



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Ensayo Clínico Aleatorizado
Controlado de la Eficacia de
Fosfomicina VS Ciprofloxacino
como Profilaxis Antibiótica
previa a Biopsia Transrectal de
Próstata Ecodirigida

D. Pedro Ángel López González

2018

Agradecimientos

En primer lugar debo mi agradecimiento a mis directores de tesis:

D. Pedro López Cubillana, que ha sido el origen y vehículo de este proyecto. Sin él no hubiera sido posible este estudio, y aunque son muchísimas las razones por las que le debo mi gratitud, para mí lo más importante es darle las gracias por tenerlo como amigo.

D. José Antonio Herrero Martínez, por sus sabios consejos, por dedicar parte de su tiempo –que es el bien más preciado del que disponemos- en ayudarme, por su serenidad y apoyo en todos los momentos de la realización de este trabajo.

Agradezco a mi tutor de tesis, D. Joaquín Gómez Gómez, el ofrecerse a participar en este proyecto, siendo para mí un orgullo contar con una figura destacada de la medicina murciana y profesor mío de carrera.

Agradezco a todos y cada uno de los participantes en este estudio, ya que este ha sido un trabajo realizado por muchos compañeros. Destacar a los Jefes de Servicio de los distintos hospitales: D. Guillermo Antonio Gómez Gómez, por su apoyo y ánimo que he recibido y sigo recibiendo de él, día tras día; D. José Moreno Avilés y D. Pablo Guzmán Martínez-Valls, por su implicación y dedicación, imprescindible para poder llevar a cabo este estudio.

Dedicatoria

Este trabajo se lo dedico especialmente a mi familia. A mi mujer Águeda, por su comprensión y paciencia conmigo, y por demostrarme en cada momento su amor. A mis hijos, Eduardo, Guillermo y Elena, porque son mi luz.

A mi madre, que con su sonrisa de orgullo, llena de alegría cada rincón de mi alma.

Un recuerdo...

A mi padre, porque me enseñó el valor del esfuerzo, de la gratitud y la importancia de crecer como persona y no solo como médico.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	11-16
2. OBJETIVOS	17-20
3. PLAN DE TRABAJO	21-24
4. METODOLOGÍA	25-46
4.1. Diseño del ensayo	26-30
4.1.1. Variables a estudio	
4.1.2. Medidas para evitar sesgos	
4.1.3. Período de seguimiento	
4.1.4. Calendario del estudio	
4.2. Criterios de selección y retirada de sujetos	30-31
4.3. Tratamiento de los sujetos	32-33
4.3.1. Descripción de la intervención	
4.4. Procedimientos del estudio	34-36
4.4.1. Consentimiento informado	
4.4.2. Cronograma del estudio	
4.5. Estadística	37
4.5.1. Tamaño muestral	
4.5.2. Procedimientos estadísticos	
4.6. Acceso directo a los datos	37-38
4.7. Valoración de la seguridad	38-42
4.7.1. Información mínima a especificar	
4.7.2. Definición de Acontecimiento Adverso	
4.7.3. Notificación de acontecimientos adversos	
4.7.4. Reacción adversa a un medicamento	
4.7.5. Registro de reacciones adversas	
4.7.6. Definición de Acontecimiento Adverso Grave	
4.7.7. Definición de Reacción Adversa Grave (RAG)	
4.7.8. Criterios de imputabilidad	
4.7.9. Definición de sospecha de Reacción Adversa grave inesperada (RAGI)	
4.7.10. Procedimientos de notificación de acontecimientos adversos graves.	
4.7.11. Procedimientos de notificación de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas.	
4.7.12. Informes anuales de seguridad	
4.8. Ética	43
4.9. Manejo de los datos y archivo de registros	43-44
4.10. Protección de los datos	44
4.11. Financiación y seguros	44
4.12. Condiciones de publicación	45
4.13. Participantes en el estudio	45-46

5. RESULTADOS	47-170
5.1. Población a estudio	49-61
5.1.1. Pacientes incluidos y perdidas	
5.1.2. Descripción de la población de estudio	
5.1.3. Estudio de homogeneidad entre los dos grupos	
5.2. Complicaciones infecciosas	62-113
5.2.1. Complicaciones infecciosas en la población de estudio	
5.2.2. Complicaciones infecciosas por grupo	
5.2.3. Análisis de la aparición de complicaciones infecciosas según variables cuantitativas	
5.2.4. Análisis de la aparición de complicaciones infecciosas según variables cualitativas	
5.2.5. Complicaciones infecciosas según tamaño prostático	
5.2.6. Complicaciones infecciosas según edad	
5.2.7. Comparación entre tamaño prostático y edad	
5.2.8. Complicaciones infecciosas: factores	
5.3. Complicaciones no infecciosas	114-147
5.3.1. Complicaciones no infecciosas en la población de estudio	
5.3.2. Análisis de la aparición de complicaciones no infecciosas según variables cuantitativas	
5.3.3. Análisis de la aparición de complicaciones no infecciosas según variables cualitativas	
5.3.4. Complicaciones no infecciosas según tamaño prostático	
5.3.5. Complicaciones no infecciosas según edad	
5.3.6. Complicaciones no infecciosas: factores	
5.4. Resultados del estudio microbiológico	148-159
5.4.1. Descripción de los resultados de microbiología	
5.4.2. Análisis de los resultados de microbiología según fármaco	
5.4.3. Repercusión clínica de los resultados de microbiología	
5.5. Resultados de Anatomía Patológica	160-170
6. DISCUSIÓN	171-256
6.1. Discusión sobre el diseño del ensayo	173-211
6.1.1. Principios sobre profilaxis antibiótica y elección de antibiótico	
6.1.2. Otros factores en la prevención de la infección tras biopsia prostática	
6.1.3. Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas y variables de estudio	

6.2.	Discusión sobre resultados del estudio	212-256
6.2.1.	Discusión sobre complicaciones infecciosas en la población de estudio	
6.2.2.	Discusión sobre complicaciones infecciosas por grupo	
6.2.3.	Discusión sobre la aparición de complicaciones infecciosas según las variables analizadas	
6.2.4.	Discusión sobre complicaciones no infecciosas en la población de estudio	
6.2.5.	Discusión sobre la aparición de complicaciones no infecciosas según las variables analizadas	
6.2.6.	Discusión sobre resultados del estudio microbiológico	
6.2.7.	Discusión sobre resultados de eficacia clínica de la biopsia prostática	
7.	CONCLUSIONES	257-264
8.	BIBLIOGRAFÍA	265-278
9.	ANEXOS	279-358
9.1.	Autorización del estudio BIPROST por la AEMPS.....	281-283
9.2.	Aprobación por el CEIC del H.C.U. Virgen de la Arrixaca	284
9.3.	Aprobación por el CEIC del H.U. Sta. M ^a del Rosell	285
9.4.	Contrato para la realización de ensayo clínico	286-303
9.5.	Concesión de ayuda por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad	304-305
9.6.	Certificado de contratación de seguro del ensayo clínico	306-319
9.7.	Aleatorización de los pacientes	320-324
9.8.	Cuaderno de recogida de datos	325-340
9.9.	Diagnóstico de laboratorio de las ITUs	341-342
9.10.	Hoja de Información al Paciente y Formulario de Consentimiento Informado	343-349
9.11.	Instrucciones para la recogida de muestras de orina	350
9.12.	Instrucciones al paciente tras la biopsia de próstata	351
9.13.	Notificación de acontecimiento adverso grave	352-355
9.14.	Notificación de reacción adversa grave e inesperada	356-358

GLOSARIO

- AA: Acontecimiento Adverso
- AAG: Acontecimiento Adverso Grave
- AECC: Asociación Española Contra el Cáncer
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AP: Anatomía Patológica
- AYS: Anormales y Sedimento
- BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido
- BTRP: Biopsia Transrectal de Próstata
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- CNE: Centro Nacional de Epidemiología de España
- COR: Característica Operativa del Receptor
- CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
- DM: Diabetes Mellitus
- E. COLI: Escherichia coli
- EAU: Asociación Europea de Urología
- ERSPC: European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
- EUP: Enfermedad Urológica previa
- FFIS: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia
- HBP: Hiperplasia Benigna de Próstata
- HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia
- HMM: Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier
- HSL: Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena
- HTA: Hipertensión Arterial
- ICH-GCP: International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IPSS: International Prostate Symptom Score
- ITU: Infección del Tracto Urinario
- IUAF: Infección Urinaria Asociada a Fiebre
- IV: Intravenosa
- NNT: Número de Casos Necesarios a Tratar
- PSA I/T: Cociente PSA libre/Total
- PSA: Antígeno Prostático Específico

- RAG: Reacción Adversa Grave
- RAGI: Reacción Adversa Grave Inesperada
- RAM: Reacción Adversa a un Medicamento
- RAO: Retención Aguda de Orina
- RMNm: Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica
- RTU-P: Resección Transuretral de Próstata
- SEER: Surveillance Epidemiology and End Results, US
- STUI: Sintomatología del Tracto Urinario Inferior
- TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol
- UFC: Unidades Formadoras de Colonias
- UMEC: Unidad de Metodología y Ética de la Investigación
- VolP: Volumen Prostático



INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente en el varón adulto. Según el registro nacional realizado en 2010, se estima que cada año se diagnostican unos 20.000 casos nuevos en España, con una tasa de incidencia anual de 82.2 cada 100.000 varones¹.

Además de su elevada incidencia, destaca el hecho de que, según los datos del Centro Nacional de Epidemiología de España (CNE), el cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por cáncer, por detrás del cáncer de pulmón y muy cerca del cáncer de colon. Dado que esta neoplasia está en relación con la edad, y el envejecimiento progresivo de la población, su incidencia va en aumento en los países desarrollados.

Estos datos confirman, sin duda, que estamos ante uno de los grandes problemas de salud a los que nos enfrentamos actualmente.

Hay que señalar, que el riesgo de mortalidad de un paciente, por cáncer de próstata, es "bajo". Según los datos del CNE, el riesgo acumulado de mortalidad en el caso del cáncer de próstata es del 0.67%, por el 1.4% del colon y del 4.7% en el cáncer de pulmón. Coincidiendo con estos datos, sabemos que el 80-90% de los nuevos casos diagnosticados son localizados (es decir, tributarios de tratamiento con intención curativa), y aproximadamente un 50% son casos de cáncer de próstata de bajo riesgo. En este contexto surge el problema del sobrediagnóstico y sobretratamiento, y así el Registro Nacional del Cáncer de Próstata señala que el 37% de los pacientes diagnosticados son pacientes clínicamente de bajo riesgo y comorbilidad asociada. En estos pacientes la ventaja aportada por los tratamientos con intención curativa se minimiza por el impacto de la expectativa de vida en este grupo¹, por lo que el tratamiento no sería necesario y solo aportaría morbilidad para el paciente y gasto económico para el sistema sanitario.

Actualmente, el diagnóstico del cáncer de próstata se realiza mediante biopsia y estudio de anatomía patológica. La técnica estándar es la biopsia transrectal ecodirigida², que se indica a aquellos pacientes -con una esperanza de vida mayor de 10 años- que presentan una elevación de un marcador sanguíneo como es el Antígeno Prostático Específico (PSA) o por la presencia de un tacto rectal sospechoso de cáncer de próstata.

Llama la atención, y más con el espectacular avance que observamos en otras ramas de la medicina, que la biopsia prostática se realice en la mayoría de los casos "a ciegas", ya que la ecografía no permite identificar, la mayoría de las veces, la presencia de zonas sospechosas de tumor. Por ello, las muestras se toman de forma aleatoria sobre la próstata, utilizando la imagen ecográfica solo para centrar el "disparo" sobre la glándula, y las diferentes zonas de ésta, pero no sobre el tumor, ya que este no se visualiza generalmente en un estudio ecográfico convencional. Esta técnica se realiza mayoritariamente aún hoy día, de forma similar a la descrita en los años 80 por Hodge³.

En los datos arrojados por el Registro Nacional del Cáncer de Próstata, el 62.9% de los casos diagnosticados tenían un PSA < 10 ng/mL. Las biopsias son positivas en el 25% de los pacientes con PSA entre 4.1-10 ng/mL y tan solo en el 42% de los pacientes con PSA > 10 ng/mL^{4,5}.

En los pacientes en los que la biopsia ha sido negativa, las indicaciones para la repetición de la misma son: a) aumento o persistencia de nivel elevado de PSA, b) sospecha por tacto rectal, c) el hallazgo en estudio histológico de PIN (Neoplasia Intraepitelial) de alto grado, multifocal, o de un Foco Glandular Atípico, o de carcinoma intraductal, y d) hallazgo en Resonancia Magnética multiparamétrica (RMNm) de un foco sospechoso tumoral².

Se recomienda la toma de 10-12 cilindros de próstata durante la biopsia, ya que un mayor número de muestras no conlleva un aumento significativo de la eficacia diagnóstica, pero sí de sus complicaciones^{6,7}.

La biopsia transrectal de próstata (BTRP) es una técnica normalmente segura y bien tolerada, con una muy baja incidencia de complicaciones graves. Sin embargo no es un procedimiento inocuo. Sus complicaciones más frecuentes son el sangrado (en forma de hematospermia, hematuria y sangrado rectal), aunque sin duda, la complicación más temida es la aparición de una infección bacteriana, que puede complicarse y causar un cuadro de sepsis urinaria. Se estima que entre un 2.5% a un 7% de los pacientes sometidos a biopsia requerirán asistencia médica urgente, la mayoría de ellos por una complicación infecciosa⁸.

Para evitar este cuadro se recomienda el uso de antibióticos (vía oral o intravenosa) previamente a la biopsia (Nivel de Evidencia:1b, Grado de Recomendación:A, en Guidelines Urological Infections –EAU- Asociación Europea de Urología)⁹. Se han desarrollado diferentes regímenes de profilaxis antibiótica, aunque la mayoría de ellos incluyen la administración de fluoroquinolonas por vía oral¹⁰. Estos regímenes

han demostrado su eficacia y que el uso de una dosis única de antibiótico es suficiente para una adecuada profilaxis en un paciente tipo^{11,12,13,14,15,16,17,18}.

Por desgracia, en los últimos años se ha detectado una alta tasa de resistencias de los uropatógenos, causantes de las complicaciones infecciosas tras la biopsia, a las quinolonas, en todo el mundo. El germen más frecuentemente aislado, causante de infecciones urinarias, es la *Escherichia Coli* (*E.Coli*), y en su caso las resistencias a quinolonas llegan hasta el 34% en nuestro país^{19,20,21}. (Fig.1)

Escherichia coli. Porcentaje (%) de cepas aisladas con resistencia a fluoroquinolonas, por país.

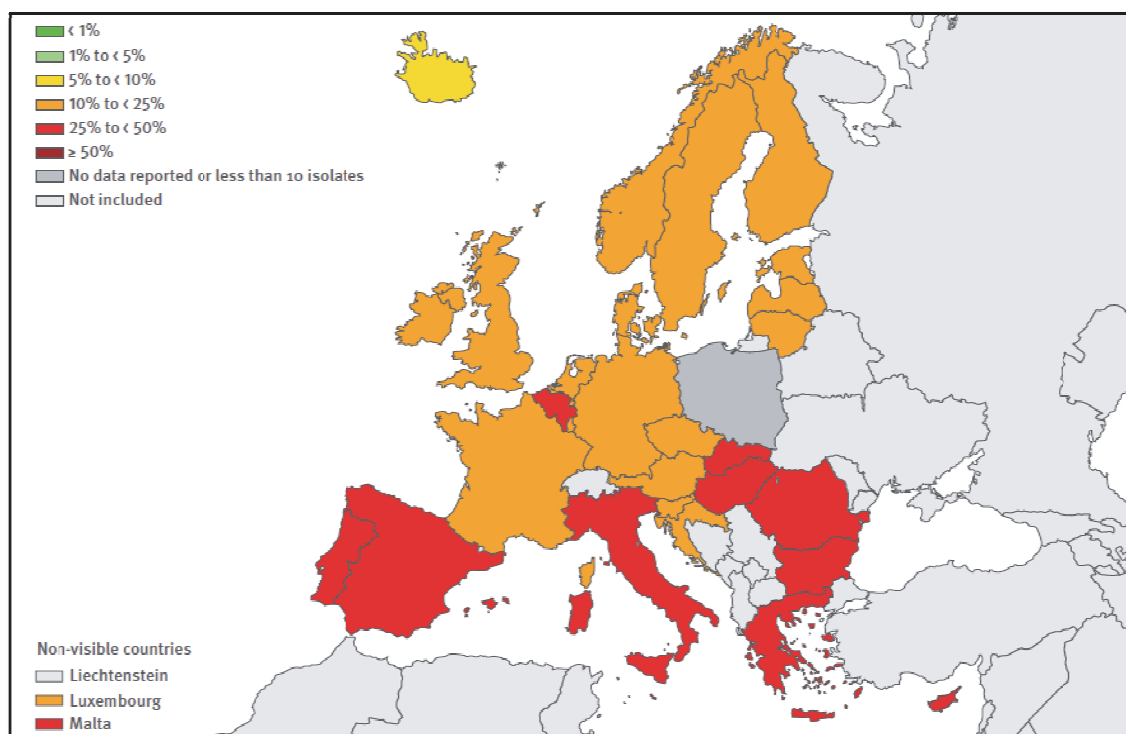


Fig.1 *Escherichia Coli*. Porcentaje de cultivos con resistencia a fluoroquinolonas, en Europa-2014. (Figura tomada de Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2014; pág.10. www.ecdc.europa.eu)

El incremento en la resistencia a fluoroquinolonas, en la flora fecal y por tanto de las bacterias causantes de la infección tras la biopsia, está asociado a un incremento en la aparición de infecciones tras este procedimiento^{22,23,24,25}. Además, también se aprecia un aumento en los casos de infecciones graves, causadas precisamente por este tipo de bacterias resistentes^{26,27}.

Este hecho hace necesaria la realización de estudios para revisar las recomendaciones sobre profilaxis antibiótica en la biopsia prostática, ya que no está claramente definida la alternativa más eficaz.

Se han utilizado diferentes antibióticos (distintos a las fluoroquinolonas) como profilaxis antimicrobiana en la biopsia prostática. Sin embargo, tanto la escasa penetración en el tejido prostático como, en menor medida, la preocupación por el desarrollo de resistencias han limitado su uso.

Estos hechos han propiciado un renovado interés por antiguos agentes, como es el caso de la Fosfomicina, dada su demostrada eficacia como tratamiento en infecciones establecidas, como alternativa para la profilaxis antibiótica en los procedimientos urológicos. De hecho se trata del antibiótico de elección en cistitis aguda no complicada, recomendado en nuestro ámbito (Región de Murcia)²⁸. También, están ya descritas, tanto la eficacia de la Fosfomicina en la prevención de infecciones después de la resección transuretral de próstata y las adecuadas concentraciones en tejido prostático después de la administración oral de ésta^{29,30,31}. Además, la sensibilidad a la Fosfomicina de las cepas de *E. coli*, que causan infecciones del tracto urinario bajo, se acercó en nuestro medio al 100% (97.2%)^{32,33}. Si a todo lo anteriormente expuesto, se une que este antibiótico tiene una seguridad y perfil de tolerabilidad favorable, se trata, en consecuencia, de un buen candidato como agente profiláctico en este escenario.

Ficha Técnica de Ciprofloxacino y Fosfomicina:

https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62300/FichaTecnica_62300.html

https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72847/FichaTecnica_72847.html.pdf



OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL.

Comparar la incidencia de bacteriuria (sintomática o asintomática) tras biopsia transrectal de próstata ecodirigida al usar una monodosis de Fosfomicina 3 g una hora antes de la biopsia de próstata frente a la observada con el uso de una monodosis de Ciprofloxacino 500 mg 1 hora antes de la biopsia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Comparar la incidencia de infección urinaria asociada a fiebre -IUAF- ($>38^{\circ}\text{C}$) tras biopsia transrectal de próstata ecodirigida al usar una monodosis de Fosfomicina 3 g una hora antes de la biopsia frente a la observada con el uso de una monodosis de Ciprofloxacino 500 mg 1 hora antes de la biopsia.
- Comparar la incidencia de sepsis tras biopsia transrectal de próstata ecodirigida al usar una monodosis de Fosfomicina 3 g una hora antes de la biopsia frente a la observada con el uso de una monodosis de Ciprofloxacino 500 mg 1 hora antes de la biopsia.
- Descripción de los patógenos presentes en los urocultivos positivos realizados a ambos grupos de tratamiento.
- Descripción de las resistencias observadas en los urocultivos positivos realizados a ambos grupos de tratamiento.
- Comparar la incidencia de las distintas complicaciones que padecen los pacientes tras biopsia transrectal de próstata ecodirigida al usar una monodosis de Fosfomicina 3 g una hora antes de la biopsia frente a la observada con el uso de monodosis de Ciprofloxacino 500 mg 1 hora antes de la biopsia.
- Analizar la asociación entre las complicaciones infecciosas y no infecciosas aparecidas tras biopsia prostática y las siguientes variables: PSA, edad, volumen prostático, índice de masa corporal (IMC), resultado de la biopsia (positiva o negativa para neoplasia maligna), tacto rectal, antecedentes de biopsia prostática previa y de infección urinaria, Diabetes Mellitus, hipertensión arterial (HTA) y enfermedad urológica previa.
- Valoración de la eficacia clínica de la biopsia transrectal para la detección del cáncer de próstata.



PLAN DE TRABAJO

3. PLAN DE TRABAJO

- 1- Autorización por la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad-, para la realización del ensayo clínico. (ANEXO 1)
- 2- Certificado del Comité Ético de Investigación Clínica, con emisión de un dictamen favorable para la realización del ensayo clínico, en los 3 hospitales donde se realiza el estudio (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena y Hospital General Universitario Los Arcos de San Javier). (ANEXOS 2 Y 3)
- 3- Contrato entre el Director de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (D. Juan Pedro Mármol Serna) y los Directores Gerentes de los hospitales participantes en el estudio: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena y Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier. (ANEXO 4)
- 4- Concesión de ayuda por parte del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (ANEXO 5)
- 5- Contratación del seguro - Póliza de Responsabilidad Civil con HDI Hannover Internacional (España) Seguros y Reaseguros, S.A. (ANEXO 6)
- 6- Aleatorización de los pacientes. (ANEXO 7)
- 7- Reclutamiento y obtención de datos. Los pacientes se reclutaron en las unidades de Urología de los hospitales participantes. Los datos quedaron recogidos en el Cuaderno de Recogida de Datos - CRD. (ANEXO 8)
- 8- Análisis de los datos y comunicación de resultados.

Este estudio ha sido promocionado por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, recibiendo una ayuda económica para su realización del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con fecha del 19-01-2012. También señalar que este estudio se encuentra registrado en la base de datos internacional de ClinicalTrials.gov, como "Efficacy Study of Prophylaxis With Fosfomycin Versus Ciprofloxacin Prior Prostate Biopsy (BIPROST)", con identificador: NCT01803191.



METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

La metodología del estudio se estableció con anterioridad, y a continuación se expone tal y como se envió a la Dirección de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, para la autorización y solicitud de la ayuda para la realización de este ensayo clínico.

4.1 - DISEÑO DEL ENSAYO

Ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico, controlado con medicamento habitual, con dos ramas paralelas en función del tratamiento farmacológico empleado como profilaxis de infección tras biopsia transrectal de próstata ecodirigida (Fosfomicina vs Ciprofloxacino).

Brazo A - Control: Ciprofloxacino 500 mg

Brazo B - Experimental: Fosfomicina Trometamol 3gr.

