso de este antibiótico tanto a nivel local como mundial. La fosfomicina se ha posicionado como uno de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de las infecciones provocadas por *escherichia coli* productoras de betalactamasas gracias a su perfil de seguridad y propiedades bactericidas frente a esta bacteria multirresistente (101,110,123). Sin embargo, en estudios recientemente publicados, se detecta hasta un 20% de cepas de *escherichia coli* productoras de betalactamasas resistentes a fosfomicina en España (178). Este incremento de resistencias está asociado a la generalización del uso de la

fosfomicina, obligando a realizar análisis de sensibilidades microbianas locales de forma periódica para poder detectar cambios en los perfiles de sensibilidad antibiótica que requieran ajustes en los protocolos de profilaxis y tratamiento. El descenso en la tasa de resistencias al ciprofloxacino puede explicarse por el fenómeno inverso a lo ocurrido con la fosfomicina. Los estudios publicados antes del año 2014 presentaban tasas similares de resistencias a ciprofloxacino a las observadas en nuestro estudio (177), pero las alertas emitidas por organismos europeos han provocado el descenso en el uso de las quinolonas, disminuyendo así los fenómenos de presión antibiótica ejercida sobre las bacterias, que no precisarán del desarrollo de mecanismos de resistencia a las quinolonas para poder sobrevivir en el medio.

Tras observar las modificaciones del perfil de sensibilidad de los microorganismos presentes en nuestro medio podemos afirmar que es de vital importancia el análisis periódico de las características de la flora bacteriana local implicada en los procesos infecciosos más frecuentes para poder así ajustar las pautas antibióticas a la situación bacteriológica del momento.

En el último informe de sensibilidades antibióticas publicado por el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo en el año 2022 (124), la tasa de sensibilidad al ciprofloxacino de los uropatógenos más frecuentemente aislados en nuestro medio es del 83.9% en el caso de *escherichia coli*, 87.8% en el caso de *klebsiella pneumoniae*, 76.7% en el caso de *proteus mirabilis* y 87.5% en el caso de la *pseudomona aeruginosa*. Cuando analizan el subgrupo de pacientes mayores de 65 años, grupo de edad en la que se realizan con más frecuencia biopsias prostáticas transrectales, la tasa de

sensibilidad al ciprofloxacino es del 75.1% en *escherichia coli* aislados en cultivos hospitalarios y 68.9% en cultivos recogidos en atención primaria.

Las tasas de sensibilidad a la fosfomicina en nuestro medio persisten más elevadas que las de ciprofloxacino. La sensibilidad global de *escherichia coli* a la fosfomicina en el área del Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo es del 97.3% tanto a nivel hospitalario como en cultivos recogidos en atención primaria. A pesar del cambio de tendencia en el uso de antibióticos observada en nuestro medio, donde el uso de la fosfomicina se ha multiplicado tanto a nivel hospitalario como ambulatorio entre el año 2016 y el 2021, mientras que el de ciprofloxacino ha disminuido, el análisis de sensibilidades realizadas por el Servicio de Microbiología local informa de más de 95% de cepas sensibles a fosfomicina en nuestro medio.

El análisis de sensibilidades locales, sumado a los resultados de seguridad y eficacia en la prevención de complicaciones infecciosas graves derivadas de la realización de una biopsia prostática transrectal observado en nuestro estudio, podemos afirmar que el protocolo de profilaxis antibiótica basado en el uso de la fosfomicina es eficaz y actualizado para los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Galdakao-Usansolo.

CONSIDERACIONES FINALES

Como resumen de la discusión de nuestro estudio, podemos afirmar que el uso de fosfomicina en el protocolo de profilaxis de las *complicaciones infecciosas* derivadas de la biopsia de próstata transrectal reduce la incidencia de *complicaciones infecciosas* de características graves. No hemos identificado reacciones adversas secundarias a la administración de este fármaco. Además, el perfil de sensibilidad de la flora microbiana del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo presenta una tasa mayor del 90% de sensibilidad a la fosfomicina en los uropatógenos habituales.

Por todo ello, el protocolo de profilaxis antibiótica basado en el uso de la fosfomicina es eficaz y actualizado para prevenir las *complicaciones infecciosas graves* secundarias a las biopsias de próstata transrectal realizadas a los pacientes atendidos en el Hospital Universitario Galdakao-Usansolo.

Sin embargo, como ocurre en todo trabajo de investigación y como parte fundamental del método científico, nuestro estudio presenta ciertas limitaciones que describiremos a continuación. La reflexión sobre las posibles áreas de mejora nos permitirá crear nuevas líneas de investigación que ayuden a disminuir la morbilidad asociada a esta técnica quirúrgica, que sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico del cáncer de próstata en la actualidad.

Entre las limitaciones de nuestro estudio destacamos:

- La recogida de datos de la muestra CIPRO ha sido de carácter retrospectivo, exponiéndonos a sesgos como el de información.

  En esta muestra, los pacientes eran informados de forma oral de las posibles complicaciones derivadas de la biopsia de próstata y de los signos de alarma para acudir a urgencias. Es probable que pacientes con cuadros autolimitados de fiebre o

clínica compatible con una complicación derivada de la biopsia de próstata no consultasen en un centro médico por no recordar las indicaciones dadas en la consulta. Además, pasado un mes del episodio, es posible que no informaran de los síntomas sufridos en la consulta médica de control.

Para disminuir los sesgos de información, el análisis de la muestra FOSFO se ha realizado de forma prospectiva. Además, para la recogida de datos de esta muestra se ha redactado una hoja informativa sobre el procedimiento quirúrgico y sus posibles efectos adversos (Anexo 3), así como una *Encuesta de Salud para pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal* (Anexo 4) en el que se recoge información sobre los potenciales efectos adversos de la biopsia de próstata transrectal. De esta forma, el paciente dispone de información por escrito sobre las potenciales complicaciones derivadas de la biopsia de próstata que puede consultar ante cualquier duda. La necesidad de contestar a preguntas relacionadas con sus síntomas contribuye, además, a disminuir el sesgo de memoria.

- La falta de aleatorización y un grupo control simultáneo en el tiempo no nos permite afirmar que el protocolo antibiótico objeto del estudio sea superior al utilizado previamente. El diseño del estudio se realizó con un grupo control retrospectivo debido a que no resultaba ético seguir utilizando la pauta antibiótica que se administraba hasta el momento como consecuencia de la alta incidencia de complicaciones infecciosas graves detectadas.

- El diseño unicéntrico de nuestro estudio limita la emisión de recomendaciones a la población general, pudiendo únicamente realizar afirmaciones y recomendaciones

para nuestra población estudiada. El diseño de futuros proyectos multicéntricos ayudará a analizar una muestra más heterogénea donde los perfiles de sensibilidad de la flora bacteriana difieran entre grupos. Así podremos poner a prueba la reproductibilidad del estudio.

- En el momento en el que se diseñó este proyecto de investigación las necesidades y prioridades del Servicio de Urología del Hospital Universitario Galdakao-Usansolo obligaron a modificar el lugar donde se realizaba este procedimiento diagnóstico. Llevar a cabo la biopsia prostática en un ambiente quirúrgico ha podido interferir en el control de las complicaciones infecciosas, sin que hayamos podido cuantificar la influencia de este factor debido al diseño del estudio. Futuros proyectos donde se comparen procedimientos realizados en ambientes quirúrgicos y fuera de ellos resolverán si el lugar donde se realiza la biopsia prostática se relaciona con el desarrollo de complicaciones infecciosas derivadas de ella.

- Durante el reclutamiento de pacientes y su consecuente recogida de datos de la muestra FOSFO hemos sufrido una pandemia mundial por SARS-CoV-2 que ha obligado a suspender intervenciones quirúrgicas y modificar consultas médicas.

  Una de las consecuencias de esta pandemia ha sido la ralentización en el reclutamiento de pacientes. Además, muchas de las consultas médicas se han realizado de forma telefónica, imposibilitando la entrega de documentación y recogida de los cuestionarios. Para intentar recoger la mayor información posible, a los pacientes que no han podido entregar los cuestionarios en una consulta presencial se les ha llamado

nuevamente por teléfono y realizado las preguntas de la *Encuesta de Salud para pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal (Anexo 4)*. En estos pacientes se ha perdido la información del cuestionario IPSS (*Anexo 5*).

Otra de las consecuencias de la pandemia mundial por SARS-CoV-2 ha sido la dificultad en el diagnóstico diferencial de pacientes con fiebre aislada tras la biopsia prostática. Debido al colapso sanitario y falta de pruebas diagnósticas durante la pandemia, a los pacientes que acudían a urgencias con fiebre y no requerían de ingreso hospitalario, no se les realizaba un test de detección de SARS-Covid 2. Es probable que alguno de los pacientes incluidos en el grupo de pacientes que han sufrido una complicación infecciosa secundaria a la biopsia presentase fiebre a causa del SARS-Covid 2, dado que este virus presentaba una prevalencia mucho mayor que las *complicaciones infecciosas* derivadas de la biopsia prostática en el periodo de reclutamiento de pacientes de la muestra FOSFO.

- Al realizar el análisis estadístico nos hemos encontrado con la limitación de disponer de muestras pequeñas en cada grupo de *factores de riesgo para padecer una complicación infecciosa tras la biopsia*. Por ello, no hemos podido llevar a cabo los análisis univariantes y multivariantes en busca de factores de riesgo significativos para el desarrollo de una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata transrectal. Esta limitación la encuentran muchos otros autores que han estudiado los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata, no pudiendo emitir hasta la fecha recomendaciones individualizadas según determinadas características clínicas. El diseño de estudios que analicen poblaciones mayores será necesario para poder concluir cuáles son las características clínicas que

favorecen las *complicaciones infecciosas* derivadas de la biopsia de próstata transrectal.

La elaboración de nuestro trabajo de investigación ha tenido como objetivo mejorar la calidad asistencial que ofrecemos a los pacientes de nuestro medio. La identificación de complicaciones clínicamente relevantes secundarias a una técnica imprescindible para el diagnóstico del cáncer de próstata en nuestros pacientes nos ha impulsado a buscar alternativas que disminuyan la morbilidad asociada a nuestra práctica médica, logrando con ello el objetivo principal que se propuso al inicio del proyecto.

CONCLUSIONES

Las conclusiones que hemos obtenido de nuestro trabajo de investigación son:

1. El análisis periódico de las características de la flora bacteriana local implicada en los procesos infecciosos más frecuentes permite ajustar las pautas antibióticas a la situación bacteriológica del momento.

2. La administración de 4g intravenosos de fosfomicina 30 minutos antes del procedimiento quirúrgico y 3g orales de fosfomicina-trometamol dentro de las primeras 2 horas después de éste, es eficaz en la prevención de las *complicaciones infecciosas graves* derivadas de la biopsia de próstata transrectal.

3. No hemos identificado factores de riesgo relacionados con una mayor incidencia de *complicaciones infecciosas* tras la biopsia de próstata transrectal. Con los datos obtenidos no podemos crear grupos de riesgo ni estrategias de prevención individualizadas.

4. La recogida de urocultivos una semana antes y una semana después de la biopsia prostática no ayudan a predecir ni a prevenir el desarrollo de una *complicación infecciosa* secundaria a la biopsia prostática transrectal.

5. La información por escrito sobre los posibles síntomas derivados de la biopsia de próstata transrectal y las pautas a seguir tras su presentación ayudan en la detección y tratamiento precoz de las complicaciones, así como disminuyendo la gravedad de estas.

6. La presencia de disuria tras la biopsia de próstata transrectal ayuda a predecir el desarrollo de una *complicación infecciosa*.

7. El antecedente de una complicación infecciosa secundaria a la biopsia prostática transrectal no añade dificultades técnicas a la prostatectomía radical.

8. La biopsia de próstata transrectal no interfiere negativamente en las características de los síntomas del tracto urinario inferior que presentan los pacientes antes de dicho procedimiento.

9. El uso de fosfomicina como profilaxis antibiótica previa a la biopsia de próstata modifica la flora bacteriana del paciente, observando un incremento en la tasa de resistencias a este antibiótico.

10. El aumento de la resistencia antibiótica a la fosfomicina no se ha traducido en una mayor tasa de complicaciones infecciosas secundarias a la biopsia de próstata transrectal.

ANEXOS

Anexo 1: *Consentimiento informado para la participación en el estudio.*

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

TÍTULO DEL ESTUDIO: USO DE FOSFOMICINA EN LA PROFILAXIS ANTIBIÓTICA PREVIA A LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA DE PRÓSTATA TRANSRECTAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Ane López Salazar, Servicio de Urología del Hospital Galdakao-Usansolo.

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación que se está llevando a cabo en este hospital y al que se le invita a participar. El estudio ha sido revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Galdakao-Usansolo.

Una de las complicaciones más graves tras la realización de una biopsia de próstata transrectal es la infección urinaria. Para evitar esta complicación se utilizan medidas preventivas como es la administración de un antibiótico antes de realizar la biopsia. En los últimos años ha habido un aumento de las resistencias de las bacterias a los antibióticos, incrementando así los casos de infección urinaria tras la biopsia de próstata. Éste hecho ha obligado al Servicio de Urología del Hospital Galdakao-Usansolo a cambiar la pauta antibiótica (fosfomicina) obteniendo como resultado una disminución del número de infecciones urinarias posteriores a la biopsia de próstata transrectal.
El Servicio de Urología del Hospital Galdakao-Usansolo ha diseñado un estudio en el que se recogerán los antecedentes médicos, eventos adversos relacionados con la biopsia de próstata y resultados de muestras de orina recogidas antes y después de la biopsia con el objetivo de conocer la efectividad de la nueva pauta antibiótica y determinar factores que puedan aumentar el riesgo de padecer una infección urinaria después de la biopsia de próstata. El objetivo es mejorar nuestros protocolos, reduciendo así el número de complicaciones después de la biopsia de próstata.

En el presente documento se le solicita su consentimiento para participar en este estudio, teniendo en cuenta que su participación es totalmente voluntaria y la decisión que tome no modificará la forma en que usted será atendido por el personal sanitario.

Toda la información será tratada de manera absolutamente confidencial. El tratamiento y la comunicación y cesión de datos de carácter personal de todas las personas participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.
Una vez recogidos los datos para el estudio, estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y los colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo requerimiento legal. Además, esos datos en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, dirección, nº de la seguridad social, etc.

Si tuviera alguna duda puede consultar con su médico o llamar al teléfono 94 400 7007 para ponerse en contacto con la Dra. Ane López Salazar del Hospital Galdakao-Usansolo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo,
……
…….
(nombre y apellidos del paciente)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:
  ……

Firma del paciente: Fecha:	Firma del investigador: Fecha:

(nombre y apellidos del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.

- Comprendo que puedo revocar mi consentimiento:
    - En cualquier momento.
    - Sin tener que dar explicaciones.
    - Sin que esto repercuta en mi asistencia sanitaria.

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Anexo 2: *Informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Galdakao-Usansolo.*

Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Habiendo revisado las aclaraciones, solicitadas por el CEIC en su reunión del 20 de junio de 2019, del **Protocolo 12/19: "Uso de fosfomicina en la profilaxis antibiótica para la realización de biopsia de próstata transrectal."**

Don Julio Audicana Uriarte, presidente del Comité Ético de Investigación Clínica de la OSI Barrualde-Galdakao.

C E R T I F I C A

- Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Que la capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado, como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- Que el alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Y que, tras la valoración de los aspectos éticos, metodológicos y administrativos, así como de los aspectos locales e idoneidad del investigador, este Comité decide emitir **Informe Favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado por **Ane López Salazar** del Servicio de Urología de la OSI Barrualde-Galdakao.

Lo que firmo en Galdakao, a 10 de enero de 2020.

Osakidetza GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO
IKERKUNTZA KLINIKOAREN BATZORDE ETIKOA
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El Presidente:
DR. JULIO AUDICANA URIARTE

Kodea 1100180 HG-047

Labeaga Auzoa, z/g - 48960 - GALDAKAO (Bizkaia)
Tfnoa. 94 400 70 00

EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN ETA KONTSUMO SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

Anexo 3: *Instrucciones y recomendaciones para los pacientes que se someten a biopsia de próstata transrectal.*

PROSTATAREN BIOPSIA
BIOPSIA DE PRÓSTATA

PROSTATAREN BIOPSIA EGINGO DENERAKO GOMENDIOAK:

1. **Biopsia programatu den kontsultan ondorengo dokumentuak jasoko ditu pazienteak:**
   a. Egitarau kirurgikoa: paziente eta medikuak sinatua.
   b. Prostata biopsiaren inguruko baimen informatua.
   c. Anestesia kontsultara joan aurretik egin beharreko frogak (odol analitika, elektrokardiograma, torax erradiografia) > pazienteak froga hauek egiteko hitzordua eskatu behar izango du bere anbulategian.
   d. Gomendioen orria (irakurtzen ari zarena).
   e. Inbestigazio ikerlanean parte hartzeko baimen informatua: irakurri eta sinatu ondoren medikuak gordeko du.
   f. 2 urokultibo erauzketa-orri + 2 gernu ontzi.

2. **Anestesia kontsultara joan ostean,** Galdakaoko Ospitaletik deia jasoko duzu prostataren biopsia noiz (eguna eta ordua) egingo den esateko.

   Deia jaso ondoren, pazienteak **gernu ontzi bat** bete eta bere **anbulategian entregatu** behar izango du erauzketa-orri batekin. Anbulategi bakoitzean gernua entregatzeko berezko ordutegiak daudenez, pazienteak bere anbulategiko ordutegia galdetu beharko du.

3. **Probaren egunean:**
   - Pazienteak baraurik etorri behar du eta Anestesia kontsultako jarraibideak bete.
   - Galdakao-Usansolo Ospitaleko Harrera Nagusira joango da (0 solairua)
   - Komeni da pazienteari norbaitek laguntzea, eta etxera itzultzeko gidatu beharrik ez izatea.
   - Prostataren biopsia egin ondoren galdeketa txosten bat jasoko duzu. Lehenengo galdaketa ospitalean erantzun beharko duzu.
   - Alta jaso aurretik antibiotiko bat edan beharko duzu.