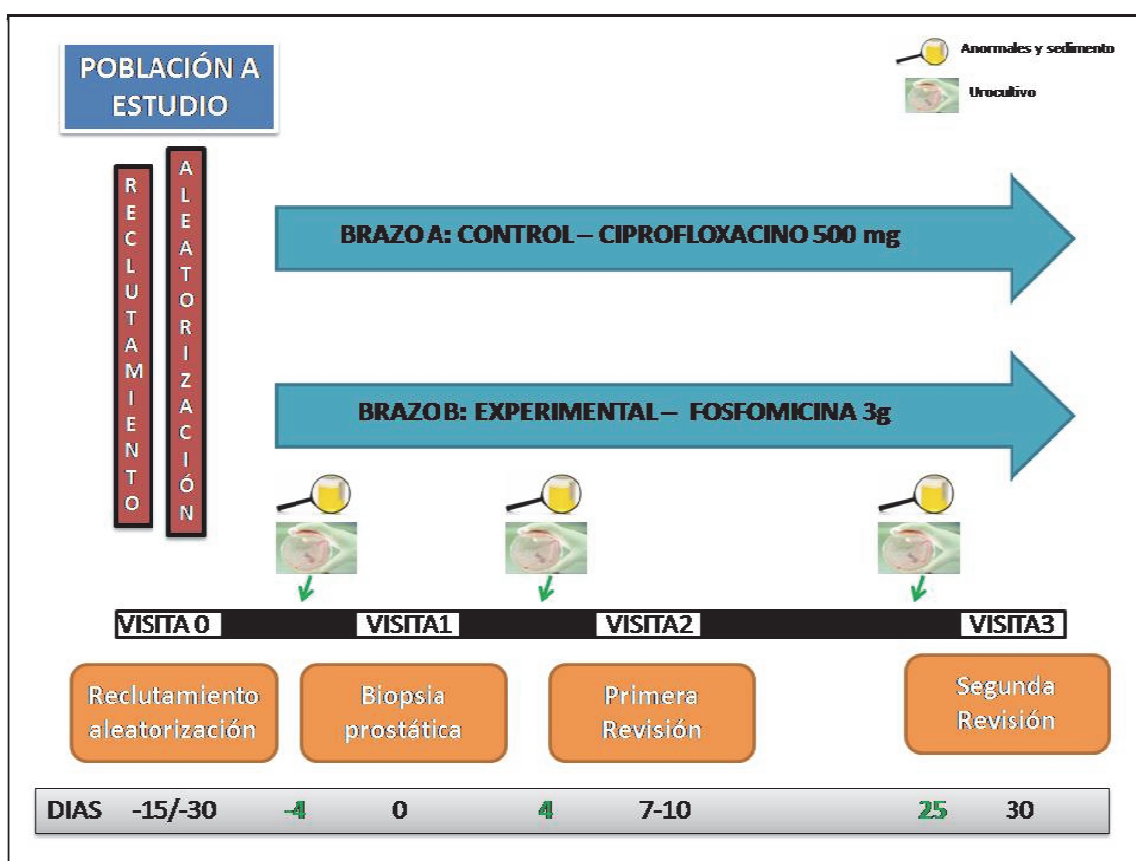


Fig. 2 – Diseño del ensayo

La participación de cada paciente en el estudio tendrá una duración aproximada de 30 días, a partir del día de la biopsia de próstata.

Descripción de la población a estudiar

El reclutamiento de los pacientes se realizará en las consultas externas de los hospitales entre aquellos pacientes con edad superior a 18 años que acudan con criterio de biopsia prostática por Antígeno Prostático Específico superior a 4 ng/mL o por tacto rectal sospechoso de tumor. Para el reclutamiento deberán cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

4.1.1 VARIABLES A ESTUDIO

Variable principal.

- Bacteriuria. Aparición en el cultivo de orina de un número significativo de bacterias ($>10^3$ UFC/mL). (ANEXO 9 – Diagnóstico de Laboratorio de las Infecciones del Tracto Urinario)

Variables secundarias.

- Infección del tracto urinario asociado a fiebre (IUAF): El paciente presenta sintomatología miccional (escozor miccional, micción imperiosa, polaquiuria...) y presenta fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, con urocultivo positivo o sin él.
- Sepsis de origen urinario. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección del tracto urinario. Se diagnostica cuando el paciente presenta, al menos, dos de los siguientes criterios:
 - Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o Hipertermia ($>37,5^{\circ}\text{C}$ y $\leq 38^{\circ}\text{C}$)
 - Taquipnea (>20 respiraciones por minuto) o $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg
 - Taquicardia (>90 latidos por minuto)
 - Leucocitosis (>12.000 leucocitos/cc) o leucopenia (<4.000 leucocitos/cc) o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica $>10\%$)
- Patógenos presentes en urocultivos y su sensibilidad a antibióticos.
- Complicaciones no infecciosas de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida.
 - Hematuria: Presencia de sangre en orina.
 - Hematospermia o hemospermia: Presencia de sangre en el semen, casi siempre indolora.
 - Rectorragia: Pérdida de sangre roja a través del ano.
 - Dificultad miccional (disuria, prensa abdominal...).
 - Retención aguda de orina (RAO).

- Variables clínico-demográficas.
 - Edad
 - Volumen prostático
 - Antígeno Prostático Específico (PSA)
 - Cociente PSA libre/total (PSA l/t)
 - Índice de Masa Corporal (IMC)
 - Antecedentes clínicos personales:
 - Infecciones del tracto urinario (6 meses previos a la BTRP)
 - Enfermedad urológica previa.
 - Diabetes Mellitus
 - Hipertensión arterial (HTA)
 - Otras variables:
 - Resultado de la biopsia de próstata
 - Tacto rectal
 - Biopsias prostáticas previas

4.1.2 MEDIDAS PARA EVITAR SESGOS

Métodos de muestreo y asignación de los sujetos a los grupos. Aleatorización.

Una vez que el individuo haya firmado el documento de consentimiento informado del estudio y se haya verificado que cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se considerará que es elegible para ser incluido en el estudio.

Se le asignará a cada paciente un código numérico de 5 cifras. Las dos primeras corresponderán al código del centro y las tres siguientes serán números consecutivos por orden de inclusión en el estudio.

La asignación a un tratamiento u otro del estudio se realizará en la visita basal mediante aleatorización estratificada por centro. Para ello se generará mediante un programa informático una lista de aleatorización para asignar a los pacientes a los tratamientos en una proporción de 1:1 para cada uno de los centros investigadores. El reclutamiento de los pacientes en cada centro será de tipo competitivo.

Enmascaramiento.

Este es un estudio abierto, es decir, sin enmascaramiento. Por tanto, el paciente y el investigador conocerán el tratamiento que está siguiendo el sujeto en estudio.

4.1.3. PERÍODO DE SEGUIMIENTO

El periodo de seguimiento de cada individuo será de 30 días contabilizados a partir del día de la biopsia prostática.

4.1.4. CALENDARIO DEL ESTUDIO

Tras la inclusión del primer paciente, se considerará final del ensayo el día de la última visita del último paciente incluido en el estudio para aquellos pacientes que no presenten, durante el seguimiento: infección urinaria, infección urinaria asociada a fiebre o sepsis; para los cuales se considerará finalización del ensayo el momento de aparición de dicho acontecimiento.

4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

Será seleccionado todo paciente que acuda a Consultas Externas Hospitalarias de Urología con criterios para realizar una biopsia prostática: PSA>4 ng/mL o tacto rectal sospechoso de tumor. De los sujetos seleccionados, serán incluidos en el estudio aquellos que cumplan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Paciente que acude a consulta externa del hospital para biopsia prostática por Antígeno Prostático Específico mayor de 4 ng/mL o por tacto rectal sospechoso de tumor.
- Sujetos que hayan otorgado el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Historia (confirmada o sospecha) de alergia a alguno de los fármacos incluidos en el estudio.
- Historia (confirmada o sospecha) de intolerancia a alguno de los fármacos incluidos en el estudio.
- Presencia de infección urinaria confirmada por urocultivo o análisis de orina.
- Hallazgos clínicos que sugieran infección (de cualquier origen).
- Tratamiento antibiótico en las últimas 4 semanas.
- Paciente portador de sonda vesical.
- Pacientes en diálisis.

Criterios de retirada

El sujeto participante en el estudio puede revocar su consentimiento y por tanto abandonar el estudio en cualquier momento, sin necesidad de justificación alguna y sin que por ello se derive para el sujeto participante responsabilidad ni perjuicio alguno. No obstante, se harán todos los esfuerzos para recabar las causas que hayan motivado el abandono dejándolas recogidas tanto en la historia clínica como el CRD.

Los individuos que abandonen el estudio no se someterán a un seguimiento adicional ni serán sustituidos.

El investigador puede retirar a un sujeto del estudio si considera que este ya no puede cumplir con la totalidad de los requisitos del mismo o si alguno de los procedimientos se considera posiblemente nocivo para él. Los datos que ya se hayan recogido sobre los sujetos retirados se conservarán y usarán para el análisis, pero no se recogerán datos nuevos después de la retirada.

En los casos de retirada del sujeto por decisión del investigador, los pacientes serán informados de los motivos que hayan generado esta decisión, los cuales deberán quedar así mismo perfectamente documentados.

Se retirará a los sujetos del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- Decisión del paciente
- A criterio clínico del investigador.
- Aparición de algún criterio que afecte a la seguridad del paciente, si el investigador considera necesaria su retirada.
- Por incumplimiento del protocolo.
- Pérdida de seguimiento
- Pauta y toma de antibiótico no relacionada con acontecimientos derivados de la práctica de la biopsia prostática: prostatitis, orquiepididimitis, sepsis, infección urinaria asociada a fiebre, infección del tracto urinario e infección urinaria por juicio del facultativo.

Los sujetos que dejen de participar en el estudio, por cualquier motivo, no serán reemplazados.

Por otro lado, un mismo paciente puede participar en el estudio en varias ocasiones con un periodo de tiempo mínimo entre ambas participaciones de 6 meses y que cumpla los criterios de inclusión del estudio.

4.3 TRATAMIENTO DE LOS SUJETOS

4.3.1. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Los pacientes serán aleatorizados en dos grupos paralelos:

Grupo 1 (control): Ciprofloxacino 500 mg vía oral, toma única, 1 hora antes de la biopsia. Nombre comercial: Cetraxal.

Grupo 2 (experimental): Fosfomicina Trometamol 3 g vía oral, toma única, 1 hora antes de la biopsia. Nombre comercial: Monurol.

Los dos medicamentos que se estudian en este ensayo clínico están autorizados en España y se utilizan atendiendo a sus indicaciones.

4.3.2. GESTIÓN DE LA MEDICACIÓN

Tanto el Ciprofloxacino como la Fosfomicina Trometamol serán suministrados por el promotor. El Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca será el responsable de asegurar la trazabilidad de los fármacos mediante un registro de recepción en el que se recoja también el lote y la caducidad. Además gestionará el envío de la medicación a los otros centros participantes en el ensayo.

Mediante el formulario de cumplimiento de la medicación, el farmacéutico responsable registrará la fecha en la que se dispensa el fármaco al paciente, el nombre del fármaco y la cantidad dispensada así como su lote y fecha de caducidad. El investigador, tras monitorizar la toma de la medicación una hora antes de la biopsia, entregará al servicio de farmacia los blísteres y sobres vacíos para que en dicho servicio el monitor pueda monitorizar el cumplimiento de la medicación.

El Servicio de Farmacia del H.C.U. Virgen de la Arrixaca reetiquetará los medicamentos en investigación.

Por tanto, en el envase de dichos medicamentos figurarán en una etiqueta los siguientes datos según el tipo de fármaco:

Promotor: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Cetralax 500mg: Ciprofloxacino D.C.I. (clorhidrato) 500 mg

Comprimidos recubiertos para administración oral.

Código de protocolo: BIPROST

Nº de lote: _____

Fecha de caducidad: _____

Periodo de validez: 4 años en condiciones normales de almacenamiento

Uso exclusivo para ensayo clínico.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Nº de Paciente: _____

Investigador: _____

Promotor: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Monurol 3g: Fosfomicina Trometamol 5,631 g.

Granulado para solución oral

Código de protocolo: BIPROST

Nº de lote: _____

Fecha de caducidad: _____

Periodo de validez: 3 años en condiciones normales de almacenamiento

Uso exclusivo para ensayo clínico

Manténgase fuera del alcance de los niños

Nº de Paciente: _____

Investigador: _____

4.4 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

4.4.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ANEXO 10 – Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado)

Antes de que se lleve a cabo alguna prueba o procedimiento específicos del estudio, se pedirá a aquellos pacientes que cumplan los criterios de participación, que firmen el documento de Consentimiento Informado aprobado por el Comité Ético. Se les deberá dar el tiempo suficiente para que revisen el documento de Consentimiento Informado junto con la hoja de información al paciente y para que se responda a sus preguntas antes de firmar.

Cada individuo será informado de forma oral y por escrito de la metodología del estudio así como de los posibles efectos indeseables que pueden aparecer. De la misma forma serán informados de la voluntariedad del proyecto tanto en lo referido a su participación como en lo referido al abandono en cualquier momento del mismo. Así mismo, todos serán conocedores de las características del fármaco que les será administrado y de los posibles efectos indeseables que pueden aparecer según la ficha técnica correspondiente.

4.4.2. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

Visita 0 – Basal. Reclutamiento de los pacientes en consultas externas de hospital.

Se realizará durante el mes anterior al procedimiento de biopsia prostática. En esta visita se llevarán a cabo los siguientes procedimientos:

- Explicación de los procedimientos al sujeto a estudio.
- Firma del Consentimiento Informado.
- Evaluación de los criterios de inclusión y exclusión.
- Asignación del número de identificación del sujeto.
- Explicación oral y por escrito del procedimiento de la recogida de muestra de orina para el análisis de orina y/o urocultivo, y entrega del material necesario para que las muestras sean recogidas 4 días antes de la biopsia. Estas muestras serán procesadas a través de su Centro de Salud. (ANEXO 11)
- Entrega de la receta para la adquisición de la medicación en la oficina de farmacia del hospital. El paciente deberá tomar la medicación una hora antes de la biopsia en presencia del personal del equipo investigador.
- Explicación del uso de enema previo a la biopsia.
- Citación para la realización de la biopsia.

Visita 1 – Biopsia transrectal de próstata ecodirigida.

Antes del procedimiento se realizará:

- Reevaluación de los criterios de inclusión y exclusión.
- Cumplimentar la hoja de recogida de datos clínicos-demográficos. (CRD – ANEXO 8)

El urólogo se asegurará que el paciente ha recibido adecuadamente el tratamiento preventivo registrándolo tanto en la historia clínica como en el CRD. Igualmente comprobará los resultados del análisis de orina y/o urocultivo. La existencia de un urocultivo positivo -bacteriuria- indicaría la exclusión del paciente del estudio, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión indicados anteriormente.

Las BTRP se llevan a cabo guiadas por ecografía, utilizando una sonda ATL C9-5 doblemente protegida con ecofundas y una guía de aguja intracavital acoplada (Civco Medical Instruments®). Previamente a la introducción del ecógrafo se realiza un tacto rectal y se lava la zona anal con Clorhexidina. De forma protocolaria se inyectan aproximadamente 5 mL de anestésico local (Mepivacaína al 2%), en cada ángulo vesico-prostático, identificados fácilmente por ser zonas hiperecogénicas que se conocen como "signo del Everest". Se extraen, con una pistola automática (Pro-MagTM Ultra®), 12 cilindros prostáticos (6 de cada lóbulo) y se realiza una volumetría prostática. La aguja utilizada para la extracción es una aguja Pro-MagTM Ultra® para biopsia, de un solo uso, y que extrae cilindros de 18G de calibre y 20 mm de longitud.

Tras el procedimiento de biopsia se realizará:

- Explicación oral y por escrito de las complicaciones que pueden aparecer tras la realización de este procedimiento. (ANEXO 12)
- Entrega del material necesario para que la recolección de muestras de orina para análisis y/o urocultivo. Estas muestras deberán ser recogidas en el cuarto día postbiopsia y procesadas a través del Centro de Salud.
- Instrucción al paciente para la detección de datos clínicos compatibles con infección del tracto urinario y la conducta a seguir en el caso de que aparezcan. Si aparecen dichas manifestaciones, el paciente podrá contactar con el equipo de investigación a través de contacto telefónico para su evaluación.

Tras la biopsia se inicia un periodo de seguimiento de un mes de duración en que se realizarán la visita 2 (primera revisión) y la visita 3 (segunda revisión).

Durante el mes de seguimiento, si se produce la situación clínica de sospecha de infección del tracto urinario (con o sin fiebre) se realizará urocultivo y/o hemocultivo y se ejecutaran aquellos procedimientos diagnósticos y terapéuticos protocolizados en cada centro hospitalario en función del cuadro clínico del paciente.

A los sujetos que padezcan infección del tracto urinario, infecciones genitourinarias asociadas a fiebre o sepsis se les recogerán las variables definidas en el protocolo para cada una estas situaciones. Estos pacientes recibirán el tratamiento y seguimiento oportunos adecuado a la práctica habitual de cada Centro hospitalario **y se considerará que para ellos ha finalizado su participación en el estudio.**

Visita 2 – Primera revisión.

Debido a la carga de trabajo del servicio esta visita se podrá realizar de forma presencial o mediante contacto telefónico. Se realizará entre el 7º y 10º día de la biopsia y en ella se llevarán a cabo los siguientes procedimientos:

- Cumplimentación de la hoja de recogida de datos que sugieran infección del tracto urinario o complicaciones relacionadas con el procedimiento de la biopsia.
- Se entrevistará al paciente acerca del uso de medicación concomitante o la aparición de acontecimientos adversos.
- Evaluación del análisis de orina y/o urocultivo.
- Entrega del material necesario para la recolección de muestras de orina para análisis y/o urocultivo. Estas muestras deberán ser recogidas en el día 25 postbiopsia y procesadas a través del Centro de Salud.

Visita 3 – Segunda revisión.

Se realizará a los 30 días de la biopsia y en ella se realizará:

- Cumplimentación de la hoja de recogida de datos que sugieran infección del tracto urinario o complicaciones relacionadas con el procedimiento de la biopsia.
- Se entrevistará al paciente acerca del uso de medicación concomitante o la aparición de acontecimientos adversos.
- Evaluación del análisis de orina y/o urocultivo.
- Evaluación de los resultados de Anatomía Patológica de la biopsia realizada.

4.5 ESTADÍSTICA

4.5.1 TAMAÑO MUESTRAL

Considerando que la presencia de bacteriuria en la población según la bibliografía es del 7% y considerando una potencia estadística del 80%, con un nivel de significación del 95%, el tamaño muestral debe ser superior a 350 individuos.

4.5.2 PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS

Calcularemos las frecuencias y los porcentajes para las variables cualitativas, y las medias, desviaciones estándar, o típicas, valores máximos y mínimos para las variables cuantitativas. La realización de estos análisis se hará de toda la muestra y diferenciando por grupos de tratamiento. Se incluirá el cálculo de intervalos de confianza del 95% tanto para medias como para proporciones.

Para comparar la incidencia de bacteriuria entre los dos grupos de tratamiento, así como el resto de variables cualitativas usaremos la Chi-cuadrado.

Para las comparaciones de medias en las variables continuas usaremos la t-Student. En el caso de no poder garantizar la normalidad usaremos como prueba no paramétrica, la U de Mann-Whitney.

Para el análisis multivariante se utilizará la prueba de Regresión Logística.

Todos los análisis estadísticos se harán a un nivel de significación $\alpha=0,05$.

No se realizarán análisis intermedios.

Para el estudio de datos se utilizará el programa informático SPSS.

4.6 ACCESO DIRECTO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE

Se consideran documentos fuente a todos los documentos, datos y registros originales.

Todos los datos recogidos para la realización del estudio, tanto para la elaboración de la Historia Clínica del sujeto, como el resto de documentos del estudio quedarán archivados en los centros participantes, en soporte de papel o en formato digital, de acuerdo con los procedimientos de cada centro.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código numérico y solo el investigador principal o investigadores colaboradores podrán relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

El acceso a la información de los sujetos participantes quedará restringido al médico del estudio y miembros colaboradores del equipo autorizados.

El investigador y el centro garantizarán el acceso directo a los datos o documentos fuente al personal autorizado por el promotor (monitor, auditor), a las autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen.

4.7 VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD

4.7.1 INFORMACIÓN MÍNIMA A ESPECIFICAR

Las evaluaciones de seguridad se realizarán de acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica y la legislación vigente.

El equipo investigador realizará un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que pudieran surgir a lo largo del estudio, recogiendo el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento.

4.7.2. DEFINICIÓN DE ACONTECIMIENTO ADVERSO

Cualquier incidencia perjudicial para la salud que se presente en un paciente o sujeto de una investigación clínica al que se ha administrado un medicamento, aunque no tenga necesariamente una relación causal con dicho tratamiento. Un acontecimiento adverso (AA) puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento (en investigación), esté o no relacionado con el medicamento (en investigación).

4.7.3. NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Los acontecimientos adversos se recogerán en el CRD. (ANEXO 8)

Se recogerán todos los acontecimientos adversos observados por el investigador o notificados por el paciente. Se deberá solicitar la información relativa a los acontecimientos adversos que se hayan producido en el período de tiempo

comprendido entre la visita previa y la visita actual. Todos los acontecimientos adversos deben documentarse en la historia clínica del paciente.

Debe realizarse un seguimiento de los acontecimientos adversos hasta su resolución, hasta que la toxicidad retorne a $\leq 1^{\text{er}}$ grado o hasta que la toxicidad se considere irreversible.

Cualquier exacerbación de una enfermedad preexistente se considera un acontecimiento adverso.

Se considerará acontecimiento adverso cualquier resultado anormal en las pruebas analíticas que impliquen un ajuste de dosis del tratamiento en estudio o del tratamiento posterior a la biopsia, la interrupción transitoria o permanente de dicho tratamiento o que impliquen cualquier tipo de evaluación diagnóstica para valorar el riesgo asociado para el paciente. Estos acontecimientos adversos deberán investigarse y monitorizarse adecuadamente.

4.7.4. REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

Se considera reacción adversa a un medicamento (RAM) cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada relacionada con el medicamento a cualquier dosis. La expresión "respuesta a un medicamento" significa que existe una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre el acontecimiento adverso y el medicamento, es decir, que no se puede excluir dicha relación.

4.7.5. REGISTRO DE REACCIÓN ADVERSAS

Las reacciones adversas se recogerán tanto en la historia clínica del paciente como en el CRD.

4.7.6. DEFINICIÓN DE ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE

Un acontecimiento adverso grave (AAG) es aquel que origine alguno de los siguientes desenlaces clínicos, independientemente de su relación causal con los tratamientos del estudio.

- Produzca la muerte del paciente.
- Amenace la vida del sujeto.
- Haga necesaria la hospitalización del sujeto o la prolongación de ésta.
- Produzca invalidez o incapacidad permanente o importante.
- Dé lugar a una anomalía o malformación congénita.
- Todo acontecimiento que precise de un tratamiento intensivo urgente.

4.7.7. DEFINICIÓN DE REACCIÓN ADVERSA GRAVE

Una reacción adversa grave (RAG) es un acontecimiento adverso grave que puede estar relacionado con el tratamiento del estudio. La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio es responsabilidad del investigador principal o de la persona designada por éste.

4.7.8. CRITERIOS DE IMPUTABILIDAD

El investigador deberá evaluar la causalidad de todos los acontecimientos adversos (graves o no).

El investigador determinará en el CRD, como sea apropiado, la relación causal y notificará esta evaluación conforme a los requisitos de notificación de acontecimientos adversos graves, si procede.