4. **Probaren ondoren:**
   - Atseden erlatiboa hartzea gomendatzen da.
   - Litekeena da proba egin osteko lehenengo bi edo hiru asteetan uzkitik edo gernuarekin edo semenarekin odola isurtzea.
   - Pazienteak tenperatura neurtu behar du 48 orduan, eta 38 °C-tik gorakoa bada, Galdakao-Usansolo Ospitaleko Larrialdietako Zerbitzura jo behar du, eta prostataren biopsia egin zaiola esan.
   - Proba egin ostean pixa egin ezin badu, Galdakao-Usansolo Ospitaleko Larrialdietako Zerbitzura joan behar du, eta prostataren biopsia egin zaiola esan.

- Alta txostenean idatzita agertuko da prostata biopsiaren emaitza jakinaraziko den kontsultaren hitzordua.
- Prostataren biopsia egin eta **aste bete ondoren** pazienteak **gernu ontzi bat bete** eta bere **anbulategian entregatu** behar izango du erauzketa-orri batekin.
- Ospitalean jasotako **galdeketa txostena erantzun** behar izango duzu **urologia kontsultan emateko.**

PROSTATAREN BIOPSIA
BIOPSIA DE PRÓSTATA

RECOMENDACIONES SI SE VA A SOMETER A UNA BIOPSIA DE PRÓSTATA:

1. **En la consulta en la que se programe la biopsia se le entregarán los siguientes documentos:**
   a. Impreso de inclusión en lista de espera quirúrgica: firmado por el paciente y el médico.
   b. Consentimiento informado de la biopsia de próstata.
   c. Pruebas necesarias a realizar antes de la consulta con anestesia (analítica, electrocardiograma, radiografía de tórax) > el paciente deberá solicitar cita en su ambulatorio para la realización de las pruebas.
   d. Hoja de recomendaciones (la que está usted leyendo).
   e. Consentimiento informado de la participación en el estudio > tras leerla y firmarla lo recogerá el médico.
   f. 2 volantes de urocultivo + 2 botes de orina.

2. **Después de haber estado en la consulta de anestesia** se le llamará por teléfono desde el Hospital de Galdakao para informarle sobre la fecha y hora en la que se realizará la biopsia de próstata.
   El día después de recibir la llamada, el paciente deberá **recoger una muestra de orina** en uno de los botes entregados el día de la consulta y entregarlo junto con un volante de **urocultivo** en su **ambulatorio** (deberá informarse de los horarios de entrega de muestras de su ambulatorio).

3. **Día de la prueba:**

- El paciente deberá acudir en ayunas y seguir las indicaciones de la consulta de Anestesia.
- Se dirigirá a Admisión Central del Hospital Galdakao-Usansolo (en la planta 0).
- Es recomendable que el paciente venga acompañado y que, tras la realización de la prueba, no regrese a su domicilio conduciendo.
- Tras la realización de la biopsia de próstata y antes de salir del hospital recibirá un cuadernillo con varios cuestionarios. Deberá rellenar el primero antes de salir del hospital.
- Previo al alta del hospital recibirá una dosis de antibiótico por boca.

4. **Después de la prueba:**

- Se recomienda reposo relativo.

- Podrá sangrar por el ano, orina y semen durante las dos o tres semanas posteriores a la prueba.
- Deberá tomarse la temperatura durante 48 horas y, si la temperatura es mayor o igual a 38ºC, acudirá a la Urgencia del Hospital Galdakao-Usansolo e indicará que se le ha realizado una Biopsia Prostática.
- Si tiene incapacidad para orinar después de la prueba acudirá a la Urgencia del Hospital Galdakao-Usansolo e indicará que se le ha realizado una Biopsia Prostática.
- En el informe de alta se indicará la fecha y hora en la que deberá acudir a consultas externas del Hospital de Galdakao para recoger el resultado de la Biopsia de Próstata.
- **Una semana después de la biopsia de próstata** deberá recoger otra **muestra de orina** y entregarla en su **ambulatorio**, como hizo antes de la biopsia (deberá informarse de los horarios de entrega de muestras de su ambulatorio).
- Deberá **rellenar los cuestionarios** entregados en el hospital (antes del alta) y los **entregará el día de la consulta de urología**.

Anexo 4: *Encuesta de salud para pacientes sometidos a biopsia de próstata transrectal.*

ENCUESTA DE SALUD PARA PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA DE PRÓSTATA TRANSRECTAL:

Marque con un círculo su respuesta:

Ejemplo:

¿Le han realizado una biopsia de próstata? (SI / NO)

- ¿Ha presentado algún síntoma urinario *(escozor, dolor, sangrado, incremento del número de veces que orina, dificultad para orinar…)* diferente a los habituales 1 semana ANTES de la biopsia? **SI / NO**
  - Si la respuesta es SI, describa los síntomas: _____

- ¿Ha presentado algún síntoma urinario *(escozor, dolor, sangrado, incremento del número de veces que orina, dificultad para orinar…)* diferente a los habituales 1 semana DESPUÉS de la biopsia? **SI / NO**
  - Si la respuesta es SI, describa los síntomas: _____

- ¿Ha presentado temperatura de más de 37,5ºC en los días posteriores a la biopsia de próstata? **SI / NO**
  - Si la respuesta es SI, indique los ºC de temperatura máximos que ha presentado y el número de días: _____ ºC; _____ días.

- ¿Ha presentado sangre en las heces después de la realización de la biopsia de próstata? **SI / NO**
  - Si la respuesta es SI, indique el número de días que lo ha presentado: _____

- ¿Ha presentado algún otro síntoma no descrito anteriormente los días posteriores a la biopsia de próstata? **SI / NO**
  - Si la respuesta es SI, describa el/los síntoma/s: _____

✦¿Ha presentado <u>sangre en el semen</u> después de la realización de la biopsia de próstata? **SI / NO**

- Si la respuesta es SI, indique el número de días que lo ha presentado: _____

Anexo 5: *Cuestionario IPSS* (*International Prostate Symptom Score*).

IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de veces	Aproximada-mente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
1.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐
2.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐
3.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐
4.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐
5.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐
6.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que *apretar o* hacer fuerza para comenzar a orinar?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4.D	5.D
	Ninguna	Ivez	2 veces	3 veces	4 veces	5 o más veces
7.- Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐

PUNTUACIÓN IPSS TOTAL:

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
8.- ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	0. ☐	I. ☐	2. ☐	3. ☐	4. ☐	5. ☐	6. ☐

Anexo 6. *Antibiograma de urocultivos previos a la biopsia de próstata positivos y su relación con urocultivos posteriores a la biopsia y la aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia (muestra FOSFO).*

Germen	Sensible	Resistente	UC post	Coml
Klebsiella pneumoniae 50.00UFC/mL Enterococcus faecalis >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulánico Cefuroxima Fosfomicina Colistina Cotrimoxazol Ciprofloxacino Ampicilina Fosfomicina	Ampicilina Ciprofloxacino	Klebsiella pneumoniae > 100.000 UFC/mL Resistente: ampicilina y fosfomicina.	Si
Pseudomona aeruginosa >100.000 UFC/mL	Ceftazidima. Gentamicina. Ciprofloxacino	Fosfomicina	Pseudomina aeruginosa > 100.000 UFC/mL Resistente a fosfomicina	No
Enterococcus faecalis >100.000 UFC/mL	Ampicilina Fosfomicina Vancomicina Ciprofloxacino		Negativo	No
Proteus mirabilis 50.000 UFC/mL	Ampicilina Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Sensible Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Fosfomicina	Proteus mirabilis 80.000 UFC/mL Resistente: fosfomicina Escherichia coli 50.000 UFC/mL Pansensible	No
Staphylococcus saprophyticus 80.000 UFC/mL	Cloxacilina Clindamicina Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Penicilina Eritromicina	Negativo	No
Proteus mirabilis 30.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino		Proteus mirabilis 20.000 UFC/mL Resistente: Nitrofurantoína	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Fosfomicina Cotrimoxazol	*Betalactamasa de espectro extendido.* Ampicilina Cefuroxima Cefotaxima Ciprofloxacino	Escherichia coli >100.000 UFC/mL *Betalactamasa de espectro extendido;* sensible a fosfomicina; amoxicilina-clavulánico.	No
Pseudomona aeruginosa > 100.000 UFC/mL	Ceftazidima Gentamicina Ciprofloxacino	Fosfomicina	Negativo	No
Klebsiella oxytoca >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cotrimoxazol Norfloxacino	Ampicilina	Klebsiella oxytoca 50.000 UFC/mL Resistente: Ampicilina	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico		Escherichia coli >100.000 UFC/mL Pansensible	No
Proteus mirabillis 50.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Nitrofurantoina	Negativo	No

UC post: urocultivo posterior a la biopsia de próstata. ComI: complicación infecciosa tras la biopsia de próstata. UFC: unidades formadoras de colonias.