Los acontecimientos adversos se clasificarán en base a su relación de causalidad con el medicamento en investigación, de acuerdo con el algoritmo de Karch y Lasagna (1977), como:

Definitiva: Existe una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo y reaparece tras una nueva administración.

Probable: Existe una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y no puede ser explicado por otras causas alternativas.

Posible: Existe una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco pero puede ser explicado por otras causas alternativas.

Condicional o improbable: Existe una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso. Dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por otras causas alternativas.

No relacionada: No existe una secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición el acontecimiento adverso. Dicho

acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por otras causas alternativas.

A efectos de notificación expeditiva se considerarán como **relacionado** las categorías: definitiva, probable y posible del algoritmo de Karch y Lasagna (1977) y como **no relacionado** la categoría condicional o improbable de dicho algoritmo.

En el caso de que el investigador desconozca la relación de causalidad con el fármaco, el acontecimiento adverso se considerará relacionado con el medicamento en investigación a efectos de notificación.

El acontecimiento adverso se clasificará también en base a su intensidad como:

Leve: No causa limitación alguna para las actividades habituales. No requiere tratamiento adicional.

Moderado: Causa cierta limitación de las actividades cotidianas y puede no obligar a tomar una actitud terapéutica adicional.

Severo: Produce incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obliga a tomar una actitud terapéutica adicional.

4.7.9. DEFINICIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA GRAVE INESPERADA

Reacción adversa grave inesperada (RAGI) es aquella cuya naturaleza o intensidad no se corresponde con la información disponible sobre el medicamento en el Manual del Investigador o en la Ficha Técnica de los fármacos administrados en el estudio.

4.7.10. PROCEDIMIENTOS DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

Los investigadores comunicarán inmediatamente al promotor (siempre dentro de las 24 horas siguientes a su conocimiento) todos los acontecimientos adversos graves, en el formulario diseñado a tal efecto. (ANEXO 13).

Este formulario, tras ser cumplimentado, se entregará en mano o se remitirá por fax al promotor (Fax: 968 381298). La comunicación inicial irá seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. El investigador debe realizar el seguimiento del acontecimiento adverso hasta la resolución, vuelta a la situación basal o hasta la estabilización en caso de una afectación permanente.

En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará a los sujetos mediante el código de aleatorización específico de cada uno.

El promotor mantendrá un registro detallado de todos los acontecimientos adversos graves que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), cuando así lo soliciten.

El periodo de notificación del AAG comprenderá desde la firma del Consentimiento Informado hasta la última visita del estudio.

4.7.11. PROCEDIMIENTOS DE NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS GRAVES INESPERADAS

El promotor -Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS)- notificará a la AEMPS, al CEIC y al órgano competente de la Comunidad Autónoma todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación según lo establecido en la normativa vigente. (ANEXO 14)

El plazo máximo de notificación será de 15 días, excepto cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, en cuyo caso será comunicada en los 7 días naturales después de su conocimiento, pudiendo completar la información en los 8 días siguientes.

La notificación de las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGIs) se realizarán por fax (918225076) o bien por correo postal o bien se podrán entregar personalmente en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (Parque empresarial Las Mercedes Edificio 8, C/Campezo1-28022 Madrid) dirigida al Área de Ensayos Clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Las sospechas de reacciones adversas se acompañarán de la carta de acompañamiento publicada por la AEMPS .

La notificación de las reacciones adversas graves e inesperadas (RAGIs) se realizarán al CEIC del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca a través el fax 968 381289, en la dirección de correo electrónico rosario.garcia7@carm.es o bien directamente en la secretaría del CEIC, en la 1ª planta del edificio de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

4.7.12. INFORMES ANUALES DE SEGURIDAD

El promotor preparará informes anuales de seguridad que incluirán todas las reacciones adversas graves del estudio y que enviará a la AEMPS y al Comité Ético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, a la Comunidad Autónoma y a los investigadores, cada año posterior a la autorización del ensayo clínico.

4.8 ÉTICA

Este estudio se realizará en hospitales españoles de acuerdo con la legislación española vigente que regula la realización de ensayos clínicos, para lo cual se establece este protocolo como documento de referencia para la revisión por parte los Comités Éticos y de la Agencia Española del Medicamento, así como para la toma de decisiones prácticas en el manejo de los pacientes incluidos por parte de los investigadores participantes. La realización de este estudio respetará en todo momento las normas de Buenas Prácticas Clínicas y la normativa y recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki y que están recogidas en la legislación vigente sobre la práctica de ensayos clínicos.

4.9 MANEJO DE LOS DATOS Y ARCHIVO DE LOS REGISTROS

Los datos de los pacientes se recogerán en un cuaderno de recogida de datos (CRD). El investigador principal u otro investigador del centro deben asegurarse de la exactitud y la integridad de los datos registrados y poner su firma en los CRDs correspondientes.

El manejo de los datos se hará de forma centralizada desde la Unidad de Metodología y Ética de la Investigación (UMEC) pertenecientes a la FFIS.

Las responsabilidades de la Unidad Metodológica serán:

- El manejo de las hojas de registro de los centros de ensayo participantes.
- El envío del archivo del ensayo del investigador, de los cuadernos de recogida de datos, etc. a los centros del ensayo locales.
- La entrada de los datos.
- La recogida de los cuadernos de CRDs.
- La comprobación clínica de los CRDs y la búsqueda de los datos incompletos o poco plausibles.

Cuando la base de datos se haya considerado completa y exacta, se cerrará, bloqueando cualquier modificación posterior en la base de datos.

El archivo de todos los documentos relevantes en relación al estudio se realizará según los requisitos de la ICH-GCP (International Conference on Harmonisation-

Good Clinical Practice), la directiva de la Comisión 2005/28/EC de 8 de Abril de 2005, y según las leyes nacionales pertinentes.

4.10 PROTECCIÓN DE LOS DATOS

En este estudio, se recogerán los datos personales de todos los pacientes del ensayo (iniciales, fecha de nacimiento) y los datos en relación con el proceso.

Si los pacientes han dado su consentimiento, el nombre y la dirección de los pacientes se archivarán en el centro del estudio, para permitir un contacto directo en caso de que la información de seguimiento se retrase.

Los datos serán incluidos en una base de datos que deberá cumplir con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Asimismo, la transmisión de dichos datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley. Durante la documentación y el análisis, los pacientes estarán solamente identificados por su código individual de paciente, mientras todos los nombres de los sujetos serán mantenidos en secreto por el investigador.

Los investigadores están obligados a guardar todos los datos del estudio y de la información confidencial y a usar estos datos solo en el contexto con las personas involucradas en la realización del ensayo. El material del estudio o la información generada en este ensayo no debe estar disponible a terceras partes, excepto por los representantes oficiales del promotor o las autoridades reguladoras.

4.11 FINANCIACIÓN Y SEGUROS

FINANCIACIÓN: Este ensayo clínico ha sido seleccionado para ser financiado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en su convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente del 2011.

SEGUROS: Atendiendo al artículo 8 (apartado 1) del RD 223/2004 del 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, el presente estudio no requiere de la contratación de un seguro como garantía financiera. En el presente ensayo clínico se evalúan medicamentos autorizados en España, su utilización en el ensayo se ajusta a las condiciones de uso autorizadas y las intervenciones a las que serán sometidos los sujetos por su participación en el ensayo suponen un riesgo equivalente o inferior al que correspondería a su atención en la práctica clínica habitual.

4.12 CONDICIONES DE PUBLICACIÓN

Los resultados derivados del presente estudio serán publicados tanto en caso de ser positivos como negativos. Se respetará siempre la confidencialidad de la identidad de los pacientes.

4.13 PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Investigador coordinador: Dr. Pedro López Cubillana

Servicio Urología Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Investigador/es principal/es y responsables de las decisiones médicas

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA

Servicio Urología

Pedro A. López González.

Pablo Martínez Pertusa.

Ángel Guardiola Más.

Antonio Prieto González.

Guillermo A. Gómez Gómez.

Gerardo Server Pastor.

José A. García Hernández.

José A. Nicolás Torralba.

José Félix Escudero Bregante.

Jesús I. Tornero Ruiz.

Mariano Rigabert Montiel.

José C. Ruiz Morcillo.

Cristóbal Moreno Alarcón.

Edgar H. Olarte Barragán.

Cindy P. Pinzón Navarrete.

Pablo F. Gutiérrez Gutiérrez.

Servicio de M. I. Infecciosas

José A. Herrero Martínez

Servicio Geriatria

Juan D. Avilés Hernández

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO SANTA LUCÍA de Cartagena

Juan Moreno Avilés
Carlos García Espona
José M. Cervell Ferrón
Almudena Rodríguez Tardido
Enrique Cao Avellaneda
Eugenio Hita Rosino
Francisco J. Jiménez Penick
Juan M. Soler Fernández
Max E. Cachay Ayala

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO LOS ARCOS de San Javier

Pablo Guzmán Martínez-Valls
Alejandro Maluff Torres
Beatriz Honrubia Vílchez
Gloria Doñate Íñiguez



RESULTADOS

5- RESULTADOS

5.1 POBLACIÓN A ESTUDIO

5.1.1. PACIENTES INCLUIDOS Y PÉRDIDAS

Se realizó la aleatorización, previa al estudio, para la asignación de un código y grupo de estudio (ANEXO 7), considerando una población de 470 pacientes.

Finalmente se inició el estudio con 450 pacientes: 226 en el Grupo 1 (Ciprofloxacino), y 224 en el Grupo 2 (Fosfomicina). La distribución por hospitales fue la siguiente: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HUVA): 359 pacientes; Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier (HMM): 39 pacientes; Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (HSL): 52 pacientes. (Fig. 3)

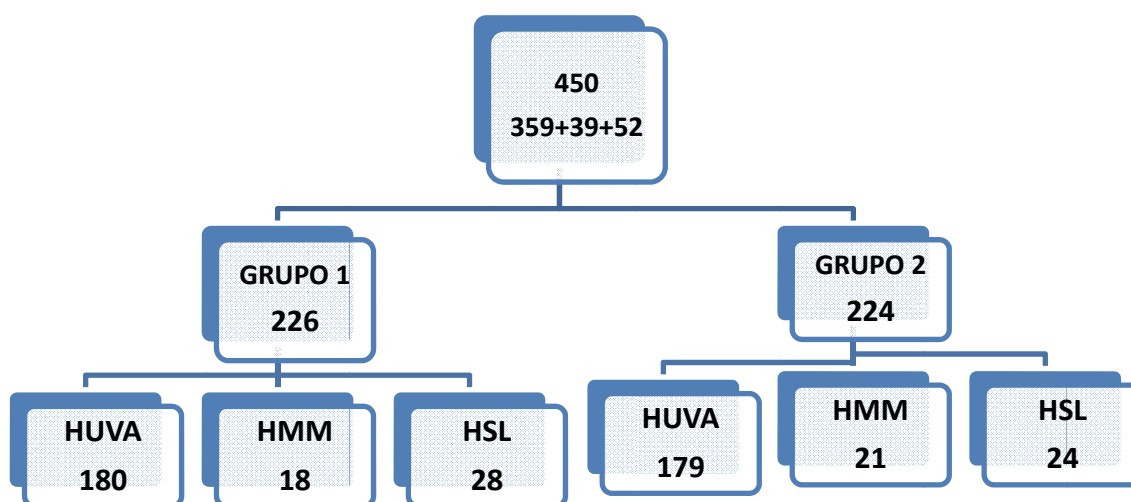


Fig. 3 – Pacientes incluidos en EL INICIO DEL ESTUDIO.

HUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia

HMM: Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier

HSL: Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

Se registraron, en la primera visita, un total de 60 pérdidas. De estas 60, 37 en el Grupo 1 y 23 en el Grupo 2. (Fig. 4)

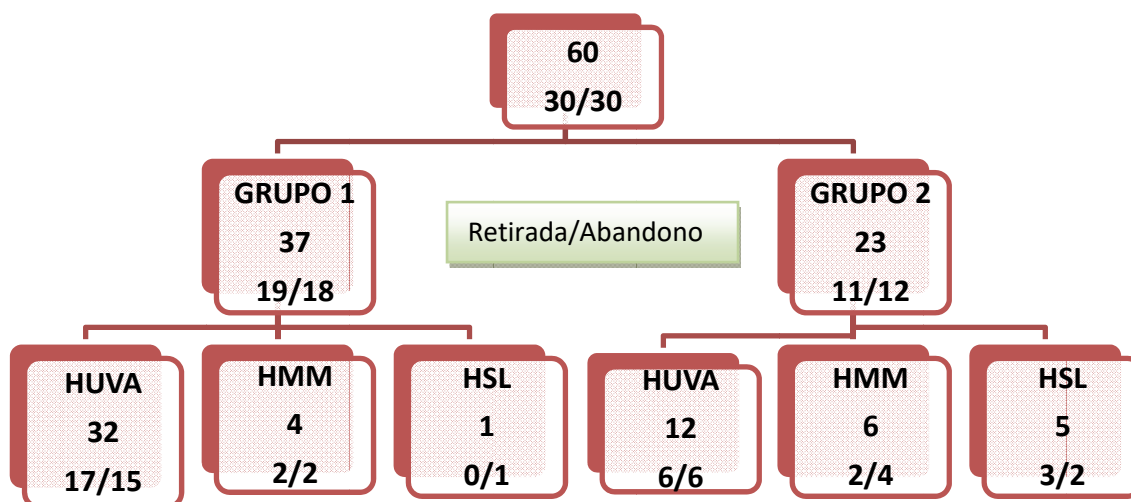


Fig. 4. – Pérdidas registradas en la primera visita.

En el Grupo 1:

Retirada del estudio: 19 pacientes.

- Por cultivo previo positivo: 4 pacientes.
- Por existencia de infección previa a la biopsia: 1 paciente.
- Por urocultivo de inicio contaminado: 1 paciente.
- Por toma previa de antibiótico por otra causa: 8 pacientes.
- Por no realización de estudio de anormales y sedimento (AyS) / urocultivo: 5 pacientes.

Abandono del estudio: 18 pacientes.

En el Grupo 2:

Retirada del estudio: 11 pacientes.

- Por cultivo previo positivo: 3 pacientes.
- Por toma previa de antibiótico por otra causa: 4 pacientes.
- Por no realización de estudio de anormales y sedimento (AyS) y/o urocultivo: 4 pacientes.

Abandono del estudio: 12 pacientes.

De esta forma quedó, al final de la primera visita, una población de estudio de 390 pacientes: 189 en el Grupo 1, y 201 en el Grupo 2. La distribución por hospitales fue la siguiente: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HUVA): 315 pacientes; Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier (HMM): 29 pacientes; Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (HSL): 46 pacientes. (Fig. 5)

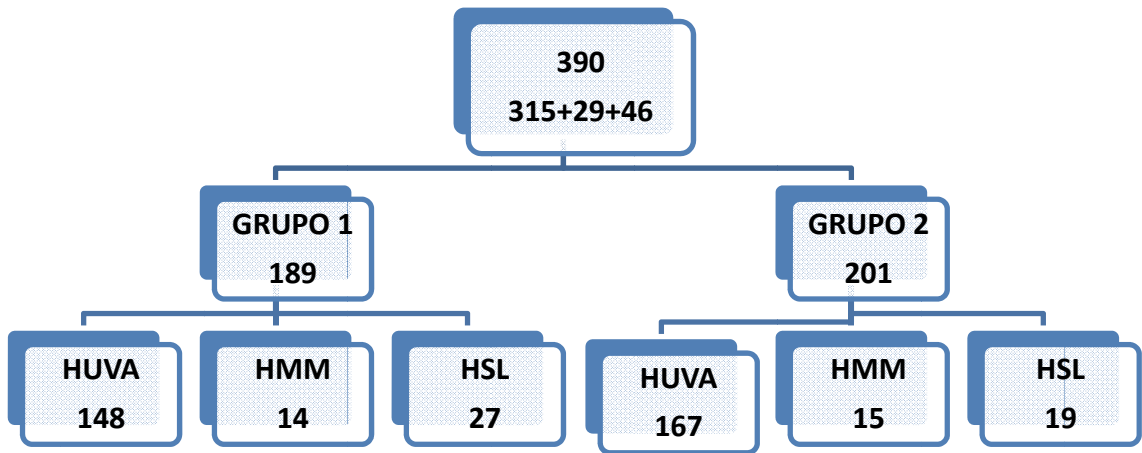


Fig. 5 – Pacientes incluidos en el estudio tras la primera visita.

Se registraron, en la segunda visita, un total de 24 pérdidas. De estas 24 pérdidas, 14 ocurrieron en el Grupo 1, y 10 en el Grupo 2. (Fig. 6)

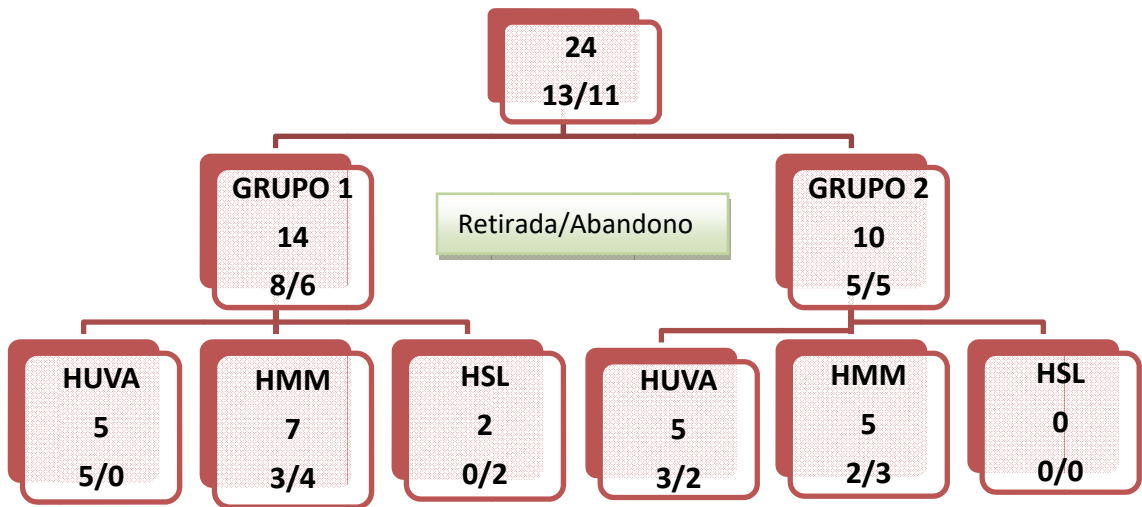


Fig. 6 – Pérdidas registradas en la segunda visita.

En el Grupo 1:

Retirada del estudio: 8 pacientes.

- Por toma de antibiótico durante el estudio por otra causa: 5 pacientes.
- Por no realización de estudio de anormales y sedimento (AyS) / urocultivo: 3 pacientes.

Abandono del estudio: 6 pacientes.

En el Grupo 2:

Retirada del estudio: 5 pacientes.

- Por toma de antibiótico durante el estudio por otra causa: 2 pacientes.
- Por no realización de estudio de anormales y sedimento (AYS) y/o Urocultivo: 3 pacientes.

Abandono del estudio: 5 pacientes.

De esta forma, la población de estudio definitiva, fue de **366 pacientes**: 175 en el Grupo 1 (Ciprofloxacino), y 191 en el Grupo 2 (Fosfomicina). La distribución definitiva por hospitales quedó de la siguiente forma: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HUVA): 305 pacientes; Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier (HMM): 17 pacientes; Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (HSL): 44 pacientes. (Fig. 7)

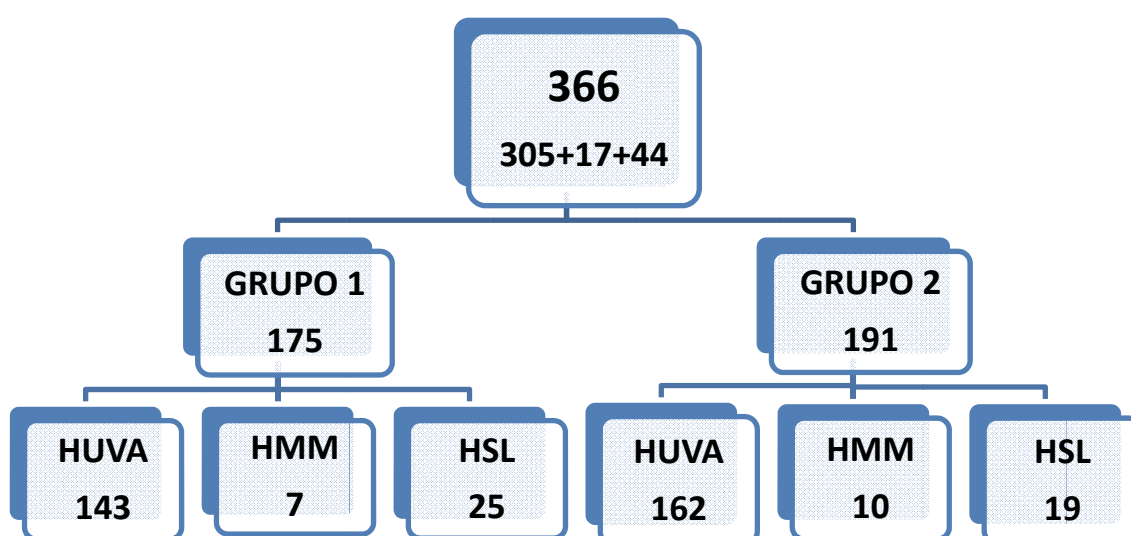


Fig. 7 – Pacientes Incluidos AL FINAL DEL ESTUDIO

5.1.2 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La mediana de edad de la población fue de 66 años, con un rango de 41 a 89 años.

La mediana de PSA fue de 7.2 ng/mL, con un rango de 4.03 a 115 ng/mL.

La mediana de volumen prostático fue de 40 cc, con un rango de 9 a 185 cc.

La mediana del cociente de PSA libre/total fue de 0.16, con un rango de 0.03 a 0.83.

La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 27.5, con un rango de 17.92 a 40.04. (Tabla 1)

		PSA	VolP	Edad	PSA LT	IMC
N	Válidos	357	348	366	205	353
	Perdidos	9	18	0	161	13
Media		9,4923	46,0196	65,33	,1796	27,9081
Mediana		7,2000	40,0000	66,00	,1600	27,5482
Desv. típ.		9,70343	24,75485	7,826	,09919	3,64254
Mínimo		4,03	9,00	41	,03	17,92
Máximo		115,00	185,00	89	,83	40,04

Tabla 1. Descripción de la población – datos cuantitativos.

De estos pacientes: (Tablas 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g)

- En un 78.4% se trataba de la primera biopsia, tratándose en el resto de los casos (21.6%) de biopsias de repetición.
- En un 81.7% el tacto rectal realizado fue sin hallazgos sugestivos de malignidad. En el resto, un 18.3% presentaban un tacto sospechoso para adenocarcinoma de próstata (un 18%-T2 y un 0.3%-T3).
- En un 92.1% de los casos no habían presentado infección urinaria en los 6 meses previos a la biopsia.
- En un 33.4% de los casos, los pacientes presentaban una enfermedad urológica previa, refiriéndose a sintomatología del tracto urinario inferior (STUI) en tratamiento farmacológico. El 66.6% restante de los casos no padecía dicha enfermedad.
- En un 20.5% de los casos, los pacientes estaban diagnosticados de Diabetes Mellitus (DM).
- En un 52.9% de los casos, los pacientes estaban diagnosticados de Hipertensión Arterial (HTA).

- En cuanto a los resultados del estudio de Anatomía Patológica de la biopsia realizada, en un 54.5% de los casos la biopsia fue negativa para neoplasia, y en el restante 45.5% se evidenció la existencia de adenocarcinoma de próstata.

Biopsia Previa		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	283	78,4
	SI	78	21,6
	Total	361	100,0
Perdidos	Sistema	5	
Total		366	

Tabla 2a – Tabla de frecuencias de Biopsia previa.

Tacto Rectal		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	negativo	263	81,7
	T2	58	18,0
	T3	1	,3
	Total	322	100,0
Perdidos	Sistema	44	
Total		366	

Tabla 2b – Tabla de frecuencias de Tacto Rectal.

ITU previa		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	336	92,1
	SI	29	7,9
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 2c – Tabla de frecuencias de Infección Urinaria previa.

Enfermedad Urológica previa		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	243	66,6
	SI	122	33,4
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 2d – Tabla de frecuencias de Enfermedad Urológica previa.

DIABETES MELLITUS		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	290	79,5
	SI	75	20,5
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 2e – Tabla de frecuencias de Diabetes Mellitus.

HTA		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	172	47,1
	SI	193	52,9
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 2f – Tabla de frecuencias de Hipertensión Arterial.

Resultado Anatomía Patológica		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	198	54,5
	Adenocarcinoma	165	45,5
	Total	363	100,0
Perdidos	Sistema	3	
Total		366	

Tabla 2g – Tabla de frecuencias de resultados de Anatomía Patológica.

5.1.3. ESTUDIO DE HOMOGENEIDAD ENTRE LOS DOS GRUPOS

Se realizó un estudio de homogeneidad entre los dos grupos de estudio (Grupo 1: Ciprofloxacino y Grupo 2: Fosfomicina), para descartar que existieran diferencias entre ellos que pudieran suponer un sesgo en los resultados finales.

Para las variables cuantitativas se realizó una prueba de T de Student.

Las variables analizadas fueron: volumen prostático (VoIP), Edad, nivel de PSA, cociente PSA libre/total (PSA I/) e índice de masa corporal (IMC). (Tabla 3)

Para todas las variables NO existieron diferencias significativas entre grupos.

Prueba T

Estadísticos de grupo				
Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VoIP	1	164	44,6733	22,23555
	2	184	47,2196	26,80529
Edad	1	175	65,21	7,771
	2	191	65,45	7,895
PSA	1	170	9,9564	10,68143
	2	187	9,0705	8,72770
PSA_LT	1	87	,1878	,11538
	2	118	,1736	,08533
IMC	1	169	28,0305	3,77327
	2	184	27,7957	3,52478

Prueba de muestras independientes									
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia
VoIP	Se han asumido varianzas iguales	1,777	,183	-,958	346	,339	-2,54633	2,65871	-7,77559 2,68294
	No se han asumido varianzas iguales			-,968	344,266	,334	-2,54633	2,63055	-7,72029 2,62764
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,000	,997	-,292	364	,771	-,239	,820	-1,852 1,373
	No se han asumido varianzas iguales			-,292	362,129	,770	-,239	,819	-1,851 1,372
PSA	Se han asumido varianzas iguales	,495	,482	,861	355	,390	,88587	1,02866	-1,13716 2,90890
	No se han asumido varianzas iguales			,853	326,965	,394	,88587	1,03850	-1,15711 2,92885
PSA_LT	Se han asumido varianzas iguales	1,573	,211	1,016	203	,311	,01425	,01402	-,01339 ,04188
	No se han asumido varianzas iguales			,972	151,261	,333	,01425	,01465	-,01471 ,04320
imc	Se han asumido varianzas iguales	,920	,338	,605	351	,546	,23482	,38845	-,52916 ,99879
	No se han asumido varianzas iguales			,603	342,964	,547	,23482	,38957	-,53144 1,00107

Tabla 3. Prueba T para comparación entre grupos de variables cuantitativas.

Para las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia de frecuencias, realizando un análisis mediante la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística. Las variables analizadas fueron: resultado de Anatomía Patológica (AP), tacto rectal, biopsia previa, infección urinaria previa, enfermedad urológica previa, Diabetes Mellitus e hipertensión arterial.

Con ninguna de estas variables se apreciaron diferencias entre los dos grupos (Ciprofloxacino vs Fosfomicina). Por tanto, el estudio de homogeneidad concluyó que los dos grupos eran homogéneos en cuanto a los posibles factores de riesgo para la aparición de un evento de estudio (bacteriuria, sepsis, infección urinaria asociada a fiebre).

RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

En el Grupo 1 (Ciprofloxacino) se diagnóstico adenocarcinoma de próstata en el 47.1% de los casos (82 de 174), frente al 43.9% de los casos (83 de 189) en el Grupo 2 (Fosfomicina).

No existieron diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2, en cuanto a los resultados del estudio de Anatomía Patológica (p:0.539). (Tablas 4a, 4b)

Tabla de contingencia

ANATOMÍA PATOLÓGICA	GRUPO		Total
	1	2	
Negativa	92	106	198
Adenocarcinoma	82	83	165
Total	174	189	363

Tabla 4a – Tabla de contingencia de resultados de Anatomía Patológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,377(b)	1	,539		
Corrección por continuidad(a)	,258	1	,611		
Razón de verosimilitudes	,377	1	,539		
Estadístico exacto de Fisher				,598	,306
Asociación lineal por lineal	,376	1	,540		
N de casos válidos	363				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 79,09.

Tabla 4b – Prueba chi-cuadrado para resultados de Anatomía Patológica.

RESULTADO DE TACTO RECTAL

En el total, en un 81.7% de los casos el tacto rectal era normal, encontrando en el restante 18.3% hallazgo sospechoso de tumor (en 58 casos cT2, y en 1 caso cT3).

En el Grupo 1 se encontró un tacto rectal normal en un 78.9% de los casos, frente al 84.1% de los casos con tacto rectal normal en el Grupo 2.

No existieron diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2, en cuanto a los resultados del tacto rectal (p: 0.319). (Tablas 5a, 5b)

Tabla de contingencia

TACTO RECTAL	GRUPO		Total
	1	2	
normal	120	143	263
T2	31	27	58
T3	1	0	1
Total	152	170	322

Tabla 5a – Tabla de contingencia de resultados de Tacto Rectal

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,288(a)	2	,319
Razón de verosimilitudes	2,670	2	,263
Asociación lineal por lineal	1,722	1	,189
N de casos válidos	322		

a. 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,47.

Tabla 5b – Prueba de chi-cuadrado para resultados de Tacto Rectal.

RESULTADO DE BIOPSIA PREVIA

Se trataba de la primera biopsia en un 81.3% de los casos del Grupo 1, mientras que en el Grupo 2 el porcentaje de pacientes de primera biopsia era del 75.6%.

No existieron diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2, en cuanto a la realización de biopsia previa en los pacientes incluidos (p: 0.186). (Tablas 6a, 6b)

Tabla de contingencia

Biopsia Previa	GRUPO		Total
	1	2	
NO	140	143	283
SI	32	46	78
Total	172	189	361

Tabla 6a – Tabla de frecuencias de Biopsia Previa

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,748(b)	1	,186		
Corrección por continuidad(a)	1,426	1	,232		
Razón de verosimilitudes	1,757	1	,185		
Estadístico exacto de Fisher				,202	,116
Asociación lineal por lineal	1,743	1	,187		
N de casos válidos	361				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 37,16.

Tabla 6b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de biopsia previa

RESULTADO DE INFECCIÓN URINARIA PREVIA

En el Grupo 1, un 93.7% de los pacientes no tenían antecedentes de infección del tracto urinario (ITU) en los 6 meses previos a la realización de la biopsia. En el Grupo 2, el porcentaje de casos sin ITU previa era del 90.5%.

No existieron diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2, en cuanto a la existencia de infección urinaria previa de los pacientes incluidos (p: 0.261). (Tablas 7a, 7b)

Tabla de contingencia

ITU PREVIA	GRUPO		Total
	1	2	
NO	164	172	336
SI	11	18	29
Total	175	190	365

Tabla 7a – Tabla de frecuencias de Infección Urinaria previa

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,266(b)	1	,261		
Corrección por continuidad(a)	,867	1	,352		
Razón de verosimilitudes	1,280	1	,258		
Estadístico exacto de Fisher				,333	,176
Asociación lineal por lineal	1,262	1	,261		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,90.

Tabla 7b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de ITU previa

RESULTADO DE ENFERMEDAD UROLÓGICA PREVIA

En el Grupo 1, un 68.5% de los pacientes no tenían antecedentes de enfermedad urológica previa, entendiéndose como sintomatología del tracto urinario inferior de etiología no infecciosa, y necesidad de tratamiento por este motivo. En el Grupo 2, el porcentaje de casos sin enfermedad urológica previa era del 64.7%.

No existieron diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2, en cuanto a la existencia de enfermedad urológica previa de los pacientes incluidos (p: 0.438). (Tablas 8a, 8b)

Tabla de contingencia

Enfermedad Urológica previa	GRUPO		Total
	1	2	
NO	120	123	243
SI	55	67	122
Total	175	190	365

Tabla 8a – Tabla de frecuencias de Enfermedad Urológica previa.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,602(b)	1	,438		
Corrección por continuidad(a)	,442	1	,506		
Razón de verosimilitudes	,603	1	,438		
Estadístico exacto de Fisher				,505	,253
Asociación lineal por lineal	,600	1	,438		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 58,49.

Tabla 8b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de Enfermedad Urológica previa.

RESULTADO DE DIABETES MELLITUS

En el Grupo 1, un 21.7% de los pacientes padecían Diabetes Mellitus, frente al 19.4% de diabéticos en el Grupo 2.

No existieron diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2, en cuanto a los antecedentes de Diabetes Mellitus en los pacientes incluidos (p: 0.597). (Tablas 9a, 9b)

Tabla de contingencia

DIABETES MELLITUS	GRUPO		Total
	1	2	
NO	137	153	290
SI	38	37	75
Total	175	190	365

Tabla 9a – Tabla de frecuencias de Diabetes Mellitus.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,280(b)	1	,597		
Corrección por continuidad(a)	,160	1	,689		
Razón de verosimilitudes	,280	1	,597		
Estadístico exacto de Fisher				,607	,344
Asociación lineal por lineal	,279	1	,597		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 35,96.

Tabla 9b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de Diabetes Mellitus.

RESULTADO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

En el Grupo 1, un 52% de los pacientes padecían HTA, frente al 53.6% de hipertensos en el Grupo 2.

No existieron diferencias significativas entre los Grupos 1 y 2, en cuanto a los antecedentes de hipertensión arterial en los pacientes incluidos (p: 0.747). (Tablas 10a, 10b)

Tabla de contingencia				
HIPERTENSION ARTERIAL		GRUPO		Total
		1	2	
HTA	NO	84	88	172
	SI	91	102	193
Total		175	190	365

Tabla 10a – Tabla de frecuencias de Hipertensión Arterial.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,104(b)	1	,747		
Corrección por continuidad(a)	,047	1	,828		
Razón de verosimilitudes	,104	1	,747		
Estadístico exacto de Fisher				,754	,414
Asociación lineal por lineal	,103	1	,748		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 82,47.

Tabla 10b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de Hipertensión Arterial.

5.2 COMPLICACIONES INFECCIOSAS

5.2.1. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se expone el registro de aparición, en la población de estudio, de la variable principal del estudio -bacteriuria-, así como de las variables secundarias: sepsis de origen urinario e infección urinaria asociada a fiebre (IUAF).

Se consideró otra variable -Evento Infeccioso-, a la presencia de cualquiera de los eventos anteriores (bacteriuria y/o IUAF y/o sepsis).

Durante el estudio se registraron las siguientes complicaciones infecciosas:

- Se encontraron 33 casos de bacteriuria, lo que supone un 9.3% de los casos. (Tabla 11a)
- Se encontraron 14 casos de sepsis de origen urinario, lo que supone un 3.8% de los casos. Todos los pacientes afectados por sepsis fueron hospitalizados, no registrándose ningún otro caso de hospitalización en la población de estudio. (Tabla 11b)
- Se encontraron 21 casos de infección urinaria asociada a fiebre (IUAF). De estos casos, 14 cumplieron criterios de sepsis urinaria mientras que los 7 restantes no los cumplieron, y no fue necesario su ingreso hospitalario. (Tabla 11c)
- En 48 pacientes apareció una complicación infecciosa, por lo que apareció en un 13.1% de los casos un Evento Infeccioso. (Tabla 11d)

BACTERIURIA		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	323	90,7
	SI	33	9,3
	Total	356	100,0
Perdidos	Sistema	10	
Total		366	

Tabla 11a – Tabla de frecuencias de BACTERIURIA.

SEPSIS		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	352	96,2
	SI	14	3,8
	Total	366	100,0

Tabla 11b – Tabla de frecuencias de Sepsis de origen urinario.

IUAF		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	345	94,3
	SI	21	5,7
	Total	366	100,0

Tabla 11c – Tabla de frecuencias de Infección Urinaria Asociada a Fiebre (IUAF)

Evento infeccioso		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	318	86,9
	SI	48	13,1
	Total	366	100,0

Tabla 11d – Tabla de frecuencias de Evento infeccioso.

Para una mejor visualización de estos resultados se muestran los gráficos de frecuencias de las complicaciones infecciosas observadas en el estudio. (Fig. 8)

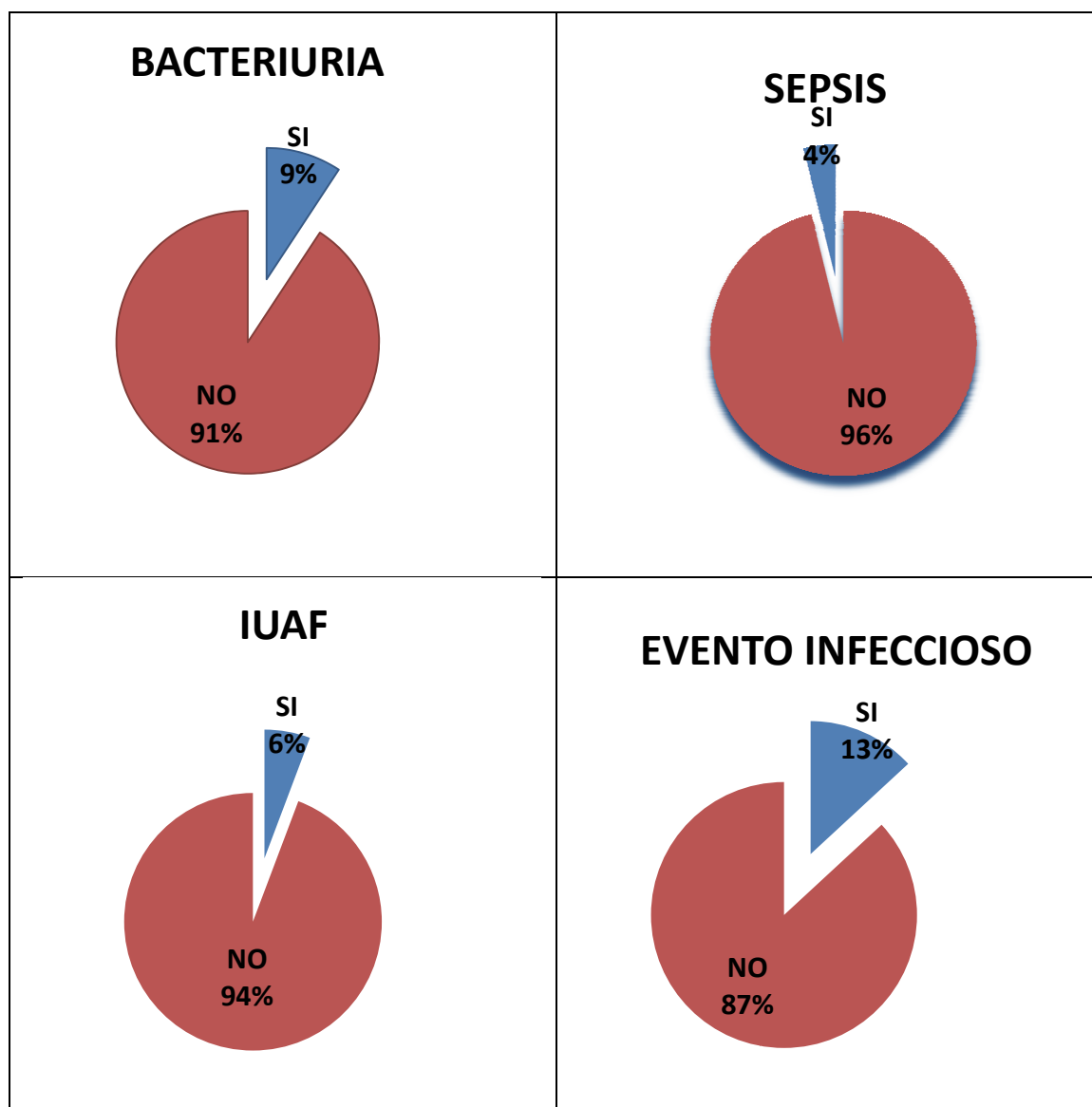


Fig. 8 – Frecuencias observadas de las complicaciones infecciosas

En cuanto a la **repercusión clínica** de los resultados de microbiología, se encontró:

- ❖ De los 33 casos de bacteriuria:
 - 6 pacientes desarrollaron infección urinaria asociada a fiebre.
 - 4 pacientes con criterios de sepsis que requirieron ingreso.
 - 2 pacientes sin criterios de sepsis, con manejo ambulatorio.
 - 12 pacientes presentaron sintomatología infecciosa sin fiebre.
 - 15 pacientes No presentaron ninguna sintomatología – Bacteriuria asintomática.
- ❖ De los 21 pacientes que presentaron infección urinaria asociada a fiebre:
 - 6 pacientes tenían un urocultivo positivo.
 - 3 pacientes fueron tratados con antibióticos antes de la realización del urocultivo de control.
 - 12 presentaron urocultivo negativo.
- ❖ De los 14 casos de sepsis:
 - 4 presentaron bacteriuria – urocultivo positivo.
 - 8 presentaron urocultivo negativo.
 - 2 pacientes fueron tratados antes de la realización de un urocultivo de control.

5.2.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR GRUPO

Se analizan, en función del grupo de estudio (Grupo 1: Ciprofloxacino, Grupo 2: Fosfomicina); la aparición de las siguientes complicaciones infecciosas:

- Bacteriuria: variable principal de estudio
- Sepsis
- Infección urinaria asociada a fiebre (IUAF)
- Evento infeccioso: Aparición de cualquiera de las tres complicaciones infecciosas anteriores.

5.2.2.1 BACTERIURIA

En el grupo de Ciprofloxacino aparecieron 13 casos de bacteriuria, lo que supone un 7.6% de los casos.

En el grupo de Fosfomicina aparecieron 20 casos de bacteriuria, lo que supone un 10.6% de los casos.

En el estudio de chi-cuadrado, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.329). (Tablas 12a y 12b)

Tabla de contingencia

FÁRMACO	BACTERIURIA		Total
	NO	SI	
F CIPRO	156	13	169
FOSFO	167	20	187
Total	323	33	356

Tabla 12a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según grupo de estudio

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,952(b)	1	,329		
Corrección por continuidad(a)	,628	1	,428		
Razón de verosimilitudes	,960	1	,327		
Estadístico exacto de Fisher				,364	,214
Asociación lineal por lineal	,949	1	,330		
N de casos válidos	356				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,67.

Tabla 12 b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de bacteriuria por grupo

5.2.2.2 SEPSIS

Tanto en el grupo de Ciprofloxacino, como en el grupo de Fosfomicina, aparecieron 7 casos de sepsis de origen urinario, suponiendo un 4% de los casos en el Grupo 1 (7/175), y un 3.6% en el Grupo 2 (7/191).

En el estudio de chi-cuadrado, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.867). (Tablas 13a y 13b)

Tabla de contingencia

FÁRMACO	Sepsis		Total
	NO	SI	
F CIPRO	168	7	175
FOSFO	184	7	191
Total	352	14	366

Tabla13a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según grupo de estudio

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,028(b)	1	,867		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,028	1	,867		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,540
Asociación lineal por lineal	,028	1	,868		
N de casos válidos	366				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,69.

Tabla 13 b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de sepsis por grupo

5.2.2.3 INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A FIEBRE (IUAF)

En el grupo de Ciprofloxacino aparecieron 8 casos de IUAF, lo que supone un 4.5% de los casos.

En el grupo de Fosfomicina aparecieron 13 casos de IUAF, lo que supone un 6.8% de los casos.

En el estudio de chi-cuadrado, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.358). (Tablas 14a y 14b)

Tabla de contingencia

FÁRMACO	IUAF		Total
	NO	SI	
F CIPRO	167	8	175
FOSFO	178	13	191
Total	345	21	366

Tabla14a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según grupo de estudio

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,843(b)	1	,358		
Corrección por continuidad(a)	,481	1	,488		
Razón de verosimilitudes	,853	1	,356		
Estadístico exacto de Fisher				,379	,245
Asociación lineal por lineal	,841	1	,359		
N de casos válidos	366				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,04.

Tabla 14 b – Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de IUAF por grupo

5.2.2.4 EVENTO INFECCIOSO

Considerando evento infeccioso, la aparición de bacteriuria y/o sepsis y/o IUAF, en el grupo de Ciprofloxacino aparecieron 20 casos de evento infeccioso, lo que supone un 11.4% de los casos.

En el grupo de Fosfomicina aparecieron 28 casos de evento infeccioso, lo que supone un 14.6% de los casos.

En el estudio de chi-cuadrado, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.36). (Tablas 15a, 15b)

Tabla de contingencia			
FÁRMACO	Evento Infeccioso		Total
	NO	SI	
F CIPRO	155	20	175
FOSFO	163	28	191
Total	318	48	366

Tabla 15a – Tabla de frecuencias de aparición de Evento Infeccioso según grupo de estudio

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,837(b)	1	,360		
Corrección por continuidad(a)	,577	1	,447		
Razón de verosimilitudes	,841	1	,359		
Estadístico exacto de Fisher				,439	,224
Asociación lineal por lineal	,834	1	,361		
N de casos válidos	366				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,95.

Tabla 15b Prueba de chi-cuadrado para frecuencias de Evento Infeccioso por grupo

Por lo tanto, **NO se apreciaron diferencias significativas, en la aparición de bacteriuria, según el uso de Ciprofloxacino o de Fosfomicina** (Objetivo Principal del estudio).

Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en la aparición de otras complicaciones infecciosas (sepsis, IUAF, evento infeccioso) en función del grupo de estudio.