Anexo 7. *Antibiograma de urocultivos posteriores a la biopsia de próstata positivos y su relación con urocultivos previos a la biopsia y la aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia (muestra FOSFO).*

Germen	Sensible	Resistente	UC pre	ComI
Klebsiella pneumoniae >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulánico Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino Acido nalidíxico	Ampicilina Fosfomicina	Klebsiella pneumoniae 5.000 UFC/mL Pansensible	Si
Klebsiella oxytoca >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina	Negativo	No
Pseudomona aeruginosa > 100.000 UFC/mL	Ceftazidima Gentamicina Ciprofloxacino	Fosfomicina	Pseudomona aeruginosa > 100.000 UFC/mL Resistente: fosfomicina	No
Proteus mirabilis 40.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Fosfomicina	Negativo	Si
Escherichia coli 10.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino		Negativo	No
Klebsiella aerogenes 60.000 UFC/mL	Cefotaxima Gentamicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina Amoxicilina + clavulanico Fosfomicina	No entregado	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico		Negativo	No
Proteus mirabilis 80.000 UFC/mL Escherichia coli 50.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino Ampicilina Cefuroxima Gentamicina Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Nitrofurantoína Fosfomicina	Proteus mirabilis 50.000 UFC/mL Resistente: nitrofurantoína; fosfomicina	No
Proteus mirabilis 20.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Cotrimoxazol Acido nalidíxico	Nitrofurantoína	Proteus mirabilis 30.000 UFC/ml Pansensible	No
Klebsiella oxytoca 50.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino Acido nalidíxico	Ampicilina	Negativo	No

Germen	Sensible	Resistente	UC pre	ComI
Klebsiella oxytoca 30.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina	Negativo	No
Enterobacter spp >100.000 UFC/mL	Cefotaxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Fosfomicina	Negativo	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	Ampicilina	Negativo	Si
Enterobacter spp 20.000 UFC/mL	Cefotaxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina Amoxicilina + clavulanico Fosfomicina	Negativo	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Norfloxacino		Negativo	Si
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Fosfomicina	*Betalactamasa de espectro extendido.* Ampicilina Cefuroxima Cefotaxima Cotrimoxazol (sulfametoxazol y trimetoprim) Levofloxacino Ciprofloxacino Norfloxacino	Escherichia coli >100.000 UFC/ml *Betalactamasa de espectro extendido.* Sensible: amoxicilina-clavulánico; fosfomicina	No
Escherichia coli 60.000 UFC/mL	Nitrofurantoína Cotrimoxazol	*Betalactamasa de espectro extendido.* Ampicilina Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefotaxima Fosfomicina Ciprofloxacino	Negativo	No
Klebsiella oxytoca 10.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cotrimoxazol Norfloxacino	Ampicilina	Negativo	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico		No entregado	Si
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol	Ciprofloxacino Norfloxacino Acido nalidíxico	Negativo	Si
Klebsiella oxytoca 50.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina	Klebsiella oxytoca 100.000 UFC/ml Resistente: ampicilina	No

Germen	Sensible	Resistente	UC pre	ComI
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico		Negativo	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino		Escherichia coli >100.000 UFC/ml Pansensible	No
Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico		Negativo	No
Escherichia coli 60.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico		Negativo	No
Klebsiella aerogenes 40.000 UFC/mL	Cefotaxima Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina Amoxicilina + clavulanico	Negativo	No

Anexo 8. *Resultado de cultivos recogidos durante la complicación infecciosa en la muestra CIPRO y su relación con tipo de complicación infecciosa.*

ComI	**Urocultivo**			**Hemocultivo**		
	Germen	**Sensible**	**Resistente**	**Germen**	**Sensible**	**Resistente**
Leve	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefotaxima Ceftazidima Aztreonam Meropenem Ertapenem Amikacina Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol	Ampicilina Gentamicina Ciprofloxacino Norfloxacino Acido pipemídico	No recogido	-	-
Leve	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefotaxima Meropenem Ertapenem Gentamicina Amikacina Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol	Ampicilina Ceftazidima Aztreonam Ciprofloxacino Norfloxacino Acido pipemídico	No recogido		-
Leve	Contaminado	-	-	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Pansensible	

Leve	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Pansensible	-	Negativo	-	-
Leve	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Pansensible	-	Negativo	-	-
Leve	Negativo	-	-	No recogido	-	-
Leve	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefotaxima Ceftazidima Aztreonam Meropenem Ertapenem Gentamicina Amikacina Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol	Ampicilina Ciprofloxacino Norfloxacino Acido pipemídico	No recogido	-	-
Leve	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefotaxima Ceftazidima Aztreonam Meropenem Ertapenem Gentamicina Amikacina Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino Norfloxacino Acido pipemídico	Ampicilina	No recogido	-	-
Leve	No recogido	-	-	No recogido	-	-
Leve	No recogido	-	-	No recogido	-	-
Leve	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Meropenem Ertapenem Amikacina Nitrofurantoína Fosfomicina	Ampicilina Cefuroxima Cefotaxima Ceftazidima Aztreonam Gentamicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino Norfloxacino Acido pipemídico	No recogido	-	-
Grave	Negativo	-	-	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Pansensible	-
Grave	Negativo	-	-	Negativo	-	-
Grave	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefotaxima Ceftazidima Aztreonam Meropenem Ertapenem Gentamicina Amikacina	Ciprofloxacino Norfloxacino Acido pipemídico	No recogido	-	-

		Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol				
Grave	Negativo	-	-	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Piperacilina + tazobactam Cefuroxima Cefoxitina Cefotaxima Ceftazidima Cefepima Imipenem Meropenem Ertapenem Gentamicina Tobramicina Amikacina Tigeciclina Cotrimoxazol Levofloxacino Ciprofloxacino (Intermedio)	Ampicilina
Grave	Negativo	-	-	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Piperacilina + tazobactam Cefuroxima Cefoxitina Cefotaxima Ceftazidima Cefepima Imipenem Meropenem Ertapenem Gentamicina Tobramicina Amikacina Tigeciclina Cotrimoxazol Levofloxacino Ciprofloxacino (Intermedio)	Ampicilina
Grave	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Ceftazidima Aztreonam Meropenem Ertapenem Gentamicina Amikacina Nitrofurantoína Fosfomicina	Ampicilina Cefuroxima Cefotaxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino Norfloxacino Acido pipemídico	Negativo	-	-
Grave	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefotaxima Ceftazidima Aztreonam Meropenem Ertapenem	Ampicilina Cotrimoxazol Ciprofloxacino Acido pipemídico Gentamicina	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Piperacilina + tazobactam Cefuroxima Cefoxitina Cefotaxima Ceftazidima	Ampicilina Gentamicina Tobramicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino

		Amikacina Nitrofurantoína Fosfomicina			Cefepima Imipenem Meropenem Ertapenem Amikacina Tigeciclina Levofloxacino	
Grave	Negativo	-	-	Enterobacter cloacae	Piperacilina + tazobactam Cefepima Imipenem Meropenem Ertapenem Gentamicina Tobramicina Amikacina Tigeciclina Cotrimoxazol Levofloxacino Ciprofloxacino	Ampicilina Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cefoxitina Cefotaxima Ceftazidima

Anexo 9: *Resultado de cultivos recogidos durante la complicación infecciosa de los pacientes de la muestra FOSFO y su relación con tipo de complicación infecciosa y resultado de cultivos recogidos antes y después de la biopsia.*

Cultivo	**Germen**	**Sensible**	**Resistente**
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Klebsiella pneumoniae 5.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Fosfomicina Colistina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina
	Enterococcus faecalis >100.000 UFC/mL	Ampicilina Fosfomicina	Ciprofloxacino
UK Post	Klebsiella pneumoniae >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino Acido nalidíxico	Ampicilina Fosfomicina
UK ComI	Klebsiella pneumoniae >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino Acido nalidíxico	Ampicilina Fosfomicina
HK ComI	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK ComI	Negativo		
HK ComI	No realizado		
Complicación infecciosa leve			

Cultivo	Germen	Sensible	Resistente
UK Pre	Negativo		
UK Post	Proteus mirabilis 40.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Fosfomicina
UK Coml	Proteus mirabilis 40.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Fosfomicina
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve.			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		
HK Compl	Negativo		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	No realizado		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		
HK Compl	Negativo		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	Ampicilina
UK Compl	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulánico Cefuroxima Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	Ampicilina
HK Compl	Negativo		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	Ampicilina

Cultivo	Germen	Sensible	Resistente
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Nitrofurantoína Fosfomicina Cotrimoxazol Norfloxacino	
UK Compl	Klebsiella oxytoca 80.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulanico Cefuroxima Cotrimoxazol Ciprofloxacino Acido nalidíxico	Ampicilina
	Escherichia coli 60.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	
HK Compl	Negativo		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	No realizado		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	No entregado		
UK Post	Negativo		
UK Compl	No realizado		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	No realizado		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol	Ciprofloxacino Norfloxacino Acido nalidíxico
UK Compl	No realizado		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	No realizado		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		

Cultivo	Germen	Sensible	Resistente
HK Compl	Klebsiella oxytoca >100.000 UFC/mL	Amoxicilina + clavulánico Cefotaxima Gentamicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	Ampicilina
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	
UK Compl	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa leve			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Escherichia coli >100.000 UFC/ml	Ampicilina Cefuroxima Fosfomicina Cotrimoxazol Acido nalidíxico	
UK Compl	No realizado		
HK Compl	No realizado		
Complicación infecciosa grave			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		
HK Compl	Negativo		
Complicación infecciosa grave			
UK Pre	Negativo		
UK Post	Negativo		
UK Compl	Negativo		
HK Compl	Escherichia coli >100.000 UFC/mL	Ampicilina Cefuroxima Cefotaxima Gentamicina Fosfomicina Cotrimoxazol Ciprofloxacino	

UK Pre: urocultivo previo a la biopsia. UK Post: urocultivo posterior a la biopsia. UK CompI: urocultivo recogido durante la complicación infecciosa. HK CompI: hemocultivo recogido durante la complicación infecciosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elena Seguí Moya. Próstata, vesícula seminal y uretra. Atlas ilustrado. Lacer;

2. Brian Wesley Simons, DVM, PhD, and Ashley Evan Ross, MD, PhD. Development, Molecular BIology, and Physiology of the Prostate. En: Urology Campbell-Walsh-Wein 12th edition. Part XV. The Prostate. Chapter 143. Pag 3274-3304.e9: Elsevier; 2020.

3. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. Patología humana. Robbins. 8º edición. Elsevier Saunders;

4. Walsh C. Urología. Cáncer de próstata. 10º. Vol. 3. Panamericana;

5. Libro del Residente de Urología » Capítulo 29. Tumores de próstata organoconfinados y localmente avanzados [Internet]. [citado 23 de agosto de 2022]. Disponible en: https://manual.aeu.es/article?id=54be4d78-a9c0-4118-9aa9-2305ac18103c

6. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022 [Internet]. ISBN: 978-84-09-38029-9; Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf

7. N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), M. De Santis, S. Gillessen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots. D. Tilki, T. Wiegel Guidelines Associates: T. Van den Broeck, M. Cumberbatch, A. Farolfi, N. Fossati, G. Gandaglia, N. Grivas, M. Lardas, M. Liew, E. Linares Espinós, L. Moris, P-P.M. Willemse. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology; 2022.

8. Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, O'Leary E, Garcia J, Knudsen KE, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. The Prostate. marzo de 2019;79(4):333-9.

9. Sociedad Española de Epidemiología. EL CRIBADO DE CÁNCER DE PRÓSTATA: EFICACIA Y EFECTOS ADVERSOS. :5.

10. Departamento de Salud, Gobierno Vasco y Osakidetza. Euskadiko onkologia plana 2018 - 2023 / zuzendaritza, koordinazioa eta prestaketa, Osasun Saila, Eusko Jaurlaritza eta Osakidetza = Plan oncológico de Euskadi 2018 - 2023 / dirección, coordinación y elaboración, Departamento de Salud, Gobierno Vasco y Osakidetza. Vitoria-Gasteiz : Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2018;

11. Fernandez-Baca V, Manuel L. Screening en cáncer: utilidad del PSA como despistaje para el Cáncer de Próstata. Rev Medica Hered. octubre de 2002;13(4):123-4.

12. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Sajjad H, Siref LE. Prostate Cancer. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 8 de septiembre de 2022]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/

13. Scott R, Misser SK, Cioni D, Neri E. PI-RADS v2.1: What has changed and how to report. SA J Radiol. 2021;25(1):2062.

14. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications After Prostate Biopsy: Data From SEER-Medicare. J Urol. noviembre de 2011;186(5):1830-4.

15. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. Eur Urol Focus. enero de 2019;5(1):20-8.

16. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). Eur Urol. diciembre de 2019;76(6):790-813.

17. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology. 1 de noviembre de 2002;60(5):826-30.

18. Herranz Amo F, Díez Cordero JM, Cabello Benavente R. Evolución de la técnica de biopsia transrectal ecodirigida de la próstata. Arch Esp Urol Ed Impresa [Internet]. mayo de 2006 [citado 21 de marzo de 2023];59(4). Disponible en: https://www.aeurologia.com/EN/10.4321/S0004-06142006000400008

19. Bjerklund Johansen TE, Pereira CEP, Mouraviev V. Management of Infective Complications Following Prostate Biopsy. En: Cai T, Bjerklund Johansen TE, editores. Prostatitis and Its Management: Concepts and Recommendations for Clinical Practice [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [citado 10 de marzo de 2021]. p. 67-86. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-25175-2_9

20. Fontana M, Boeri L, Montanari E. Update on techniques to prevent infections associated with prostate needle biopsy. Curr Opin Urol. julio de 2018;28(4):392-7.

21. Kim DK, Lee JY, Jung JH, Hah YS, Koo KC, Lee KS, et al. What is the most effective local anesthesia for transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? A systematic review and network meta-analysis of 47 randomized clinical trials. Sci Rep. 20 de marzo de 2019;9(1):4901.

22. Garcia-Perdomo HA, Guzman Mejia N, Fernandez L, Carbonell J. Effectiveness of periprostatic block to prevent pain in transrectal prostate biopsy: a systematic review and a network meta-analysis. Cent Eur J Urol. 2019;72(2):121-33.

23. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol. mayo de 2006;175(5):1605-12.

24. Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, Smith P, Mahon F, Kaag MG, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or

emergency department visits - experience from 1000 consecutive cases. BJU Int. agosto de 2012;110(3):369-74.

25. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol. diciembre de 2013;64(6):876-92.

26. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, Schaeffer E, Schiavina R, Taneja S, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. Eur Urol. marzo de 2017;71(3):353-65.

27. Toren P, Razik R, Trachtenberg J. Catastrophic sepsis and hemorrhage following transrectal ultrasound guided prostate biopsies. Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can. febrero de 2010;4(1):E12-14.

28. Manoharan M, Ayyathurai R, Nieder AM, Soloway MS. Hemospermia following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective study. Prostate Cancer Prostatic Dis. septiembre de 2007;10(3):283-7.

29. Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. BMJ. 9 de enero de 2012;344:d7894.

30. Ecke TH, Gunia S, Bartel P, Hallmann S, Koch S, Ruttloff J. Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. Urol Oncol Semin Orig Investig. 1 de septiembre de 2008;26(5):474-8.

31. Braun KP, May M, Helke C, Hoschke B, Ernst H. Endoscopic therapy of a massive rectal bleeding after prostate biopsy. Int Urol Nephrol. 1 de diciembre de 2007;39(4):1125-9.

32. Katsinelos P, Kountouras J, Dimitriadis G, Chatzimavroudis G, Zavos C, Pilpilidis I, et al. Endoclipping treatment of life-threatening rectal bleeding after prostate biopsy. World J Gastroenterol. 7 de marzo de 2009;15(9):1130-3.

33. EAU-Guidelines-on-Thromboprophylaxis-In-Urological-Surgery-2022.pdf [Internet]. [citado 27 de mayo de 2022]. Disponible en: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Thromboprophylaxis-In-Urological-Surgery-2022.pdf

34. Culkin DJ, Exaire EJ, Green D, Soloway MS, Gross AJ, Desai MR, et al. Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Urological Practice: ICUD/AUA Review Paper. J Urol. octubre de 2014;192(4):1026-34.

35. Miller J, Perumalla C, Heap G. Complications of transrectal versus transperineal prostate biopsy. ANZ J Surg. febrero de 2005;75(1-2):48-50.

36. Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, Meng MV, Raman JD, Spears V, et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of

the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. J Urol. agosto de 2017;198(2):329-34.

37. Sefik E, Eker A, Gunlusoy B, Celik S, Bozkurt IH, Basmaci I, et al. The effect of alpha blocker treatment prior to prostate biopsy on voiding functions, pain scores and health-related quality-of-life outcomes: A prospective randomized trial. Prog En Urol. 1 de marzo de 2020;30(4):198-204.

38. Els M, Heyns C, van der Merwe A, Zarrabi A. Prospective comparison of the novel visual prostate symptom score (VPSS) versus the international prostate symptom score (IPSS), and assessment of patient pain perception with regard to transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2019;45(1):137-44.

39. Katz DA, Jarrard DF, McHorney CA, Hillis SL, Wiebe DA, Fryback DG. Health Perceptions in Patients Who Undergo Screening and Workup for Prostate Cancer. Urology. 1 de febrero de 2007;69(2):215-20.

40. Fujita K, Landis P, McNeil BK, Pavlovich CP. Serial Prostate Biopsies are Associated With an Increased Risk of Erectile Dysfunction in Men With Prostate Cancer on Active Surveillance. J Urol. 1 de diciembre de 2009;182(6):2664-9.

41. Saracoglu T, Unsal A, Taskin F, Sevincok L, Karaman CZ. The impact of pre-procedural waiting period and anxiety level on pain perception in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Diagn Interv Radiol [Internet]. 2011 [citado 18 de mayo de 2022]; Disponible en: https://www.dirjournal.org/en/the-impact-of-pre-procedural-waiting-period-and-anxiety-level-on-pain-perception-in-patients-undergoing-transrectal-ultrasound-guided-prostate-biopsy-13668

42. Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SCW, O'Reilly PH, Collins GN. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. J Urol. noviembre de 2003;170(5):1881-3; discussion 1883.