Se exponen, a continuación, los gráficos relativos a estas frecuencias de aparición de complicaciones infecciosas, según el grupo de estudio. (Fig. 9a, 9b, 9c, 9d)

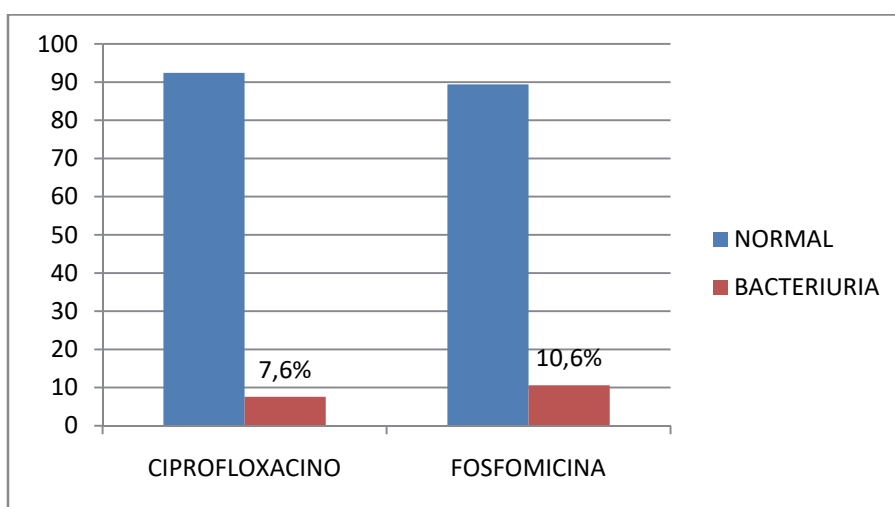


Fig. 9 a – Frecuencias observadas de aparición de bacteriuria según grupo

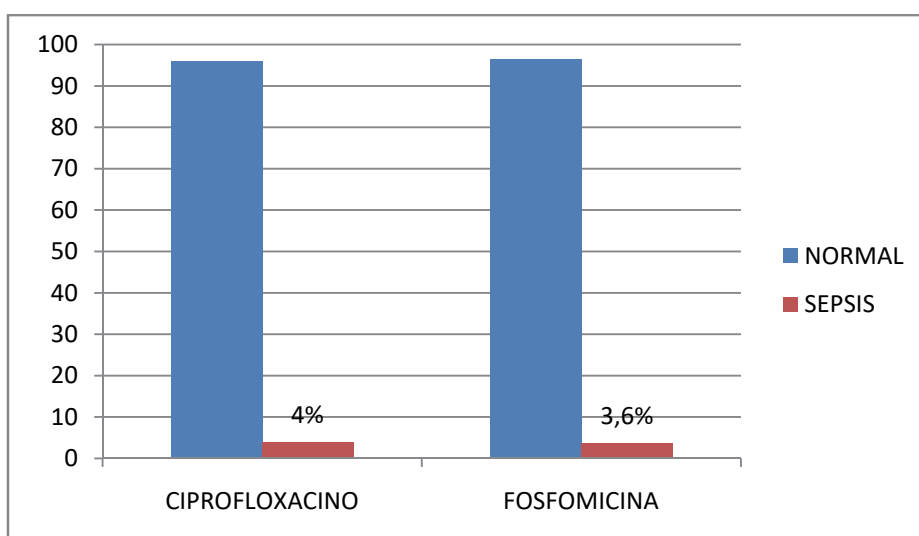


Fig. 9 b – Frecuencias observadas de aparición de sepsis según grupo

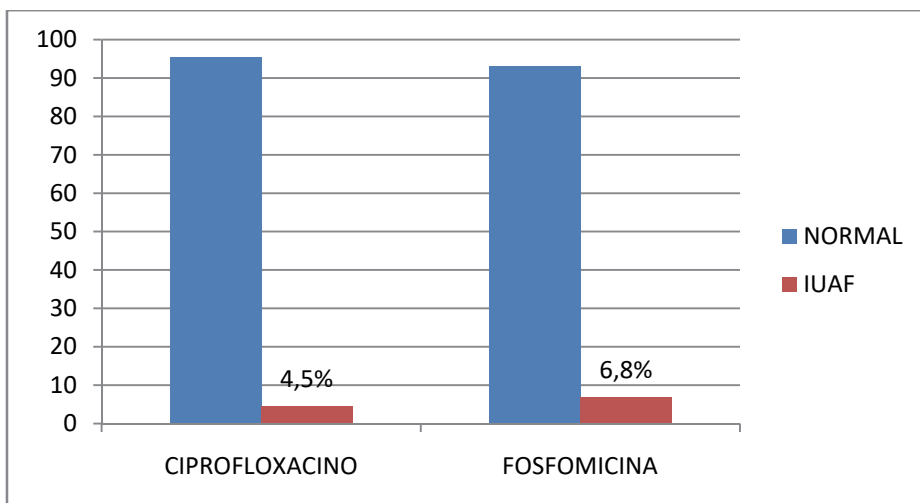


Fig. 9 c – Frecuencias observadas de aparición de Infección Urinaria Asociada a Fiebre (IUAF) según grupo

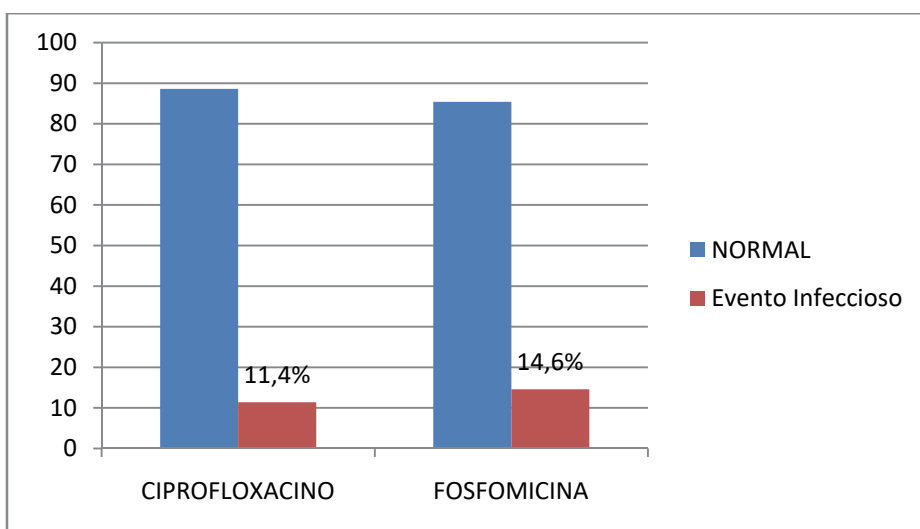


Fig. 9 d – Frecuencias observadas de aparición de cualquier Evento Infeccioso según grupo

5.2.3. ANÁLISIS DE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN VARIABLES CUANTITATIVAS

Para establecer si podían existir factores –determinados por variables cuantitativas– que influyeran en la aparición de bacteriuria u otras complicaciones infecciosas, se realizó la prueba de T- Student y la U de Mann-Whitney, cuando no se podía asegurar una distribución normal. (Tablas 16-19)

Las variables continuas valoradas fueron:

- PSA
- IMC
- Volumen prostático
- Edad
- PSA libre/total

5.2.3.1 ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE BACTERIURIA

Prueba de Mann-Whitney para aparición de bacteriuria

Bacteriuria		N	Rango promedio	Suma de rangos
PSA	NO	317	174,47	55306,00
	SI	30	169,07	5072,00
	Total	347		
IMC	NO	310	169,76	52626,50
	SI	33	193,02	6369,50
	Total	343		
VolP	NO	305	165,70	50539,00
	SI	33	204,61	6752,00
	Total	338		
Edad	NO	323	174,23	56277,50
	SI	33	220,26	7268,50
	Total	356		
PSA_L T	NO	186	99,30	18470,00
	SI	15	122,07	1831,00
	Total	201		

Estadísticos de contraste(a)

	PSA	IMC	VolP	Edad	PSA LT
U de Mann-Whitney	4607,000	4421,500	3874,000	3951,500	1079,000
W de Wilcoxon	5072,000	52626,500	50539,000	56277,500	18470,000
Z	-,282	-1,281	-2,173	-2,449	-1,460
Sig. asintót. (bilateral)	,778	,200	,030	,014	,144

Tabla 16 a – Prueba de Mann-Whitney para aparición de bacteriuria

Prueba T para aparición de bacteriuria

Estadísticos de grupo

Bacteriuria		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	317	9,5857	10,07378	,56580
	SI	30	9,0990	6,82600	1,24625
VolP	NO	305	44,7103	23,77034	1,36109
	SI	33	55,6242	31,51919	5,48679
Edad	NO	323	64,92	7,892	,439
	SI	33	68,39	7,013	1,221
PSA_LT	NO	186	,1741	,08952	,00656
	SI	15	,1973	,07469	,01928
IMC	NO	310	27,8652	3,72682	,21167
	SI	33	28,6797	3,07846	,53589

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	,029	,866	,259	345	,796	,48671	1,88002	-3,21104	4,18446
	No se han asumido varianzas iguales			,356	42,023	,724	,48671	1,36867	-2,27534	3,24876
VolP	Se han asumido varianzas iguales	2,616	,107	-2,420	336	,016	-10,91395	4,51053	-19,78638	-2,04151
	No se han asumido varianzas iguales			-1,931	36,045	,061	-10,91395	5,65309	-22,37844	,55054
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1,305	,254	-2,434	354	,015	-3,478	1,428	-6,287	-,668
	No se han asumido varianzas iguales			-2,680	40,748	,011	-3,478	1,297	-6,098	-,857
PSA_LT	Se han asumido varianzas iguales	,295	,587	-,978	199	,329	-,02325	,02377	-,07013	,02362
	No se han asumido varianzas iguales			-1,141	17,414	,269	-,02325	,02037	-,06615	,01965
imc	Se han asumido varianzas iguales	2,154	,143	-1,212	341	,226	-,81448	,67216	-2,13659	,50763
	No se han asumido varianzas iguales			-1,414	42,656	,165	-,81448	,57618	-1,97673	,34777

Tabla 16 b – Prueba de T-Student para aparición de bacteriuria

En ambas pruebas, tanto el volumen prostático como la edad, aparecieron como factores relacionados con la aparición de bacteriuria, en nuestra población de estudio.

De esta forma los pacientes que presentaron bacteriuria tenían una media de volumen prostático de 55.6 cc, frente a los 44.7 cc de media de volumen prostático de los pacientes sin bacteriuria (p: 0.016).

De igual manera, los pacientes que presentaron bacteriuria tenían una media de edad de 68.3 años, frente a los 64.9 años de media de los pacientes sin bacteriuria (p: 0.015).

5.2.3.2 ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE SEPSIS

No se encontró asociación entre la aparición de sepsis y los factores determinados por variables cuantitativas: PSA, IMC, volumen prostático, edad y PSA libre/total.

Prueba de Mann-Whitney para aparición de Sepsis

Sepsis		N	Rango promedio	Suma de rangos
PSA	NO	344	179,65	61798,50
	SI	13	161,88	2104,50
	Total	357		
IMC	NO	339	176,08	59690,50
	SI	14	199,32	2790,50
	Total	353		
VolP	NO	335	173,14	58001,00
	SI	13	209,62	2725,00
	Total	348		
Edad	NO	352	182,44	64218,00
	SI	14	210,21	2943,00
	Total	366		
PSA_LT	NO	199	102,25	20348,00
	SI	6	127,83	767,00
	Total	205		

Estadísticos de contraste(a)

	PSA	IMC	VolP	Edad	PSA LT
U de Mann-Whitney	2013,500	2060,500	1721,000	2090,000	448,000
W de Wilcoxon	2104,500	59690,500	58001,000	64218,000	20348,000
Z	-,609	-,835	-1,283	-,964	-1,042
Sig. asintót. (bilateral)	,542	,404	,200	,335	,298

a Variable de agrupación: Sepsis

Tabla 17 a – Prueba de Mann-Whitney para aparición de Sepsis

Prueba T para aparición de Sepsis

Estadísticos de grupo

Sepsis		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	344	9,5721	9,86269	,53176
	SI	13	7,3815	2,81451	,78061
VolP	NO	335	45,8245	24,93577	1,36239
	SI	13	51,0469	19,62641	5,44339
Edad	NO	352	65,26	7,893	,421
	SI	14	67,07	5,837	1,560
PSA_LT	NO	199	,1791	,10026	,00711
	SI	6	,1950	,05505	,02247
IMC	NO	339	27,8851	3,67837	,19978
	SI	14	28,4659	2,66826	,71312

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig.	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	,986	,321	,799	355	,425	2,19055	2,74302	-3,20406	7,58517
	No se han asumido varianzas iguales			2,319	25,529	,029	2,19055	,94452	,24733	4,13378
VolP	Se han asumido varianzas iguales	,608	,436	-,746	346	,456	-5,22239	7,00219	-18,99459	8,54982
	No se han asumido varianzas iguales			-,931	13,549	,368	-5,22239	5,61129	-17,29513	6,85036
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1,297	,255	-,848	364	,397	-1,810	2,134	-6,006	2,386
	No se han asumido varianzas iguales			-1,120	14,957	,280	-1,810	1,616	-5,255	1,635
PSA_LT	Se han asumido varianzas iguales	1,925	,167	-,385	203	,701	-,01586	,04119	-,09707	,06535
	No se han asumido varianzas iguales			-,673	6,049	,526	-,01586	,02357	-,07342	,04170
imc	Se han asumido varianzas iguales	2,325	,128	-,584	351	,560	-,58081	,99434	-2,53642	1,37481
	No se han asumido varianzas iguales			-,784	15,117	,445	-,58081	,74058	-2,15825	,99664

Tabla 17 b – Prueba de T-Student para aparición de Sepsis

5.2.3.3 ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A FIEBRE (IUAF)

Prueba de Mann-Whitney para aparición de IUAF

IUAF		N	Rango promedio	Suma de rangos
PSA	NO	337	180,03	60670,00
	SI	20	161,65	3233,00
	Total	357		
IMC	NO	332	175,76	58353,50
	SI	21	196,55	4127,50
	Total	353		
VolP	NO	328	171,76	56338,00
	SI	20	219,40	4388,00
	Total	348		
Edad	NO	345	182,02	62796,50
	SI	21	207,83	4364,50
	Total	366		
PSA_LT	NO	195	101,80	19851,50
	SI	10	126,35	1263,50
	Total	205		

Estadísticos de contraste(a)

	PSA	imc	VoIP	Edad	PSA_LT
U de Mann-Whitney	3023,000	3075,500	2382,000	3111,500	741,500
W de Wilcoxon	3233,000	58353,500	56338,000	62796,500	19851,500
Z	-,774	-,905	-2,056	-1,087	-1,277
Sig. asintót. (bilateral)	,439	,365	,040	,277	,201

a Variable de agrupación: IUAF

Tabla 18 a – Prueba de Mann-Whitney para aparición de IUAF

Prueba T para aparición de IUAF

Estadísticos de grupo

IUAF	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA NO	337	9,6211	9,95244	,54214
PSA SI	20	7,3230	2,70356	,60454
VoIP NO	328	45,6385	25,08009	1,38482
VoIP SI	20	52,2705	17,95717	4,01535
Edad NO	345	65,24	7,918	,426
Edad SI	21	66,81	6,071	1,325
PSA_LT NO	195	,1787	,10068	,00721
PSA_LT SI	10	,1970	,06447	,02039
IMC NO	332	27,8766	3,68787	,20240
IMC SI	21	28,4056	2,85592	,62321

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	1,553	,213	1,029	355	,304	2,29807	2,23302	-2,09355	6,68969
	No se han asumido varianzas iguales			2,830	59,668	,006	2,29807	,81202	,67359	3,92254
VoIP	Se han asumido varianzas iguales	1,655	,199	-1,164	346	,245	-6,63202	5,69871	-17,84049	4,57644
	No se han asumido varianzas iguales			-1,561	23,769	,132	-6,63202	4,24744	-15,40281	2,13876
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1,724	,190	-,892	364	,373	-1,569	1,759	-5,029	1,891
	No se han asumido varianzas iguales			-1,127	24,341	,271	-1,569	1,392	-4,439	1,301
PSA_LT	Se han asumido varianzas iguales	1,274	,260	-,568	203	,571	-,01829	,03221	-,08180	,04523
	No se han asumido varianzas iguales			-,846	11,383	,415	-,01829	,02163	-,06569	,02911
imc	Se han asumido varianzas iguales	2,259	,134	-,645	351	,519	-5,2901	,82030	-2,14234	1,08431
	No se han asumido varianzas iguales			-,807	24,425	,427	-5,2901	,65526	-1,88015	,82212

Tabla 18 b – Prueba de T-Student para aparición de IUAF

En la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se encontraron diferencias de rangos en el volumen prostático según la aparición de IUAF.

En el estudio de comparación de medias se encontró que los pacientes que presentaron IUAF tenían una media de volumen prostático de 52.2 cc, frente a los 45.6 cc de media de los pacientes sin IUAF, sin diferencias significativas (p: 0.245).

5.2.3.4 ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE UN EVENTO INFECCIOSO

Prueba de Mann-Whitney para la aparición de evento infeccioso

Evento infeccioso		N	Rango promedio	Suma de rangos
PSA	NO	312	179,21	55912,50
	SI	45	177,57	7990,50
	Total	357		
IMC	NO	305	173,88	53034,00
	SI	48	196,81	9447,00
	Total	353		
VolP	NO	301	168,39	50685,00
	SI	47	213,64	10041,00
	Total	348		
Edad	NO	318	179,44	57061,00
	SI	48	210,42	10100,00
	Total	366		
PSA_LT	NO	181	100,15	18127,00
	SI	24	124,50	2988,00
	Total	205		

Estadísticos de contraste(a)

	PSA	imc	VolP	Edad	PSA_LT
U de Mann-Whitney	6955,500	6369,000	5234,000	6340,000	1656,000
W de Wilcoxon	7990,500	53034,000	50685,000	57061,000	18127,000
Z	-,100	-1,447	-2,868	-1,893	-1,891
Sig. asintót. (bilateral)	,921	,148	,004	,058	,059

a Variable de agrupación: complinf

Tabla 19 a – Prueba de Mann-Whitney para aparición de Evento infeccioso

Prueba T

Estadísticos de grupo

Evento infeccioso		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	312	9,6043	10,14541	,57437
	SI	45	8,7158	5,79506	,86388
VolP	NO	301	44,5967	23,88647	1,37679
	SI	47	55,1321	28,34617	4,13471
Edad	NO	318	65,03	7,925	,444
	SI	48	67,31	6,886	,994
PSA_LT	NO	181	,1772	,10227	,00760
	SI	24	,1979	,07077	,01445
IMC	NO	305	27,8076	3,71420	,21267
	SI	48	28,5467	3,10787	,44858

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	,496	,482	,574	355	,567	,88855	1,54876	-2,15736	3,93446
	No se han asumido varianzas iguales			,857	89,038	,394	,88855	1,03739	-1,17272	2,94982
VolP	Se han asumido varianzas iguales	1,103	,294	-2,739	346	,006	-10,53538	3,84669	-18,10122	-2,96955
	No se han asumido varianzas iguales			-2,418	56,660	,019	-10,53538	4,35791	-19,26309	-1,80767
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1,820	,178	-1,889	364	,060	-2,281	1,208	-4,656	,094
	No se han asumido varianzas iguales			-2,095	67,277	,040	-2,281	1,089	-4,454	-,108
PSA_LT	Se han asumido varianzas iguales	1,143	,286	-,962	203	,337	-,02074	,02155	-,06323	,02175
	No se han asumido varianzas iguales			-1,271	37,138	,212	-,02074	,01632	-,05381	,01233
imc	Se han asumido varianzas iguales	1,898	,169	-1,308	351	,192	-,73915	,56505	-1,85045	,37215
	No se han asumido varianzas iguales			-1,489	69,957	,141	-,73915	,49644	-1,72928	,25099

Tabla 19 b – Prueba de T-Student para aparición de Evento infeccioso

En ambas pruebas, el volumen prostático apareció como factor relacionado con la aparición de un evento infeccioso, en nuestra población de estudio ($p < 0.05$).

De esta forma los pacientes que presentaron un evento infeccioso tenían una media de volumen prostático de 55.1 cc, frente a los 44.5 cc de media de los pacientes sin evento infeccioso ($p: 0.006$).

Respecto a la edad se aprecia una tendencia a la aparición de un evento infeccioso en pacientes de mayor edad, si bien no alcanza resultados estadísticamente significativos. Los pacientes que presentaron un evento infeccioso tenían una media de edad de 67.3 años, frente a los 65 años de media de los pacientes sin evento infeccioso ($p: 0.06$).

5.2.4. ANÁLISIS DE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN VARIABLES CUALITATIVAS

Se realizaron tablas de contingencia para evaluar las frecuencias de aparición de las complicaciones infecciosas: bacteriuria, sepsis, infección urinaria asociada a fiebre (IUAF) y evento infeccioso; según las siguientes variables cualitativas:

1. Biopsia prostática previa.
2. Antecedentes de infección urinaria (ITU).
3. Enfermedad urológica previa (EUP) – síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en tratamiento.
4. Antecedentes de Diabetes Mellitus.
5. Antecedentes de hipertensión arterial (HTA).
6. Tacto rectal.
7. Resultado de Anatomía Patológica.

Mediante la prueba de chi-cuadrado, se encontró que NO existía una relación significativa entre las anteriores variables cualitativas y la aparición de las diversas complicaciones infecciosas.

A continuación se exponen todas las tablas de contingencia realizadas y sus correspondientes pruebas de chi-cuadrado, todas ellas con $p > 0.05$.

5.2.4.1. BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA (Tablas 20-23)

Tabla de contingencia de biopsia previa y bacteriuria

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
Biopsia previa	NO	254	22	276
	SI	66	9	75
Total		320	31	351

Tabla 20 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según biopsia previa

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,189(b)	1	,276		
Corrección por continuidad(a)	,741	1	,389		
Razón de verosimilitudes	1,111	1	,292		
Estadístico exacto de Fisher				,260	,192
Asociación lineal por lineal	1,186	1	,276		
N de casos válidos	351				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,62.

Tabla 20 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según biopsia previa

Tabla de contingencia de biopsia previa y sepsis

		Sepsis		Total
		NO	SI	
Biopsia	NO	275	8	283
previa	SI	75	3	78
Total		350	11	361

Tabla 21 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según biopsia previa**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,215(b)	1	,643		
Corrección por continuidad(a)	,008	1	,927		
Razón de verosimilitudes	,204	1	,652		
Estadístico exacto de Fisher				,709	,437
Asociación lineal por lineal	,214	1	,643		
N de casos válidos	361				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,38.

Tabla 21 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según biopsia previa**Tabla de contingencia de biopsia previa y IUAF**

		IUAF		Total
		NO	SI	
Biopsia	NO	272	11	283
previa	SI	71	7	78
Total		343	18	361

Tabla 22 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según biopsia previa**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,341(b)	1	,068		
Corrección por continuidad(a)	2,353	1	,125		
Razón de verosimilitudes	2,917	1	,088		
Estadístico exacto de Fisher				,080	,068
Asociación lineal por lineal	3,331	1	,068		
N de casos válidos	361				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,89.

Tabla 22 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según biopsia previa

Tabla de contingencia de biopsia previa y evento infeccioso

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
Biopsia	NO	252	31	283
previa	SI	65	13	78
Total		317	44	361

Tabla 23 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según biopsia previa**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,864(b)	1	,172		
Corrección por continuidad(a)	1,369	1	,242		
Razón de verosimilitudes	1,746	1	,186		
Estadístico exacto de Fisher				,175	,123
Asociación lineal por lineal	1,859	1	,173		
N de casos válidos	361				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,51.

Tabla 23 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según biopsia previa**5.2.4.2. INFECCIÓN URINARIA PREVIA** (Tablas 24-27)**Tabla de contingencia de ITU previa y bacteriuria**

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
ITU	NO	299	30	329
previa	SI	23	3	26
Total		322	33	355

Tabla 24 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según ITU previa**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,167(b)	1	,682		
Corrección por continuidad(a)	,003	1	,954		
Razón de verosimilitudes	,157	1	,692		
Estadístico exacto de Fisher				,722	,443
Asociación lineal por lineal	,167	1	,683		
N de casos válidos	355				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,42.

Tabla 24 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según ITU previa

Tabla de contingencia de ITU previa y sepsis

		Sepsis		Total
		NO	SI	
ITU previa	NO	323	13	336
	SI	28	1	29
Total		351	14	365

Tabla 25 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según ITU previa**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,013(b)	1	,910	1,000	,693
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,013	1	,908		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,013	1	,910		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,11.