43. Lundström KJ, Drevin L, Carlsson S, Garmo H, Loeb S, Stattin P, et al. Nationwide population based study of infections after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. octubre de 2014;192(4):1116-22.

44. Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. marzo de 2021;205(3):653-63.

45. Nam RK, Saskin R, Lee Y, Liu Y, Law C, Klotz LH, et al. Increasing Hospital Admission Rates for Urological Complications After Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy. J Urol [Internet]. marzo de 2010 [citado 18 de abril de 2022]; Disponible en: https://www.auajournals.org/doi/pdf/10.1016/j.juro.2009.11.043

46. Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schröder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. Eur Urol. junio de 2012;61(6):1110-4.

47. Anastasiadis E, van der Meulen J, Emberton M. Hospital admissions after transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate in men diagnosed with prostate cancer: a database analysis in England. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. febrero de 2015;22(2):181-6.

48. Xu AJ, Thakker S, Sawhney V, Gogaj R, Vokshi F, Wysock JS. Antibiotic resistance in patients undergoing serial prostate biopsies: risk factors and impact on clinical outcomes. Can J Urol. febrero de 2024;31(1):11767-74.

49. Walker JT, Singla N, Roehrborn CG. Reducing Infectious Complications Following Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: A Systematic Review. Rev Urol. 2016;18(2):73-89.

50. Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? Urol Int. 2010;84(4):395-9.

51. Wagenlehner FME, van Oostrum E, Tenke P, Tandogdu Z, Çek M, Grabe M, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. Eur Urol. marzo de 2013;63(3):521-7.

52. Seo YE, Ryu H, Oh JJ, Jeong SJ, Hwang SI, Lee HJ, et al. Clinical Importance of Antibiotic Regimen in Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: A Single Center Analysis of Nine Thousand Four Hundred Eighty-Seven Cases. Surg Infect. octubre de 2018;19(7):704-10.

53. Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol. enero de 2000;163(1):168-71.

54. Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pépin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? Eur Urol. septiembre de 2012;62(3):453-9.

55. American Institute of Ultrasound in Medicine. Guidelines for Cleaning and Preparing External- and Internal-Use Ultrasound Transducers and Equipment Between Patients as well as Safe Handling and Use of Ultrasound Coupling Gel [Internet]. 14750 Sweitzer Lane, Suite 100 · Laurel; 2021. Disponible en: https://www.aium.org/officialStatements/57?__sw_csrfToken=8923b4bb

56. Raman JD, Lehman KK, Dewan K, Kirimanjeswara G. Povidone Iodine Rectal Preparation at Time of Prostate Needle Biopsy is a Simple and Reproducible Means to Reduce Risk of Procedural Infection. J Vis Exp JoVE. 21 de septiembre de 2015;(103):52670.

57. Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, Taylor SA, Afshar K, Bell R, et al. A prospective randomized trial of povidone-iodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. abril de 2013;189(4):1326-31.

58. Pu C, Bai Y, Yuan H, Li J, Tang Y, Wang J, et al. Reducing the risk of infection for transrectal prostate biopsy with povidone-iodine: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. septiembre de 2014;46(9):1691-8.

59. Losa A, Gadda GM, Lazzeri M, Lughezzani G, Cardone G, Freschi M, et al. Complications and Quality of Life After Template-assisted Transperineal Prostate Biopsy in Patients Eligible for Focal Therapy. Urology. 1 de junio de 2013;81(6):1291-6.

60. Tsivian M, Abern MR, Qi P, Polascik TJ. Short-term Functional Outcomes and Complications Associated With Transperineal Template Prostate Mapping Biopsy. Urology. 1 de julio de 2013;82(1):166-70.

61. Namekawa T, Fukasawa S, Komaru A, Kobayashi M, Imamura Y, Ohzeki T, et al. Prospective evaluation of the safety of transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy based on adverse events. Int J Clin Oncol. 1 de diciembre de 2015;20(6):1185-91.

62. Pepe P, Aragona F. Prostate biopsy: results and advantages of the transperineal approach—twenty-year experience of a single center. World J Urol. 1 de abril de 2014;32(2):373-7.

63. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, Ahallal Y, Rozet F, Galiano M, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. Int J Urol. 2015;22(2):146-51.

64. Symons JL, Huo A, Yuen CL, Haynes AM, Matthews J, Sutherland RL, et al. Outcomes of transperineal template-guided prostate biopsy in 409 patients. BJU Int. septiembre de 2013;112(5):585-93.

65. Basourakos SP, Alshak MN, Lewicki PJ, Cheng E, Tzeng M, DeRosa AP, et al. Role of Prophylactic Antibiotics in Transperineal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol Open Sci. 29 de enero de 2022;37:53-63.

66. Bennett HY, Roberts MJ, Doi S a. R, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. Epidemiol Infect. junio de 2016;144(8):1784-91.

67. Crawford ED, Haynes AL, Story MW, Borden TA. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. J Urol. marzo de 1982;127(3):449-51.

68. Brown RW, Warner JJ, Turner BI, Harris LF, Alford RH. Bacteremia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. Urology. agosto de 1981;18(2):145-8.

69. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int. abril de 2000;85(6):682-5.

70. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology. octubre de 1998;52(4):552-8.

71. Zani EL, Clark OAC, Rodrigues Netto N. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Cochrane Database Syst Rev. 11 de mayo de 2011;(5):CD006576.

72. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? J Urol. marzo de 2008;179(3):952-5; discussion 955.

73. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4

74. Inmaculada López-Montesinos, Juan P. Horcajada C. Fosfomicina oral e intravenosa en infecciones complicadas del tracto urinario. Rev Esp Quimioter. :8.

75. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, Sidjabat H, Silvey A, Masters J, et al. Escherichia coli bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. mayo de 2012;54(10):1406-12.

76. Zowawi HM, Harris PNA, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. Nat Rev Urol. octubre de 2015;12(10):570-84.

77. Song W, Choo SH, Sung HH, Han DH, Jeong BC, Seo SI, et al. Incidence and management of extended-spectrum beta-lactamase and quinolone-resistant Escherichia coli infections after prostate biopsy. Urology. noviembre de 2014;84(5):1001-7.

78. Kaplan-Marans E, Zhang TR, Hu JC. Differing Recommendations on Prostate Biopsy Approach to Minimize Infections: An Examination of the European Association of Urology and American Urological Association Guidelines. Eur Urol. 1 de noviembre de 2023;84(5):445-6.

79. Kim JW, Oh MM, Bae JH, Kang SH, Park HS, Moon DG. Clinical and microbiological characteristics of spontaneous acute prostatitis and transrectal prostate biopsy-related acute prostatitis: Is transrectal prostate biopsy-related acute prostatitis a distinct acute prostatitis category? J Infect Chemother. 1 de junio de 2015;21(6):434-7.

80. Steinberg RS, Kipling L, Bens KCB, Patil D, Henry M, Mehta A, et al. Enhanced antibiotic prophylaxis and infection-related complications following prostate biopsy. World J Urol. septiembre de 2021;39(9):3415-22.

81. Molina MTC, Sánchez Valderrábanos E, Goicochea Valdivia W, Neth O. Profilacis antibiótica perioperatoria. Protoc Diagn Ter Pediatr 20211501-17. 2021;17.

82. Tops SCM, Kolwijck E, Koldewijn EL, Somford DM, Delaere FJM, van Leeuwen MA, et al. Rectal Culture-Based Versus Empirical Antibiotic Prophylaxis to Prevent Infectious Complications in Men Undergoing Transrectal Prostate Biopsy: A

Randomized, Nonblinded Multicenter Trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 3 de abril de 2023;76(7):1188-96.

83. Liss MA, Chang A, Santos R, Nakama-Peeples A, Peterson EM, Osann K, et al. Prevalence and significance of fluoroquinolone resistant Escherichia coli in patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy. J Urol. abril de 2011;185(4):1283-8.

84. EMA. European Medicines Agency. 2018 [citado 4 de julio de 2022]. Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products

85. Candel FJ, David MM, López JB. Nuevas perspectivas para la reevaluación de la fosfomicina: aplicabilidad en la práctica clínica actual. Rev Esp Quimioter. 2019;(32 (Suppl. 1)):01-7.

86. Díez-Aguilar M, Cantón R. Nuevos aspectos microbiológicos de la fosfomicina. Rev Esp Quimioter. 2019;(32 (Suppl. 1)):8-18.

87. Silver LL. Fosfomycin: Mechanism and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 1 de febrero de 2017;7(2):a025262.

88. Zboromyrska, Y, de Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2019;29(1):52-7.

89. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. http://www.eucast.org [Internet]. [citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf

90. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE. Variability in patient preparation for prostate biopsy among American urologists. Urology. octubre de 1998;52(4):644-6.

91. Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [citado 24 de marzo de 2023]. Prostate Cancer - Uroweb. Disponible en: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/summary-of-changes/2021

92. Uroweb - European Association of Urology [Internet]. [citado 12 de mayo de 2023]. EAU Guidelines on Prostate Cancer - DIAGNOSTIC EVALUATION - Uroweb. Disponible en: https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation

93. Servicio de microbiología, OSI Barrualde Galdakao. SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS.2017. OSI Barrualde Galdakao. 2017;

94. FICHA TECNICA CIPROFLOXACINO NORMON 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citado 1 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62300/FichaTecnica_62300.html

95. Current methods of analgesia for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy – a systematic review - Lee - 2014 - BJU International - Wiley Online Library [Internet]. [citado 31 de marzo de 2023]. Disponible en: https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.12433

96. Lenihan C, Daly E, Bernard M, Murphy C, Lauhoff S, Power M, et al. Introduction of surgical site surveillance post transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy and the impact on infection rates. Infect Prev Pract. diciembre de 2022;4(4):100247.

97. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Tecnica Fosfomicina Qualigen 3g [Internet]. 2021 [citado 12 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72847/FichaTecnica_72847.html.pdf

98. Noreikaite J, Jones P, Fitzpatrick J, Amitharaj R, Pietropaolo A, Vasdev N, et al. Fosfomycin vs. quinolone-based antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. junio de 2018;21(2):153-60.

99. Roberts MJ, Scott S, Harris PN, Naber K, Wagenlehner FME, Doi SAR. Comparison of fosfomycin against fluoroquinolones for transrectal prostate biopsy prophylaxis: an individual patient-data meta-analysis. World J Urol. marzo de 2018;36(3):323-30.

100. Krsakova E, Cermak A, Fedorko M. Comparison of different regimens of short-term antibiotic prophylaxis in transrectal prostate biopsy. J Hosp Infect. marzo de 2024;145:83-7.

101. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomycin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. Expert Rev Anti Infect Ther. octubre de 2017;15(10):935-45.

102. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. febrero de 2014;58(4):e101-105.

103. Scott S, Harris PN, Williamson DA, Liss MA, Doi SAR, Roberts MJ. The effectiveness of targeted relative to empiric prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. World J Urol. julio de 2018;36(7):1007-17.

104. Shigemura K, Fujisawa M. Prevention and management of infectious complications in prostate biopsy: A review. Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc. julio de 2021;28(7):714-9.

105. Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, Scheetz MH, Cashy JP, Bowen D, et al. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. J Urol. abril de 2012;187(4):1275-9.

106. Bruyère F, d'Arcier BF, Boutin JM, Haillot O. Is urine culture routinely necessary before prostate biopsy? Prostate Cancer Prostatic Dis. septiembre de 2010;13(3):260-2.

107. Qi DZ, Lehman K, Dewan K, Kirimanjeswara G, Raman JD. Preoperative urine culture is unnecessary in asymptomatic men prior to prostate needle biopsy. Int Urol Nephrol. enero de 2018;50(1):21-4.

108. Cardoso A, Ribeiro J, Araújo R, Pimentel Torres J, Mota P. The Efficacy of Fosfomycin as Antibiotic Prophylaxis for Transrectal Prostate Biopsy and Impact on Lower Urinary Tract Symptom After Biopsy: A Prospective Study. Urol Res Pract. 1 de julio de 2023;49(4):259-65.

109. Gu HM, Gu JS, Chung HS, Jung SI, Kwon D, Kim MH, et al. Fosfomycin for Antibiotic Prophylaxis in Men Undergoing a Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Kaunas Lith. 10 de mayo de 2023;59(5):911.

110. Antonello RM, Di Bella S, Maraolo AE, Luzzati R. Fosfomycin in continuous or prolonged infusion for systemic bacterial infections: a systematic review of its dosing regimen proposal from in vitro, in vivo and clinical studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. junio de 2021;40(6):1117-26.

111. Guo LH, Wu R, Xu HX, Xu JM, Wu J, Wang S, et al. Comparison between Ultrasound Guided Transperineal and Transrectal Prostate Biopsy: A Prospective, Randomized, and Controlled Trial. Sci Rep. 3 de noviembre de 2015;5:16089.

112. Wegelin O, Exterkate L, Leest M, Kelder J, Bosch JLHR, Barentsz J, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging–based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. Eur Urol Oncol. 1 de septiembre de 2019;2.

113. Omer A, Lamb AD. Optimizing prostate biopsy techniques. Curr Opin Urol. noviembre de 2019;29(6):578.

114. Kalalahti I, Huotari K, Erickson AndrewM, Petas A, Vasarainen H, Rannikko A. Infectious complications after transrectal MRI-targeted and systematic prostate biopsy. World J Urol. 2022;40(9):2261-5.

115. Keskin MZ, Karaca E, Uçar M, Ateş E, Yücel C, İlbey YÖ. Comparison of uroflowmetry tests performed with a sensation of normal desire to void versus urgency and correlation of test results with IPSS. Turk J Urol. septiembre de 2020;46(5):378-82.

116. Oranusi CK, Nwofor AE, Mbonu O. Correlation between international prostate symptom score and uroflowmetry in patients with benign prostatic hyperplasia. Niger J Clin Pract. abril de 2017;20(4):454-8.

117. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower

urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. Eur Urol. diciembre de 2006;50(6):1306-14; discussion 1314-1315.

118. Sexton CC, Coyne KS, Kopp ZS, Irwin DE, Milsom I, Aiyer LP, et al. The overlap of storage, voiding and postmicturition symptoms and implications for treatment seeking in the USA, UK and Sweden: EpiLUTS. BJU Int. abril de 2009;103 Suppl 3:12-23.

119. Smith DP, Weber MF, Soga K, Korda RJ, Tikellis G, Patel MI, et al. Relationship between lifestyle and health factors and severe lower urinary tract symptoms (LUTS) in 106,435 middle-aged and older Australian men: population-based study. PloS One. 2014;9(10):e109278.

120. Przydacz M, Dudek P, Golabek T, Chlosta P. Relationship between Lower Urinary Tract Symptoms and Treatment-Related Behavior in an Eastern European Country: Findings from the LUTS POLAND Study. Int J Environ Res Public Health. 18 de enero de 2021;18(2):785.

121. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS 2019-2021 [Internet]. 2019. Disponible en: https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/pran2019-2021b-web.pdf

122. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de la resistencia a los antibióticos [Internet]. 2015. Disponible en: https://resistenciaantibioticos.es/sites/default/files/documentos/pran_documento.pdf

123. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. junio de 2017;23(6):363-72.

124. Servicio de microbiología, OSI Barrualde Galdakao. Informe acumulado de sensibilidad 2022. OSI Barrualde-Galdakao. 2022.

125. Willemse PPM, Davis NF, Grivas N, Zattoni F, Lardas M, Briers E, et al. Systematic Review of Active Surveillance for Clinically Localised Prostate Cancer to Develop Recommendations Regarding Inclusion of Intermediate-risk Disease, Biopsy Characteristics at Inclusion and Monitoring, and Surveillance Repeat Biopsy Strategy. Eur Urol. abril de 2022;81(4):337-46.

126. Forsvall A, Jönsson H, Wagenius M, Bratt O, Linder A. Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study. Scand J Urol. 4 de julio de 2021;55(4):317-23.

127. Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 [citado 3 de mayo de 2023]. (U.S.

Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518890/

128. Mate K, Nedjim S, Bellucci S, Boucault C, Ghaffar N, Constantini T, et al. Prostate biopsy approach and complication rates. Oncol Lett. septiembre de 2023;26(3):375.

129. Dominique I, Ecochard R, Morel-Journel N, Terrier JE, Paparel P, Ruffion A, et al. [Benign prostatic hyperplasia surgery and patient's information: What do patients understand and remember?]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. febrero de 2020;30(2):97-104.

130. Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, Yuan Y, Omar MI, MacLennan S, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. agosto de 2020;204(2):224-30.

131. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de abril de 2011;29(10):1335-41.

132. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. N Engl J Med. 10 de mayo de 2018;378(19):1767-77.

133. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naive patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. Lancet Oncol. enero de 2019;20(1):100-9.

134. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. Eur Urol. abril de 2019;75(4):570-8.

135. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 25 de abril de 2019;4(4):CD012663.

136. Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kummer JA, Vreuls W, de Bruin PC, et al. The FUTURE Trial: A Multicenter Randomised Controlled Trial on Target Biopsy Techniques Based on Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prior Negative Biopsies. Eur Urol. abril de 2019;75(4):582-90.

137. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, van der Leest MG, Kummer JA, Vreuls W, et al. Is There Still a Need for Repeated Systematic Biopsies in Patients with Previous Negative Biopsies in the Era of Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsies of the Prostate? Eur Urol Oncol. abril de 2020;3(2):216-23.

138. Wammack R, Djavan B, Remzi M, Susani M, Marberger M. Morbidity of transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy in patients receiving immunosuppression. Urology. diciembre de 2001;58(6):1004-7.

139. de Jesus CMN, Corrêa LA, Padovani CR. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. Sao Paulo Med J Rev Paul Med. 6 de julio de 2006;124(4):198-202.

140. Sahin C, Eryildirim B, Cetinel AC, Faydaci G, Narter F, Goktas C, et al. Does metabolic syndrome increase the risk of infective complications after prostate biopsy? A critical evaluation. Int Urol Nephrol. 1 de marzo de 2015;47(3):423-9.

141. Majima T, Matsukawa Y, Funahashi Y, Takai S, Kato M, Yamamoto T, et al. Urodynamic analysis of the impact of diabetes mellitus on bladder function. Int J Urol. 2019;26(6):618-22.

142. Ding XF, Luan Y, Lu SM, Zhou GC, Huang TB, Zhu LY, et al. Risk factors for infection complications after transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy. World J Urol. julio de 2021;39(7):2463-7.

143. Mosharafa AA, Torky MH, El Said WM, Meshref A. Rising incidence of acute prostatitis following prostate biopsy: fluoroquinolone resistance and exposure is a significant risk factor. Urology. septiembre de 2011;78(3):511-4.

144. Akduman B, Akduman D, Tokgöz H, Erol B, Türker T, Ayoğlu F, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. Urology. agosto de 2011;78(2):250-5.

145. Grabe M, Forsgren A, Hellsten S. The effect of a short antibiotic course in transurethral prostatic resection. Scand J Urol Nephrol. 1984;18(1):37-42.

146. Grabe M, Forsgren A, Björk T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. Eur J Clin Microbiol. febrero de 1987;6(1):11-7.

147. Bruyere F, Vallee M, Legeais D, Le Goux C, Malavaud S, Zahar JR, et al. [Short recommendations from the CIAFU: Interest of the urine bacterial culture performed before endo-rectal prostate biopsy]. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. abril de 2021;31(5):245-8.

148. Krzyzaniak N, Forbes C, Clark J, Scott AM, Mar CD, Bakhit M. Antibiotics versus no treatment for asymptomatic bacteriuria in residents of aged care facilities: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. 6 de mayo de 2022;72(722):e649-658.

149. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in the elderly. Infect Dis Clin North Am. septiembre de 1997;11(3):647-62.

150. Gomez F, Andrianne R. [Normal ageing of the male and female genito-urinary tract]. Rev Med Liege. 2014;69(5-6):343-8.

151. Murphy DM, Stassen L, Carr ME, Gillespie WA, Cafferkey MT, Falkiner FR. Bacteraemia during prostatectomy and other transurethral operations: influence of timing of antibiotic administration. J Clin Pathol. junio de 1984;37(6):673-6.

152. Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Is Repeat Prostate Biopsy Associated with a Greater Risk of Hospitalization? Data from SEER-Medicare. J Urol. marzo de 2013;189(3):867-70.

153. Marschall J, Piccirillo ML, Foxman B, Zhang L, Warren DK, Henderson JP, et al. Patient characteristics but not virulence factors discriminate between asymptomatic and symptomatic E. coli bacteriuria in the hospital. BMC Infect Dis. 10 de mayo de 2013;13:213.

154. Dasgupta R, Grabe M. Preoperative antibiotics before endourologic surgery: current recommendations. J Endourol. octubre de 2009;23(10):1567-70.

155. Ghafoori M, Velayati M, Ghasabeh MA, Shakiba M, Alavi M. Prostate Biopsy Using Transrectal Ultrasonography; The Optimal Number of Cores Regarding Cancer Detection Rate and Complications. Iran J Radiol [Internet]. 2015 [citado 29 de abril de 2023];12(2). Disponible en: https://brieflands.com/articles/iranjradiol-17976.html#abstract

156. Tekdoğan Ü, Tuncel A, Eroğlu M, Ünsal A, Atan A, Balbay M. The efficiency of prophylactic antibiotic treatment in patients without risk factor who underwent transrectal. Turk Uroloji Derg. 1 de junio de 2006;32:261-7.

157. Wang H, Zhou X, Chen S, Zhu C, Yu X. [Investigation of infection risk and the value of antibiotic prophylaxis during transrectal biopsy of the prostate by endotoxin determination]. Zhonghua Nan Ke Xue Natl J Androl. julio de 2004;10(7):496-8, 502.

158. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. julio de 2000;164(1):76-80.

159. Brassil M, Li Y, Ordon M, Colak E, Vlachou P. Infection complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A radiology department's experience and strategy for improvement. Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can. noviembre de 2022;16(11):E523-7.

160. Martín-López JE, Carlos-Gil AM, Beltrán-Calvo C, Rodríguez-López R, Romero-Tabares A. [Complications and nerve preservation in prostatectomy according to the time interval from diagnostic biopsy]. Actas Urol Esp. marzo de 2012;36(3):178-85.

161. Westerman ME, Sharma V, Bailey GC, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, et al. Impact of time from biopsy to surgery on complications, functional and oncologic outcomes following radical prostatectomy. Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol. 2019;45(3):468-77.

162. Olvera-Posada D, Welk B, McClure JA, Winick-Ng J, Izawa JI, Pautler SE. A Population-Based Cohort Study of the Impact of Infectious Complications Requiring Hospitalization after Prostate Biopsy on Radical Prostatectomy Surgical Outcomes. Urology. noviembre de 2018;121:139-46.

163. Marra G, Zhuang J, Beltrami M, Calleris G, Zhao X, Marquis A, et al. Transperineal freehand multiparametric MRI fusion targeted biopsies under local anaesthesia for prostate cancer diagnosis: a multicentre prospective study of 1014 cases. BJU Int. enero de 2021;127(1):122-30.

164. Luu T, Albarillo FS. Asymptomatic Bacteriuria: Prevalence, Diagnosis, Management, and Current Antimicrobial Stewardship Implementations. Am J Med. agosto de 2022;135(8):e236-44.

165. Karami AA, Javadi A, Salehi S, Nasirian N, Maali A, Bakhshalizadeh Shadkam M, et al. Detection of bacterial agents causing prostate infection by culture and molecular methods from biopsy specimens. Iran J Microbiol. abril de 2022;14(2):161-7.

166. Mrad Dali K, Rahoui M, Chaker K, Ouanes Y, Bibi M, Sellami A, et al. Positive urine culture prior to transrectal prostate biopsy was not associated with infectious complications development. Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol. octubre de 2022;32(12):830-5.

167. Kutluhan MA. Evaluation of patients with urinary tract infection after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Haydarpasa Numune Train Res Hosp Med J [Internet]. 2019 [citado 5 de mayo de 2023]; Disponible en: http://hnhtipdergisi.com/jvi.aspx?un=HNHJ-94547

168. Karakonstantis S, Kalemaki D. A significant percentage of patients with transrectal biopsy-related infections have positive blood cultures but negative urine cultures. A literature review and meta-analysis. Infect Dis. 2 de diciembre de 2018;50(11-12):791-803.

169. Lindstedt S, Lindström U, Ljunggren E, Wullt B, Grabe M. Single-Dose Antibiotic Prophylaxis in Core Prostate Biopsy: Impact of Timing and Identification of Risk Factors. Eur Urol. 1 de octubre de 2006;50(4):832-7.

170. Bruyere F, Vallee M, Legeais D, Le Goux C, Malavaud S, Zahar JR, et al. Recommandations courtes du CIAFU : intérêt de l'ECBU avant biopsie de la prostate réalisée par voie endo-rectale. Prog En Urol. 1 de abril de 2021;31(5):245-8.

171. Ishida S, Matsukawa Y, Yuba T, Naito Y, Matsuo K, Majima T, et al. Urodynamic risk factors of asymptomatic bacteriuria in men with non-neurogenic lower urinary tract symptoms. World J Urol. diciembre de 2022;40(12):3035-41.

172. Bohlin KS, Löfgren M, Lindkvist H, Milsom I. Smoking cessation prior to gynecological surgery-A registry-based randomized trial. Acta Obstet Gynecol Scand. septiembre de 2020;99(9):1230-7.

173. Grindel ME, Grindel CG. Nursing care of the person having bariatric surgery. Medsurg Nurs Off J Acad Med-Surg Nurses. junio de 2006;15(3):129-45; quiz 146.

174. Moorthy A, Alkadhimi AF, Stassen LF, Duncan HF. Prospective audit of postoperative instructions to patients undergoing root canal treatment in the DDUH and re-audit following introduction of a written patient information sheet. J Ir Dent Assoc. 2016;62(1):55-9.

175. Kalalahti I, Huotari K, Lahdensuo K, Tarkka E, Santti H, Rannikko A, et al. Rectal E. coli above ciprofloxacin ECOFF associate with infectious complications following prostate biopsy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. junio de 2018;37(6):1055-60.

176. Menz BD, Charani E, Gordon DL, Leather AJ, Moonesinghe SR, Phillips CJ. Surgical Antibiotic Prophylaxis in an Era of Antibiotic Resistance: Common Resistant Bacteria and Wider Considerations for Practice. Infect Drug Resist. diciembre de 2021;Volume 14:5235-52.

177. Williamson DA, Freeman JT, Porter S, Roberts S, Wiles S, Paterson DL, et al. Clinical and molecular correlates of virulence in Escherichia coli causing bloodstream infection following transrectal ultrasound-guided (TRUS) prostate biopsy. J Antimicrob Chemother. diciembre de 2013;68(12):2898-906.

178. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. Escherichia coli O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. J Antimicrob Chemother. enero de 2011;66(1):1-14.