Tabla 25 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según ITU previa**Tabla de contingencia de ITU previa e IUAF**

		IUAF		Total
		NO	SI	
ITU previa	NO	317	19	336
	SI	27	2	29
Total		344	21	365

Tabla 26 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según ITU previa**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,076(b)	1	,783	,678	,511
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,072	1	,788		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,076	1	,783		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,67.

Tabla 26 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según ITU previa

Tabla de contingencia de ITU previa y evento infeccioso

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
ITU	NO	293	43	336
previa	SI	24	5	29
Total		317	48	365

Tabla 27 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según ITU previa**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,462(b)	1	,497		
Corrección por continuidad(a)	,154	1	,694		
Razón de verosimilitudes	,430	1	,512		
Estadístico exacto de Fisher				,564	,329
Asociación lineal por lineal	,460	1	,497		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,81.

Tabla 27 b – Prueba de chi-cuadrado para Evento infeccioso según ITU previa**5.2.4.3. ENFERMEDAD UROLÓGICA PREVIA (EUP) (Tablas 28-31)****Tabla de contingencia de enfermedad urológica previa (EUP) y bacteriuria**

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
EUP	NO	218	18	236
	SI	104	15	119
Total		322	33	355

Tabla 28 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según EUP**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,325(b)	1	,127		
Corrección por continuidad(a)	1,772	1	,183		
Razón de verosimilitudes	2,231	1	,135		
Estadístico exacto de Fisher				,174	,093
Asociación lineal por lineal	2,318	1	,128		
N de casos válidos	355				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,06.

Tabla 28 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según EUP

Tabla de contingencia de enfermedad urológica previa (EUP) y sepsis

		Sepsis		Total
		NO	SI	
EUP	NO	235	8	243
	SI	116	6	122
Total		351	14	365

Tabla 29 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según EUP

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,582(b)	1	,445		
Corrección por continuidad(a)	,225	1	,635		
Razón de verosimilitudes	,561	1	,454		
Estadístico exacto de Fisher				,564	,310
Asociación lineal por lineal	,580	1	,446		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,68.

Tabla 29 b – Prueba de chi-cuadrado para Sepsis según EUP

Tabla de contingencia de enfermedad urológica previa (EUP) e IUAF

		IUAF		Total
		NO	SI	
EUP	NO	230	13	243
	SI	114	8	122
Total		344	21	365

Tabla 30 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según EUP

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,218(b)	1	,640		
Corrección por continuidad(a)	,052	1	,819		
Razón de verosimilitudes	,214	1	,644		
Estadístico exacto de Fisher				,640	,401
Asociación lineal por lineal	,218	1	,641		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,02.

Tabla 30 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según EUP

Tabla de contingencia de enfermedad urológica previa (EUP) y evento infeccioso

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
EUP	NO	216	27	243
	SI	101	21	122
Total		317	48	365

Tabla 31 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según EUP

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,648(b)	1	,104		
Corrección por continuidad(a)	2,141	1	,143		
Razón de verosimilitudes	2,557	1	,110		
Estadístico exacto de Fisher				,139	,073
Asociación lineal por lineal	2,641	1	,104		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,04.

Tabla 31 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según EUP

5.2.4.4. DIABETES MELLITUS (Tablas 32-35)

Tabla de contingencia de Diabetes Mellitus (DM) y bacteriuria

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
Diabetes	NO	258	23	281
Mellitus	SI	64	10	74
Total		322	33	355

Tabla 32 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según DM

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,972(b)	1	,160		
Corrección por continuidad(a)	1,391	1	,238		
Razón de verosimilitudes	1,815	1	,178		
Estadístico exacto de Fisher				,177	,121
Asociación lineal por lineal	1,967	1	,161		
N de casos válidos	355				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,88.

Tabla 32 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según DM

Tabla de contingencia de Diabetes Mellitus (DM) y sepsis

		Sepsis		Total
		NO	SI	
Diabetes Mellitus	NO	279	11	290
	SI	72	3	75
Total		351	14	365

Tabla 33 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según DM

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,007(b)	1	,934		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,007	1	,934		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,576
Asociación lineal por lineal	,007	1	,934		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,88.

Tabla 33 b – Prueba de chi-cuadrado para Sepsis según DM

Tabla de contingencia de Diabetes Mellitus e IUA

		IUA		Total
		NO	SI	
Diabetes Mellitus	NO	274	16	290
	SI	70	5	75
Total		344	21	365

Tabla 34 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUA según DM

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,145(b)	1	,703		
Corrección por continuidad(a)	,011	1	,918		
Razón de verosimilitudes	,140	1	,708		
Estadístico exacto de Fisher				,780	,440
Asociación lineal por lineal	,145	1	,704		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,32.

Tabla 34 b – Prueba de chi-cuadrado para IUA según DM

Tabla de contingencia de Diabetes Mellitus (DM) y evento infeccioso

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
Diabetes Mellitus	NO	255	35	290
	SI	62	13	75
Total		317	48	365

Tabla 35 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según DM

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,446(b)	1	,229	,251	,156
Corrección por continuidad(a)	1,022	1	,312		
Razón de verosimilitudes	1,364	1	,243		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	1,442	1	,230		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,86.

Tabla 35 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según DM

5.2.4.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (Tablas 36-39)

Tabla de contingencia de hipertensión arterial (HTA) y bacteriuria

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
HTA	NO	149	17	166
	SI	173	16	189
Total		322	33	355

Tabla 36 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según HTA

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,330(b)	1	,565	,587	,347
Corrección por continuidad(a)	,153	1	,695		
Razón de verosimilitudes	,330	1	,566		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,329	1	,566		
N de casos válidos	355				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,43.

Tabla 36 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según HTA

Tabla de contingencia de HTA y sepsis

		Sepsis		Total
		NO	SI	
HTA	NO	165	7	172
	SI	186	7	193
Total		351	14	365

Tabla 37 a – Tabla de frecuencias de aparición de Sepsis según HTA**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,048(b)	1	,826		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,048	1	,826		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,519
Asociación lineal por lineal	,048	1	,826		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,60.

Tabla 37 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según HTA**Tabla de contingencia de HTA e IUA**

		IUA		Total
		NO	SI	
HTA	NO	160	12	172
	SI	184	9	193
Total		344	21	365

Tabla 38 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUA según HTA**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,898(b)	1	,343		
Corrección por continuidad(a)	,522	1	,470		
Razón de verosimilitudes	,897	1	,344		
Estadístico exacto de Fisher				,375	,235
Asociación lineal por lineal	,895	1	,344		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,90.

Tabla 38 b – Prueba de chi-cuadrado para IUA según HTA

Tabla de contingencia de HTA y evento infeccioso

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
HTA	NO	147	25	172
	SI	170	23	193
Total		317	48	365

Tabla 39 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según HTA

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,546(b)	1	,460		
Corrección por continuidad(a)	,341	1	,560		
Razón de verosimilitudes	,545	1	,460		
Estadístico exacto de Fisher				,535	,279
Asociación lineal por lineal	,544	1	,461		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,62.

Tabla 39 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según HTA

5.2.4.6. TACTO RECTAL (Tablas 40-43)

Tabla de contingencia de tacto rectal y bacteriuria

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
Tacto Rectal	Negativo	235	20	255
	T2	51	5	56
	T3	1	0	1
Total		287	25	312

Tabla 40 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según tacto rectal

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,161(a)	2	,923
Razón de verosimilitudes	,239	2	,888
Asociación lineal por lineal	,034	1	,853
N de casos válidos	312		

a 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,08.

Tabla 40 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según tacto rectal

Tabla de contingencia de tacto rectal y sepsis

		Sepsis		Total
		NO	SI	
Tacto rectal	Negativo	254	9	263
	T2	57	1	58
	T3	1	0	1
Total		312	10	322

Tabla 41 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según tacto rectal**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,487(a)	2	,784
Razón de verosimilitudes	,585	2	,746
Asociación lineal por lineal	,486	1	,486
N de casos válidos	322		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,03.

Tabla 41 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según tacto rectal**Tabla de contingencia de tacto rectal e IUAF**

		IUAF		Total
		NO	SI	
Tacto rectal	Negativo	249	14	263
	T2	56	2	58
	T3	1	0	1
Total		306	16	322

Tabla 42 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según tacto rectal**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,406(a)	2	,816
Razón de verosimilitudes	,487	2	,784
Asociación lineal por lineal	,400	1	,527
N de casos válidos	322		

a. 3 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,05.

Tabla 42 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según tacto rectal

Tabla de contingencia de tacto rectal y evento infeccioso

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
Tacto rectal	Negativo	232	31	263
	T2	52	6	58
	T3	1	0	1
Total		285	37	322

Tabla 43 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según tacto rectal

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,227(a)	2	,893
Razón de verosimilitudes	,344	2	,842
Asociación lineal por lineal	,154	1	,694
N de casos válidos	322		

a 2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,11.

Tabla 43 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según tacto rectal

5.2.4.7. ANATOMÍA PATOLÓGICA (Tablas 44-47)

Tabla de contingencia de Anatomía Patológica (AP) y bacteriuria

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
AP	Negativa	171	21	192
	Adenocarcinoma	149	12	161
Total		320	33	353

Tabla 44 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según AP

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,254(b)	1	,263		
Corrección por continuidad(a)	,877	1	,349		
Razón de verosimilitudes	1,274	1	,259		
Estadístico exacto de Fisher				,278	,175
Asociación lineal por lineal	1,251	1	,263		
N de casos válidos	353				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 15,05.

Tabla 44 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según AP

Tabla de contingencia de Anatomía Patológica (AP) y sepsis

		Sepsis		Total
		NO	SI	
AP	Negativa	188	10	198
	Adenocarcinoma	161	4	165
Total		349	14	363

Tabla 45 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según AP**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,674(b)	1	,196		
Corrección por continuidad(a)	1,041	1	,308		
Razón de verosimilitudes	1,743	1	,187		
Estadístico exacto de Fisher				,275	,154
Asociación lineal por lineal	1,669	1	,196		
N de casos válidos	363				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,36.

Tabla 45 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según AP**Tabla de contingencia de Anatomía Patológica (AP) e IUAF**

		IUAF		Total
		NO	SI	
AP	Negativa	183	15	198
	Adenocarcinoma	159	6	165
Total		342	21	363

Tabla 46 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según AP**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,563(b)	1	,109		
Corrección por continuidad(a)	1,891	1	,169		
Razón de verosimilitudes	2,666	1	,102		
Estadístico exacto de Fisher				,120	,083
Asociación lineal por lineal	2,555	1	,110		
N de casos válidos	363				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,55.

Tabla 46 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según AP

Tabla de contingencia de Anatomía Patológica (AP) y evento infeccioso

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
AP	Negativa	167	31	198
	Adenocarcinoma	148	17	165
Total		315	48	363

Tabla 47 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según AP

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,248(b)	1	,134		
Corrección por continuidad(a)	1,806	1	,179		
Razón de verosimilitudes	2,286	1	,131		
Estadístico exacto de Fisher				,162	,089
Asociación lineal por lineal	2,242	1	,134		
N de casos válidos	363				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 21,82.

Tabla 47 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según AP

5.2.5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

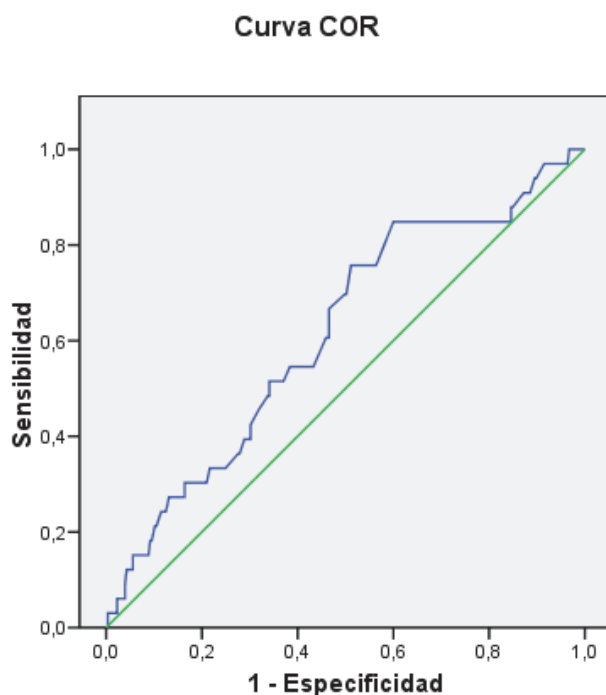
En el análisis realizado sobre la aparición de complicaciones infecciosas según las variables cuantitativas (apartado 5.2.3.), el volumen prostático apareció como un posible factor asociado a la aparición de bacteriuria y a un evento infeccioso, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la prueba de T-Student. Dada la relación encontrada entre el volumen prostático con respecto a la aparición de bacteriuria se determinó el punto de corte para esta variable.

Se construyeron curvas COR (Característica Operativa del Receptor), para determinar el punto de corte, y establecer grupos de comparación. (Tabla 48)

CURVAS COR

BACTERIURIA SEGÚN VOLUMEN PROSTÁTICO

Bacteriuria	N válido (según lista)
Positivo(a)	33
Negativo	305
Perdido	28



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva Variables resultado de contraste: VoIP

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,615	,051	,030	,515	,715

La variable (o variables) de resultado de contraste: VoIP tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 48 – Curva COR para la aparición de bacteriuria según el volumen prostático

Según la curva COR, existía un cambio de tendencia en la aparición de bacteriuria con el valor de volumen prostático de 42.2 cc. Se realizaron también curvas de COR para la aparición de un evento infeccioso, según el tamaño prostático con resultados parecidos a los anteriores.

Se definió como punto de corte un volumen prostático de 40 cc, y de esta forma se establecieron dos grupos:

- $\leq 40\text{cc}$
- $> 40 \text{ cc}$

De esta forma realizamos tablas de contingencia para mostrar las frecuencias de aparición de las complicaciones infecciosas según el grupo de tamaño prostático ($\leq 40 \text{ cc}$ vs $> 40 \text{ cc}$), y se realiza la prueba de chi-cuadrado para valorar su nivel de significación estadística.

5.2.5.1 BACTERIURIA SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con próstata de hasta 40 cc apareció bacteriuria en un 6.3% de los casos (11/174). En los pacientes con próstata mayor de 40 cc la bacteriuria apareció hasta en un 13.4% de los casos (22/164), con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.028$). (Tablas 49a y 49b; Fig.10)

Tabla de contingencia de bacteriuria y tamaño prostático

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
Tamaño prostático	≤40cc	163	11	174
	>40cc	142	22	164
Total		305	33	338

Tabla 49 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,821(b)	1	,028		
Corrección por continuidad(a)	4,049	1	,044		
Razón de verosimilitudes	4,889	1	,027		
Estadístico exacto de Fisher				,042	,022
Asociación lineal por lineal	4,807	1	,028		
N de casos válidos	338				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,01.

Tabla 49 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según tamaño prostático

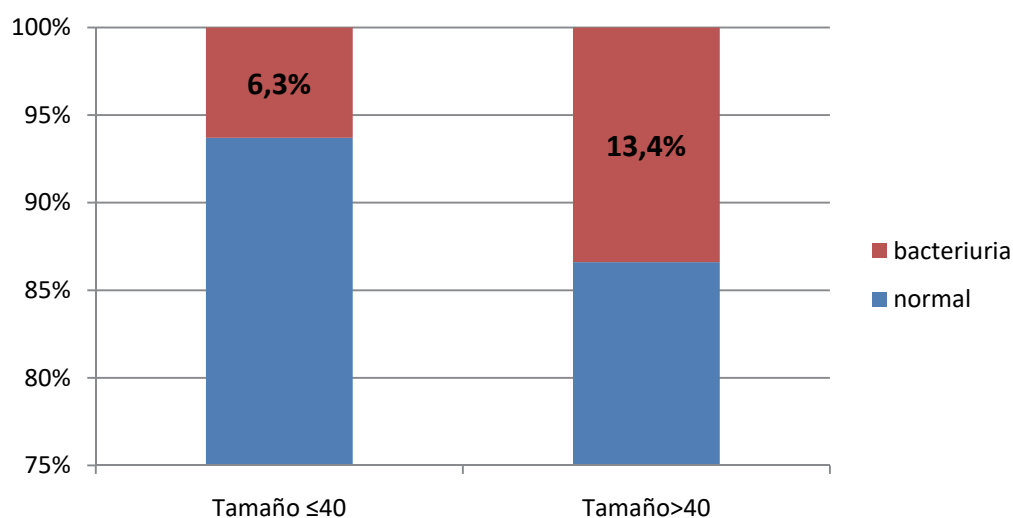


Fig. 10 – Bacteriuria según tamaño prostático

5.2.5.2 SEPSIS SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con próstata de 40cc o de menor tamaño, apareció sepsis en un 2.8% de los casos.

En los pacientes con próstata mayor de 40 cc apareció sepsis en un 4.7% de los casos. A pesar de las diferencias, no existió una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.351). (Tablas 50a y 50b; Fig.11)

Tabla de contingencia de sepsis y tamaño prostático

		Sepsis		Total
		NO	SI	
Tamaño prostático	≤40cc	173	5	178
	>40cc	162	8	170
Total		335	13	348

Tabla 50 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,870(b)	1	,351		
Corrección por continuidad(a)	,423	1	,516		
Razón de verosimilitudes	,876	1	,349		
Estadístico exacto de Fisher				,406	,258
Asociación lineal por lineal	,868	1	,352		
N de casos válidos	348				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,35.

Tabla 50 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según tamaño prostático

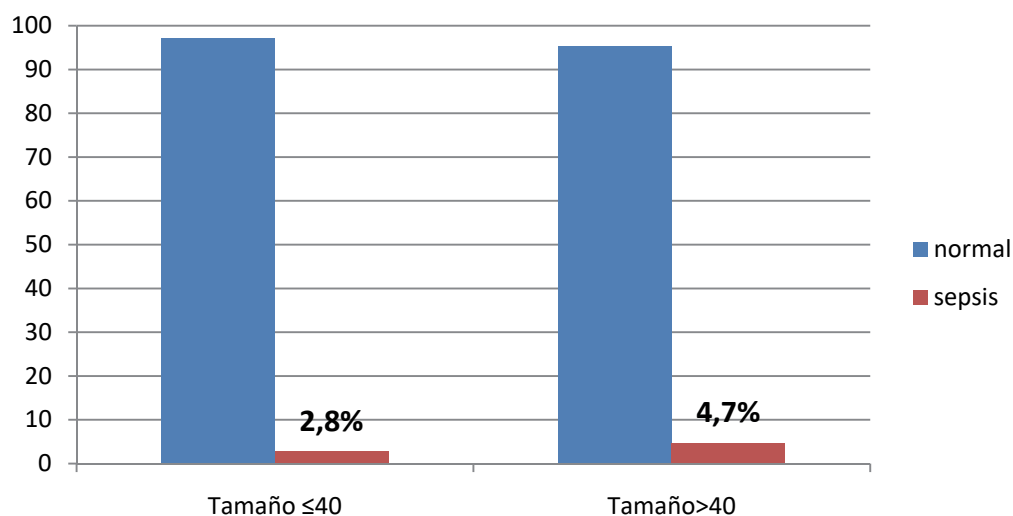


Fig. 11 – Sepsis según tamaño prostático

5.2.5.3 INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A FIEBRE (IUAF) SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con próstata de hasta 40 cc apareció IUAF en un 3.3% de los casos.

En los pacientes con volumen prostático mayor de 40 cc la IUAF apareció hasta en un 8.2% de los casos. Esto supone más del doble de casos, si bien no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.051$). (Tablas 51a y 51b; Fig.12)

Tabla de contingencia de IUAF y tamaño prostático

		IUAF		Total
		NO	SI	
Tamaño prostático	≤40cc	172	6	178
	>40cc	156	14	170
Total		328	20	348

Tabla 51 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,799(b)	1	,051		
Corrección por continuidad(a)	2,954	1	,086		
Razón de verosimilitudes	3,888	1	,049		
Estadístico exacto de Fisher				,065	,042
Asociación lineal por lineal	3,788	1	,052		
N de casos válidos	348				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,77.

Tabla 51 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según tamaño prostático

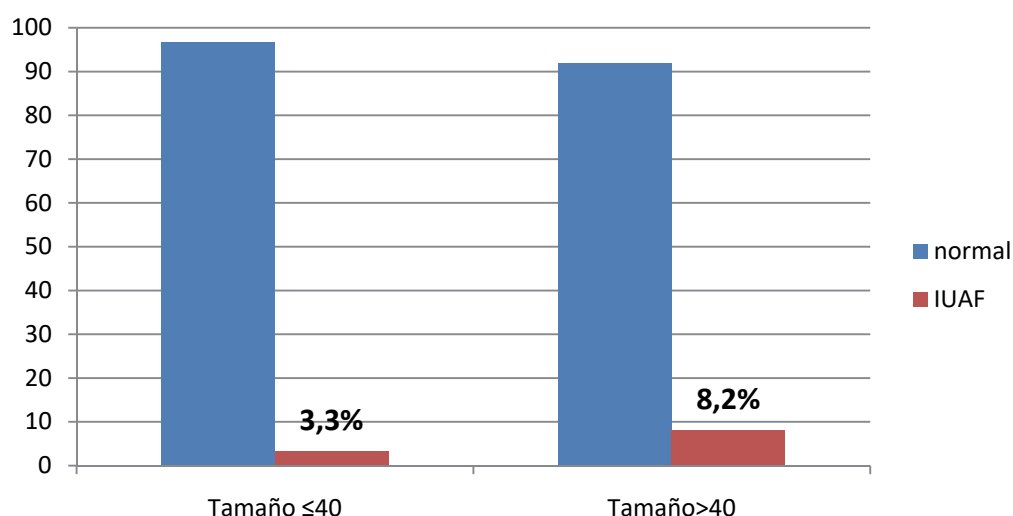


Fig. 12 –IUAF según tamaño prostático

5.2.5.4. EVENTO INFECCIOSO SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con próstata de hasta 40 cc apareció un evento infeccioso en un 7.8% de los casos.

En los pacientes con un volumen prostático mayor de 40 cc los eventos infecciosos aparecieron hasta en un 19.4% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.002). (Tablas 52a y 52b; Fig.13)

Tabla de contingencia de evento infeccioso y tamaño prostático

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
Tamaño prostático	≤40cc	164	14	178
	>40cc	137	33	170
Total		301	47	348

Tabla 52 a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,924(b)	1	,002		
Corrección por continuidad(a)	8,960	1	,003		
Razón de verosimilitudes	10,146	1	,001		
Estadístico exacto de Fisher				,002	,001
Asociación lineal por lineal	9,896	1	,002		
N de casos válidos	348				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,96.

Tabla 52 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según tamaño prostático

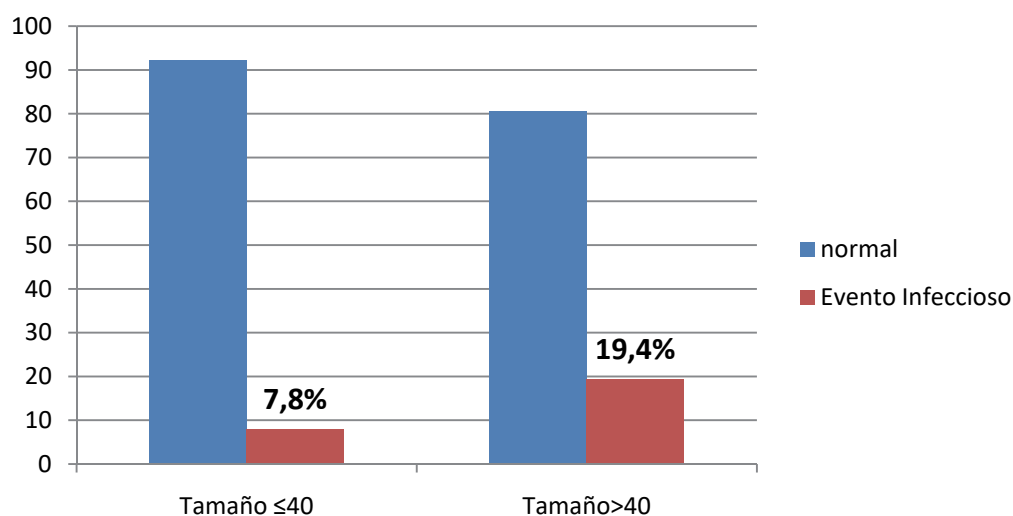


Fig. 13 – Evento infeccioso según tamaño prostático

5.2.5.5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO Y FÁRMACO

Dado que el tamaño prostático aparece como un posible factor determinante para la aparición de complicaciones infecciosas, se realizó de nuevo un análisis de la incidencia de las diferentes complicaciones infecciosas, según el fármaco utilizado (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), en cada uno de los grupos determinados por tamaño prostático ($\leq 40\text{cc}$ vs $>40\text{cc}$). Se realizó la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística.

En ninguno de los análisis realizados apareció una diferencia estadísticamente significativa. (Tablas 53-56)

Tabla de contingencia de bacteriuria para fármaco y tamaño prostático

tamaño			Bacteriuria		Total
			NO	SI	
$\leq 40\text{cc}$	F	CIPRO	81	4	85
		FOSFO	82	7	89
	Total		163	11	174
$>40\text{cc}$	F	CIPRO	64	9	73
		FOSFO	78	13	91
	Total		142	22	164

Tabla 53 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según fármaco y tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado						
tamaño		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
$\leq 40\text{cc}$	Chi-cuadrado de Pearson	,733(b)	1	,392		
	Corrección por continuidad(a)	,296	1	,586		
	Razón de verosimilitudes	,743	1	,389		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,729	1	,393		
	N de casos válidos	174				
$>40\text{cc}$	Chi-cuadrado de Pearson	,134(c)	1	,715		
	Corrección por continuidad(a)	,018	1	,893		
	Razón de verosimilitudes	,134	1	,714		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,133	1	,716		
	N de casos válidos	164				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,37.

c 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,79.

Tabla 53 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según fármaco y tamaño prostático

Tabla de contingencia de sepsis para fármaco y tamaño prostático

tamaño			Sepsis		Total
			NO	SI	
≤40cc	F	CIPRO	86	1	87
		FOSFO	87	4	91
	Total		173	5	178
>40	F	CIPRO	72	5	77
		FOSFO	90	3	93
	Total		162	8	170

Tabla 54 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según fármaco y tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado

tamaño		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
≤40cc	Chi-cuadrado de Pearson	1,717(b)	1	,190	,369	,198
	Corrección por continuidad(a)	,734	1	,392		
	Razón de verosimilitudes	1,843	1	,175		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	1,707	1	,191		
>40cc	N de casos válidos	178			,470	,261
	Chi-cuadrado de Pearson	1,003(c)	1	,317		
	Corrección por continuidad(a)	,407	1	,524		
	Razón de verosimilitudes	1,001	1	,317		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,997	1	,318		
	N de casos válidos	170				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,44.

c. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,62.

Tabla 54 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según fármaco y tamaño prostático

Tabla de contingencia de IUAF para fármaco y tamaño prostático

tamaño			IUAF		Total
			NO	SI	
≤40cc	F	CIPRO	86	1	87
		FOSFO	86	5	91
	Total		172	6	178
>40cc	F	CIPRO	71	6	77
		FOSFO	85	8	93
	Total		156	14	170

Tabla 55 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según fármaco y tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado

tamaño		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
≤40cc	Chi-cuadrado de Pearson	2,578(b)	1	,108	,211	,116
	Corrección por continuidad(a)	1,417	1	,234		
	Razón de verosimilitudes	2,821	1	,093		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	2,564	1	,109		
	N de casos válidos	178				
>40cc	Chi-cuadrado de Pearson	,037(c)	1	,848	1,000	,538
	Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
	Razón de verosimilitudes	,037	1	,848		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,036	1	,849		
	N de casos válidos	170				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,93.

c 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,34.

Tabla 55 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según fármaco y tamaño prostático

Tabla de contingencia de evento infeccioso para fármaco y tamaño prostático

tamaño			Evento Infeccioso		Total
			NO	SI	
≤40cc	F	CIPRO	83	4	87
		FOSFO	81	10	91
	Total		164	14	178
>40cc	F	CIPRO	62	15	77
		FOSFO	75	18	93
	Total		137	33	170

Tabla 56a – Tabla de frecuencias de aparición de evento infeccioso según fármaco y tamaño prostático

Pruebas de chi-cuadrado

tamaño		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
≤40cc	Chi-cuadrado de Pearson	2,507(b)	1	,113	,164	,095
	Corrección por continuidad(a)	1,703	1	,192		
	Razón de verosimilitudes	2,591	1	,107		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	2,493	1	,114		
	N de casos válidos	178				
>40cc	Chi-cuadrado de Pearson	,000(c)	1	,984	1,000	,568
	Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
	Razón de verosimilitudes	,000	1	,984		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,000	1	,984		
	N de casos válidos	170				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,84.

c. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,95.

Tabla 56b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según fármaco y tamaño prostático

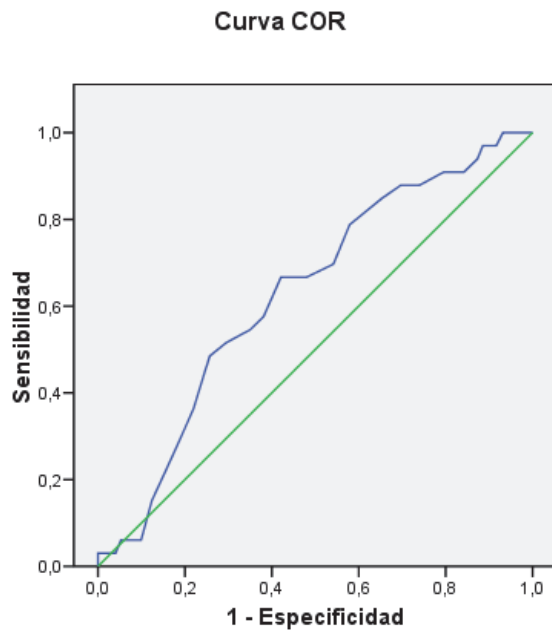
5.2.6. COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN EDAD

En el análisis realizado sobre la aparición de complicaciones infecciosas según las variables cuantitativas (apartado 5.2.3.), la edad apareció como posible factor asociado a la aparición de bacteriuria, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en la pruebas de U de Mann-Whitney y T de Student. Dada la relación encontrada entre la edad con respecto a la aparición de bacteriuria se determinó el punto de corte para esta variable.

Se construyeron curvas COR (Característica Operativa del Receptor), para determinar el punto de corte, y establecer grupos de comparación. (Tabla 57)

BACTERIURIA SEGÚN EDAD

Bacteriuria	N válido (según lista)
Positivo(a)	33
Negativo	323
Perdido	10



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva Variables resultado de contraste: Edad

Área	Error típ.(a)	Sig. asintótica(b)	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite superior	Límite inferior
,629	,047	,014	,537	,722

La variable (o variables) de resultado de contraste: Edad tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados .

a Bajo el supuesto no paramétrico

b Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 57 – Curva COR para la aparición de bacteriuria según la edad

Según la curva COR, existía un cambio de tendencia en la aparición de bacteriuria con el valor de edad de 64.5 años. Se definió como punto de corte una edad de 65 años. De esta forma se establecieron dos grupos:

- ≤ 65 años
- > 65 años

Realizamos tablas de contingencia para mostrar las frecuencias de aparición de complicaciones infecciosas según el grupo de edad, y se realiza la prueba de chi-cuadrado para valorar su nivel de significación estadística.

5.2.6.1 BACTERIURIA SEGÚN EDAD

En los pacientes de hasta 65 años apareció bacteriuria en un 6.1% de los casos (11/179). En los pacientes mayores de 65 años la bacteriuria apareció hasta en un 12.4% de los casos (22/177), con una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.041). (Tablas 58a y 58b; Fig.14)

Tabla de contingencia de bacteriuria y edad

		Bacteriuria		Total
		NO	SI	
edad	≤65 años	168	11	179
	>65 años	155	22	177
Total		323	33	356

Tabla 58 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según edad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,179(b)	1	,041		
Corrección por continuidad(a)	3,465	1	,063		
Razón de verosimilitudes	4,250	1	,039		
Estadístico exacto de Fisher				,045	,031
Asociación lineal por lineal	4,167	1	,041		
N de casos válidos	356				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,41.

Tabla 58 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según edad

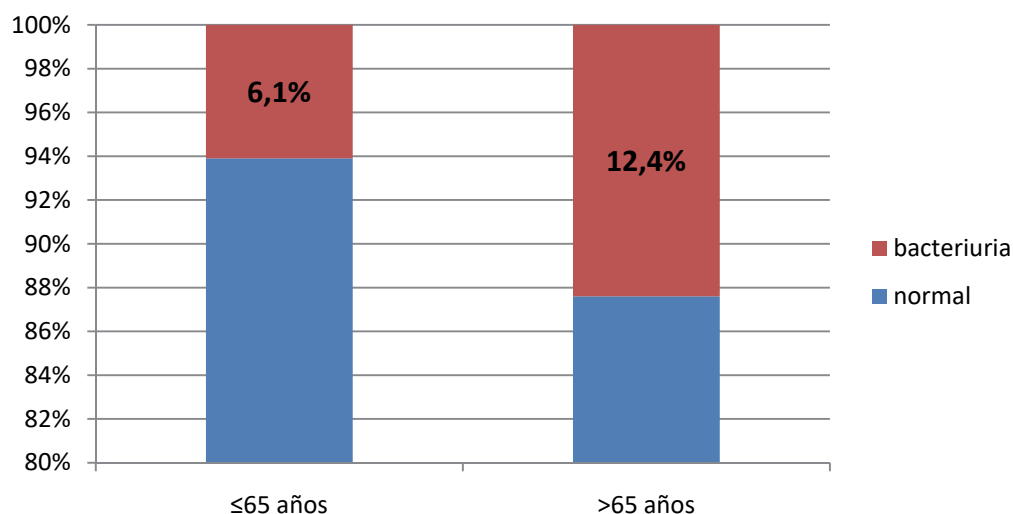


Fig. 14 –Bacteriuria según edad

5.2.6.2 SEPSIS SEGÚN EDAD

En los pacientes de hasta 65 años apareció sepsis en un 2.7% de los casos.

En los pacientes mayores de 65 años la sepsis apareció en un 4.8% de los casos. A pesar de las diferencias, no existió una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.294$). (Tablas 59a y 59b; Fig.15)

Tabla de contingencia de sepsis y edad

		Sepsis		Total
		NO	SI	
edad	≤65 años	176	5	181
	>65 años	176	9	185
Total		352	14	366

Tabla 59 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según edad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,099(b)	1	,294		
Corrección por continuidad(a)	,602	1	,438		
Razón de verosimilitudes	1,115	1	,291		
Estadístico exacto de Fisher				,415	,220
Asociación lineal por lineal	1,096	1	,295		
N de casos válidos	366				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,92.

Tabla 59 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según edad

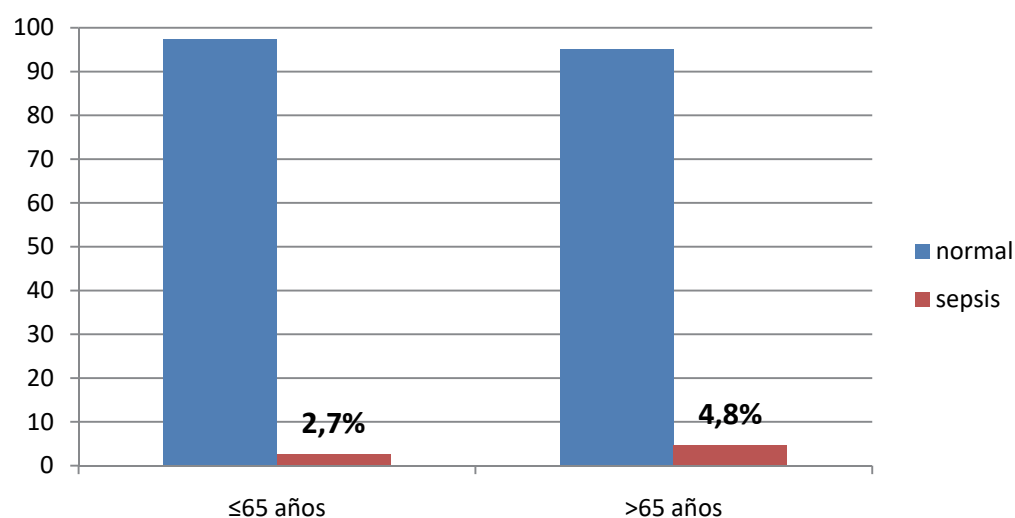


Fig. 15 - Sepsis según edad

5.2.6.3 INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A FIEBRE (IUAF) SEGÚN EDAD

En los pacientes de hasta 65 años apareció IUAF en un 3.8% de los casos.

En los pacientes mayores de 65 años la IUAF apareció hasta en un 7.5% de los casos, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.128). (Tablas 60a y 60b; Fig.16)

Tabla de contingencia de IUAF y edad

		IUAF		Total
		NO	SI	
edad	≤65 años	174	7	181
	>65 años	171	14	185
Total		345	21	366

Tabla 60 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según edad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,316(b)	1	,128		
Corrección por continuidad(a)	1,682	1	,195		
Razón de verosimilitudes	2,361	1	,124		
Estadístico exacto de Fisher				,177	,097
Asociación lineal por lineal	2,310	1	,129		
N de casos válidos	366				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,39.

Tabla 60 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según edad

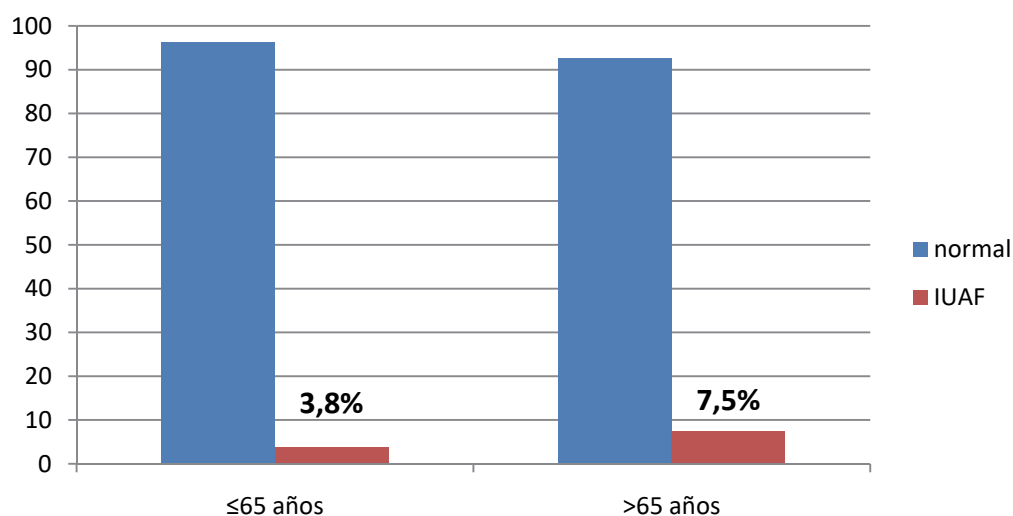


Fig. 16 - IUAF según edad

5.2.6.4. EVENTO INFECCIOSO SEGÚN EDAD

En los pacientes de hasta 65 años apareció un evento infeccioso en un 9.9% de los casos.

En los pacientes mayores de 65 años los eventos infecciosos aparecieron hasta en un 16.2% de los casos, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.076). (Tablas 61a y 61b; Fig.17)

Tabla de contingencia de Evento Infeccioso y edad

		Evento Infeccioso		Total
		NO	SI	
edad	≤65 años	163	18	181
	>65 años	155	30	185
Total		318	48	366

Tabla 61 a – Tabla de frecuencias de aparición de Evento Infeccioso según edad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,158(b)	1	,076		
Corrección por continuidad(a)	2,632	1	,105		
Razón de verosimilitudes	3,190	1	,074		
Estadístico exacto de Fisher				,089	,052
Asociación lineal por lineal	3,149	1	,076		
N de casos válidos	366				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,74.

Tabla 61 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según edad

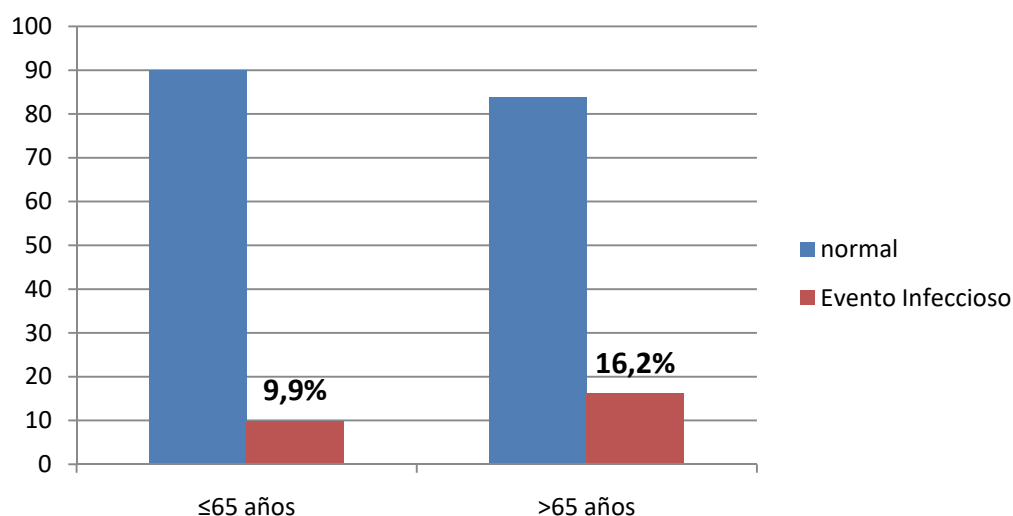


Fig. 17 –Evento Infeccioso según edad

5.2.6.5. COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN EDAD Y FÁRMACO

Dado que la edad aparece como un posible factor determinante para la aparición de bacteriuria, se realizó de nuevo un análisis sobre la incidencia de las diferentes complicaciones infecciosas, según el fármaco utilizado (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), en cada uno de los grupos determinados por la edad (≤ 65 años vs > 65 años). Se realizó la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística.

En ninguno de los análisis realizados apareció una diferencia estadísticamente significativa. (Tablas 62-65)

Tabla de contingencia de bacteriuria para fármaco y edad

edad			Bacteriuria		Total
			NO	SI	
≤ 65	F	CIPRO	83	4	87
		FOSFO	85	7	92
	Total		168	11	179
> 65	F	CIPRO	73	9	82
		FOSFO	82	13	95
	Total		155	22	177

Tabla 62 a – Tabla de frecuencias de aparición de bacteriuria según fármaco y edad

Pruebas de chi-cuadrado

edad		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
≤ 65	Chi-cuadrado de Pearson	,703(b)	1	,402		
	Corrección por continuidad(a)	,278	1	,598		
	Razón de verosimilitudes	,713	1	,399		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,699	1	,403		
	N de casos válidos	179				
> 65	Chi-cuadrado de Pearson	,297(c)	1	,586		
	Corrección por continuidad(a)	,100	1	,752		
	Razón de verosimilitudes	,299	1	,585		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,295	1	,587		
	N de casos válidos	177				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,35.

c 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,19.

Tabla 62 b – Prueba de chi-cuadrado para bacteriuria según fármaco y edad

Tabla de contingencia de sepsis para fármaco y edad

edad			Sepsis		Total
			NO	SI	
≤65	F	CIPRO	85	3	88
		FOSFO	91	2	93
	Total		176	5	181
>65	F	CIPRO	83	4	87
		FOSFO	93	5	98
	Total		176	9	185

Tabla 63 a – Tabla de frecuencias de aparición de sepsis según fármaco y edad

Pruebas de chi-cuadrado						
Edad		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
≤65	Chi-cuadrado de Pearson	,267(b)	1	,606	,676	,474
	Corrección por continuidad(a)	,004	1	,950		
	Razón de verosimilitudes	,268	1	,605		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,265	1	,607		
	N de casos válidos	181				
>65	Chi-cuadrado de Pearson	,025(c)	1	,874	1,000	,574
	Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
	Razón de verosimilitudes	,025	1	,873		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,025	1	,874		
	N de casos válidos	185				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,43.

c 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,23.

Tabla 63 b – Prueba de chi-cuadrado para sepsis según fármaco y edad

Tabla de contingencia de IUAF para fármaco y edad					
Edad			IUAF		Total
			NO	SI	
≤65	F	CIPRO	85	3	88
		FOSFO	89	4	93
	Total		174	7	181
>65	F	CIPRO	82	5	87
		FOSFO	89	9	98
	Total		171	14	185

Tabla 64 a – Tabla de frecuencias de aparición de IUAF según fármaco y edad

Pruebas de chi-cuadrado

edad		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
≤65	Chi-cuadrado de Pearson	,097(b)	1	,756	1,000	,531
	Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
	Razón de verosimilitudes	,097	1	,755		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,096	1	,756		
	N de casos válidos	181				
>65	Chi-cuadrado de Pearson	,778(c)	1	,378	,418	,275
	Corrección por continuidad(a)	,364	1	,546		
	Razón de verosimilitudes	,791	1	,374		
	Estadístico exacto de Fisher					
	Asociación lineal por lineal	,774	1	,379		
	N de casos válidos	185				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,40.

c. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,58.

Tabla 64 b – Prueba de chi-cuadrado para IUAF según fármaco y edad

Tabla de contingencia de evento infeccioso para fármaco y edad

edad			Evento Infeccioso		Total
			NO	SI	
≤65	F	CIPRO	81	7	88
		FOSFO	82	11	93
	Total		163	18	181
>65	F	CIPRO	74	13	87
		FOSFO	81	17	98
	Total		155	30	185

Tabla 65 a – Tabla de frecuencias de aparición de Evento Infeccioso según fármaco y edad

Pruebas de chi-cuadrado					
edad		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral) Sig. exacta (unilateral)
≤65	Chi-cuadrado de Pearson	,757(b)	1	,384	,461 ,268
	Corrección por continuidad(a)	,387	1	,534	
	Razón de verosimilitudes	,764	1	,382	
	Estadístico exacto de Fisher				
	Asociación lineal por lineal	,753	1	,385	
	N de casos válidos	181			
>65	Chi-cuadrado de Pearson	,196(c)	1	,658	,694 ,405
	Corrección por continuidad(a)	,059	1	,808	
	Razón de verosimilitudes	,197	1	,657	
	Estadístico exacto de Fisher				
	Asociación lineal por lineal	,195	1	,659	
	N de casos válidos	185			

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8,75.

c. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,11.

Tabla 65 b – Prueba de chi-cuadrado para evento infeccioso según fármaco y edad

5.2.7. COMPARACIÓN ENTRE TAMAÑO PROSTÁTICO Y EDAD

Dado que el tamaño prostático y la edad aparecen como posibles factores asociados a la aparición de bacteriuria, se realizó de nuevo un análisis de frecuencias, comparando la distribución de la edad en los diferentes grupos de tamaño prostático. De esta forma se pretende determinar si existe un sesgo de confusión por la posible relación entre el tamaño prostático y la edad. Se realizó la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística.

Encontramos que en el grupo de pacientes con próstata ≤ 40 cc, un 52.3% tenían una edad ≤ 65 años, y el 47.7% restante correspondía a mayores de 65 años.

En el grupo de pacientes con próstata mayor de 40 cc, un 46.4% tenían una edad ≤ 65 años, y el 53.6% restante correspondía a mayores de 65 años.

En el análisis realizado no apareció una diferencia estadísticamente significativa, por lo que consideramos que la edad y el volumen prostático son factores independientes. (Tablas 66a y 66b, Fig.18)

Tabla de contingencia de tamaño y edad

		edad		Total
		≤65 años	>65 años	
tamaño	≤40cc	93	85	178
	>40cc	79	91	170
Total		172	176	348

Tabla 66 a – Tabla de frecuencias de tamaño prostático y edad

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,161(b)	1	,281		
Corrección por continuidad(a)	,941	1	,332		
Razón de verosimilitudes	1,161	1	,281		
Estadístico exacto de Fisher				,286	,166
Asociación lineal por lineal	1,157	1	,282		
N de casos válidos	348				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 84,02.

Tabla 66 b – Prueba de chi-cuadrado para tamaño prostático y edad

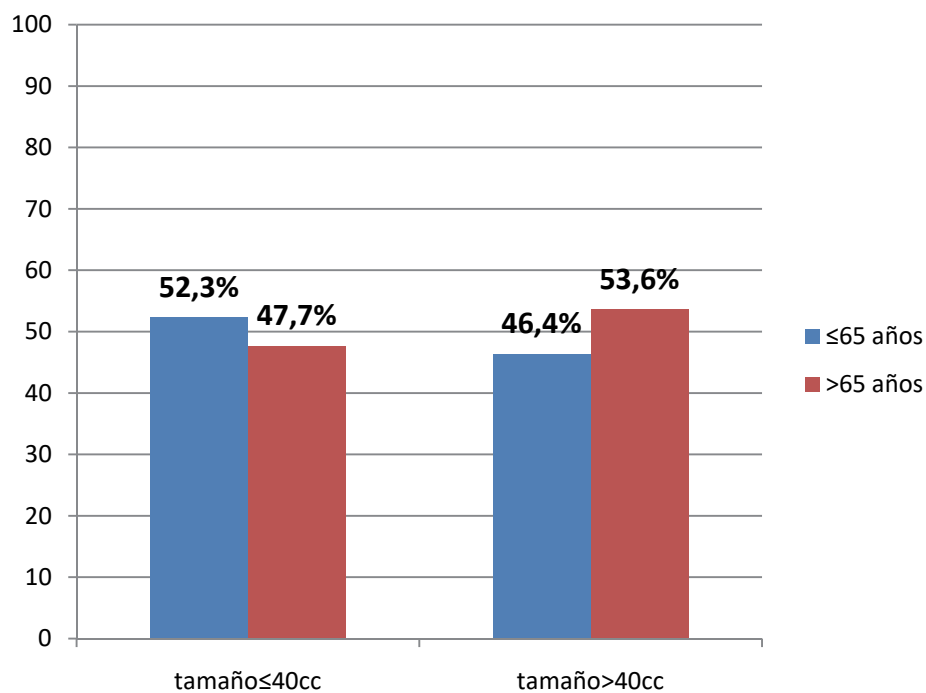


Fig. 18 –Tamaño prostático y edad

5.2.8. COMPLICACIONES INFECCIOSAS: FACTORES

En el análisis de los factores que podrían estar relacionados con la aparición de las diferentes complicaciones infecciosas, veíamos en los apartados previos, que el tamaño prostático y la edad eran dos variables que podrían influir sobre la incidencia de bacteriuria y la existencia de un evento infeccioso. Una vez analizadas las variables por separado, realizamos un estudio multivariante mediante un análisis de Regresión Logística, para valorar si estas variables pueden considerarse un verdadero factor de riesgo.

Realizamos un análisis de Regresión Logística según el método “por pasos hacia atrás – Condicional”. En este análisis consideramos las siguientes variables:

- Fármaco
- PSA
- Volumen Prostático
- Edad
- Índice de masa corporal (IMC)
- Resultado de Anatomía Patológica (AP)
- Antecedentes de biopsia prostática previa
- Antecedentes de ITU previa
- Antecedentes de enfermedad urológica previa
- Antecedentes de Diabetes Mellitus

5.2.8.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE BACTERIURIA

Se realizó un análisis de Regresión Logística para el estudio de los factores que influyen en la aparición de bacteriuria. Se consideró un nivel de significación estadística para $p < 0.05$. (Tabla 67)

En este análisis se encontró que el volumen prostático y la edad eran factores de riesgo independientes para la aparición de bacteriuria (p : 0.03, p : 0.033, respectivamente). Según el coeficiente de riesgo hallado, por cada aumento de 1 cc del tamaño prostático aumentaba un 1.4% el riesgo de aparición de bacteriuria. Del mismo modo, por cada aumento de 1 año de edad del paciente, aumentaba un 6% el riesgo de bacteriuria.

Variables en la ecuación								I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1	F	,490	,424	1,337	1	,248	1,632	,711	3,743
	PSA	-,014	,028	,239	1	,625	,986	,934	1,042
	VolP	,010	,007	1,809	1	,179	1,010	,995	1,025
	Edad	,069	,031	4,878	1	,027	1,072	1,008	1,139
	imc	,058	,059	,953	1	,329	1,060	,943	1,190
	AP	-,496	,496	1,002	1	,317	,609	,230	1,609
	Biop_previas	,307	,462	,443	1	,506	1,360	,550	3,361
	ituprev	,522	,703	,552	1	,457	1,686	,425	6,690
	enfurol	,201	,416	,232	1	,630	1,222	,541	2,764
	diabetes	,396	,474	,699	1	,403	1,486	,587	3,764
Paso 2	Constante	-9,814	2,814	12,166	1	,000	,000		
	F	,486	,423	1,319	1	,251	1,626	,709	3,726
	PSA	-,014	,028	,249	1	,618	,986	,934	1,041
	VolP	,011	,007	2,079	1	,149	1,011	,996	1,025
	Edad	,071	,031	5,252	1	,022	1,074	1,010	1,141
	imc	,060	,059	1,014	1	,314	1,061	,945	1,192
	AP	-,497	,495	1,011	1	,315	,608	,231	1,603
	Biop_previas	,310	,462	,450	1	,502	1,363	,551	3,370
	ituprev	,557	,699	,636	1	,425	1,746	,444	6,865
	diabetes	,383	,474	,653	1	,419	1,466	,579	3,712
Paso 3	Constante	-9,937	2,811	12,499	1	,000	,000		
	F	,498	,423	1,385	1	,239	1,645	,718	3,767
	VolP	,010	,007	2,035	1	,154	1,011	,996	1,025
	Edad	,068	,030	5,080	1	,024	1,070	1,009	1,135
	imc	,063	,059	1,141	1	,286	1,065	,949	1,195
	AP	-,532	,493	1,164	1	,281	,587	,223	1,544
	Biop_previas	,298	,462	,417	1	,519	1,347	,545	3,329
	ituprev	,557	,699	,635	1	,426	1,745	,443	6,867
	diabetes	,390	,474	,678	1	,410	1,477	,584	3,739
	Constante	-9,913	2,791	12,620	1	,000	,000		
Paso 4	F	,518	,421	1,511	1	,219	1,678	,735	3,832
	VolP	,010	,007	1,926	1	,165	1,010	,996	1,025
	Edad	,069	,030	5,389	1	,020	1,072	1,011	1,136
	imc	,063	,059	1,158	1	,282	1,065	,949	1,196
	AP	-,615	,476	1,668	1	,197	,541	,213	1,375
	ituprev	,608	,690	,777	1	,378	1,838	,475	7,106
	diabetes	,380	,473	,646	1	,422	1,462	,579	3,695
	Constante	-9,958	2,798	12,669	1	,000	,000		
Paso 5	F	,502	,420	1,433	1	,231	1,653	,726	3,761
	VolP	,010	,007	1,768	1	,184	1,010	,995	1,024
	Edad	,072	,029	5,900	1	,015	1,074	1,014	1,138
	imc	,072	,057	1,563	1	,211	1,075	,960	1,203
	AP	-,580	,473	1,501	1	,220	,560	,221	1,416
	ituprev	,633	,690	,842	1	,359	1,883	,487	7,281
	Constante	-10,228	2,757	13,767	1	,000	,000		
Paso 6	F	,525	,418	1,580	1	,209	1,691	,745	3,837
	VolP	,009	,007	1,608	1	,205	1,009	,995	1,024
	Edad	,070	,029	5,624	1	,018	1,072	1,012	1,136
	imc	,077	,057	1,815	1	,178	1,080	,965	1,209
	AP	-,564	,471	1,433	1	,231	,569	,226	1,433
	Constante	-10,230	2,786	13,478	1	,000	,000		
Paso 7	F	,544	,417	1,704	1	,192	1,723	,761	3,898
	VolP	,013	,007	3,792	1	,052	1,013	1,000	1,026
	Edad	,061	,028	4,814	1	,028	1,063	1,007	1,122
	imc	,065	,055	1,386	1	,239	1,067	,958	1,190
	Constante	-9,718	2,706	12,901	1	,000	,000		
Paso 8	F	,511	,415	1,519	1	,218	1,667	,740	3,758
	VolP	,013	,006	4,289	1	,038	1,013	1,001	1,026
	Edad	,059	,027	4,681	1	,031	1,061	1,006	1,120
	Constante	-7,731	2,044	14,301	1	,000	,000		
Paso 9	VolP	,014	,006	4,701	1	,030	1,014	1,001	1,027
	Edad	,058	,027	4,541	1	,033	1,060	1,005	1,119
	Constante	-6,889	1,911	12,994	1	,000	,001		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: F, PSA, VolP, Edad, imc, AP, Biop_previas, ituprev, enfurol, diabetes.

Tabla 67 – Análisis de Regresión Logística para la aparición de bacteriuria

5.2.8.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE UN EVENTO INFECCIOSO

Se realizó un análisis de Regresión Logística para el estudio de los factores que influyen en la aparición de cualquier evento infeccioso (bacteriuria y/o sepsis y/o IUAF). Se consideró un nivel de significación estadística para $p < 0.05$. (Tabla 68)

En este análisis se encontró que el volumen prostático era un factor de riesgo independiente para la aparición de un evento infeccioso ($p: 0.008$).

Según el coeficiente de riesgo hallado, por cada aumento de 1 cc del tamaño prostático aumentaba un 1.5% el riesgo de aparición de cualquier evento infeccioso.

Variables en la ecuación									
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	F	,412	,359	1,319	1	,251	1,510	,747	3,049
	PSA	-,017	,027	,404	1	,525	,983	,931	1,037
	VolP	,012	,007	3,349	1	,067	1,012	,999	1,025
	Edad	,041	,026	2,478	1	,115	1,042	,990	1,096
	imc	,060	,050	1,426	1	,232	1,062	,962	1,173
	AP	-,236	,417	,320	1	,572	,790	,349	1,788
	Biop_previas	,418	,398	1,101	1	,294	1,518	,696	3,313
	ituprev	,571	,560	1,039	1	,308	1,770	,591	5,304
	enfuroi	,237	,357	,440	1	,507	1,267	,629	2,552
	diabetes	,414	,413	1,006	1	,316	1,514	,673	3,402
	Constante	-7,721	2,351	10,790	1	,001	,000		
Paso 2	F	,411	,358	1,315	1	,251	1,508	,747	3,044
	PSA	-,019	,028	,475	1	,491	,981	,929	1,036
	VolP	,013	,006	4,903	1	,027	1,013	1,002	1,026
	Edad	,038	,025	2,251	1	,134	1,039	,988	1,092
	imc	,056	,050	1,263	1	,261	1,057	,959	1,165
	Biop_previas	,479	,384	1,557	1	,212	1,614	,761	3,425
	ituprev	,553	,558	,980	1	,322	1,738	,582	5,190
	enfuroi	,239	,357	,448	1	,503	1,270	,631	2,558
	diabetes	,393	,411	,910	1	,340	1,481	,661	3,317
	Constante	-7,558	2,322	10,593	1	,001	,001		
	F	,410	,358	1,311	1	,252	1,506	,747	3,038
Paso 3	PSA	-,019	,027	,486	1	,486	,981	,930	1,035
	VolP	,014	,006	5,502	1	,019	1,014	1,002	1,026
	Edad	,040	,025	2,602	1	,107	1,041	,991	1,094
	imc	,057	,050	1,340	1	,247	1,059	,961	1,167
	Biop_previas	,489	,383	1,629	1	,202	1,631	,770	3,455
	ituprev	,567	,558	1,031	1	,310	1,762	,590	5,262
	diabetes	,384	,412	,871	1	,351	1,469	,655	3,293
	Constante	-7,703	2,319	11,030	1	,001	,000		
	F	,424	,357	1,409	1	,235	1,528	,759	3,078
	VolP	,014	,006	5,503	1	,019	1,014	1,002	1,026
	Edad	,037	,024	2,286	1	,131	1,037	,989	1,087
Paso 4	imc	,060	,049	1,491	1	,222	1,062	,964	1,170
	Biop_previas	,482	,383	1,582	1	,208	1,619	,764	3,430
	ituprev	,573	,558	1,056	1	,304	1,773	,595	5,288
	diabetes	,386	,412	,881	1	,348	1,472	,657	3,299
	Constante	-7,716	2,294	11,309	1	,001	,000		
	F	,417	,356	1,368	1	,242	1,517	,755	3,048
	VolP	,013	,006	5,106	1	,024	1,013	1,002	1,025
	Edad	,040	,024	2,811	1	,094	1,041	,993	1,090
	imc	,070	,048	2,121	1	,145	1,072	,976	1,178
	Biop_previas	,460	,381	1,460	1	,227	1,585	,751	3,344
	ituprev	,590	,556	1,126	1	,289	1,804	,607	5,365
Paso 5	Constante	-8,070	2,254	12,813	1	,000	,000		
	F	,437	,355	1,522	1	,217	1,549	,773	3,103
	VolP	,013	,006	4,828	1	,028	1,013	1,001	1,025
	Edad	,038	,024	2,608	1	,106	1,039	,992	1,089
	imc	,074	,048	2,381	1	,123	1,077	,980	1,183
	Biop_previas	,492	,378	1,693	1	,193	1,635	,779	3,430
	Constante	-8,047	2,270	12,560	1	,000	,000		
	VolP	,013	,006	5,259	1	,022	1,013	1,002	1,025
	Edad	,038	,024	2,561	1	,110	1,039	,991	1,088
	imc	,070	,047	2,161	1	,142	1,072	,977	1,176
	Biop_previas	,532	,375	2,013	1	,156	1,703	,816	3,554
Paso 6	Constante	-7,253	2,170	11,173	1	,001	,001		
	VolP	,014	,006	5,887	1	,015	1,014	1,003	1,026
	Edad	,039	,024	2,685	1	,101	1,039	,992	1,089
	imc	,066	,047	1,944	1	,163	1,068	,974	1,171
	Constante	-7,075	2,163	10,705	1	,001	,001		
	VolP	,015	,006	6,759	1	,009	1,015	1,004	1,026
	Edad	,037	,023	2,507	1	,113	1,038	,991	1,086
	Constante	-5,134	1,597	10,333	1	,001	,001		
	VolP	,015	,006	7,145	1	,008	1,015	1,004	1,027
	Constante	-2,709	,345	61,721	1	,000	,067		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: F, PSA, VolP, Edad, imc, AP, Biop_previas, ituprev, enfuroi, diabetes.

Tabla 68 – Análisis de Regresión Logística para la aparición de un evento infeccioso

5.3 COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS

5.3.1. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se expone el registro de aparición, en la población de estudio, de las complicaciones NO infecciosas: hematuria, hemospermia, rectorragia, dificultad miccional y retención aguda de orina (RAO).

Se evaluó la presencia de estas complicaciones en la primera visita tras la biopsia y en la visita final (al mes de la biopsia). La existencia en cualquiera de estas visitas se consideró como positiva.

Destacar, que ninguna de las complicaciones No infecciosas, requirió ingreso hospitalario, y tan solo en un caso de hematuria el paciente precisó asistencia en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital, con sondaje y lavado vesical.

Durante el estudio se registraron las siguientes complicaciones No infecciosas:

- Se encontraron 169 casos de hematuria, lo que supone un 46.3% de los casos. (Tabla 69)
- Se encontraron 64 casos de hemospermia, lo que supone un 17.5% de los casos. (Tabla 70)
- Se encontraron 23 casos de rectorragia lo que supone un 6.3% de los casos. (Tabla 71)
- Se encontraron 52 casos de dificultad miccional, lo que supone un 14.2% de los casos. (Tabla 72)
- Se encontraron 11 casos de retención aguda de orina (RAO), lo que supone un 3% de los casos. (Tabla 73)

Hematuria		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	196	53,7
	SI	169	46,3
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 69 – Tabla de frecuencias de aparición de hematuria

Hemospermia		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	301	82,5
	SI	64	17,5
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 70 – Tabla de frecuencias de aparición de hemospermia

Rectorragia		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	342	93,7
	SI	23	6,3
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 71 – Tabla de frecuencias de aparición de rectorragia

Dificultad Miccional		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	313	85,8
	SI	52	14,2
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 72 – Tabla de frecuencias de aparición de dificultad miccional

RAO		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	354	97,0
	SI	11	3,0
	Total	365	100,0
Perdidos	Sistema	1	
Total		366	

Tabla 73 – Tabla de frecuencias de aparición de RAO

Para una mejor visualización de estos resultados se muestran los gráficos de frecuencias de las complicaciones no infecciosas observadas en el estudio. (Fig. 19)

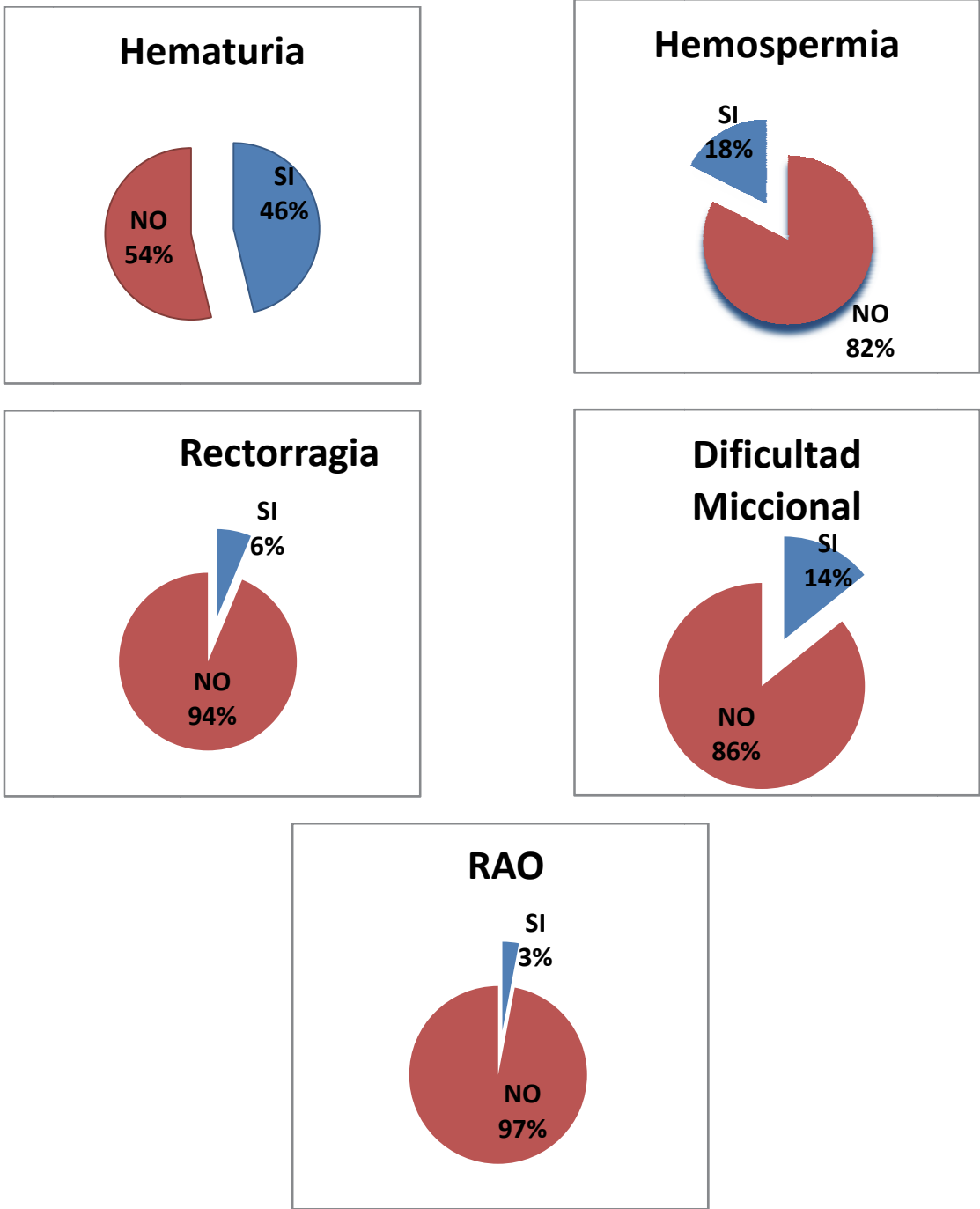


Fig. 19 – Frecuencias observadas de las complicaciones no infecciosas

5.3.2. ANÁLISIS DE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS SEGÚN VARIABLES CUANTITATIVAS

Para establecer si podían existir factores –determinados por variables cuantitativas– que influyeran en la aparición de complicaciones NO infecciosas, se realizó un estudio de comparación de medias mediante la prueba de T-Student. (Tablas 74-78)

Las variables continuas valoradas fueron:

- PSA
- Volumen prostático (VolP)
- Edad
- Índice de masa corporal (IMC)

5.3.2.1. ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE HEMATURIA

En este análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de PSA y edad. De esta forma, los pacientes que presentaron hematuria tenían una media menor de PSA (8.40 ng/ml) frente a los pacientes sin episodios de hematuria, que tenían una media de PSA de 10.45 ng/mL (p: 0.042).

También se encontró que los pacientes que presentaron hematuria tenían una edad media menor (64.12 años) que los pacientes sin hematuria, que tenían una edad media de 66 años (p: 0.006).

Estadísticos de grupo					
Hematuria		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	190	10,4594	10,98674	,79706
	SI	166	8,4043	7,90925	,61388
VolP	NO	184	46,3184	27,22705	2,00721
	SI	163	45,5947	21,76362	1,70466
Edad	NO	196	66,36	8,124	,580
	SI	169	64,12	7,330	,564
IMC	NO	188	27,7045	3,61302	,26351
	SI	165	28,1401	3,67310	,28595

Tabla 74a – Tabla de medias de variables cuantitativas para hematuria.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	4,716	,031	1,999	354	,046	2,05514	1,02788	,03363	4,07665
	No se han asumido varianzas iguales			2,043	341,916	,042	2,05514	1,00606	,07630	4,03399
VolP	Se han asumido varianzas iguales	1,616	,205	,271	345	,786	,72376	2,66884	-4,52548	5,97300
	No se han asumido varianzas iguales			,275	341,499	,784	,72376	2,63339	-4,45594	5,90346
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1,645	,200	2,739	363	,006	2,233	,815	,630	3,836
	No se han asumido varianzas iguales			2,760	362,240	,006	2,233	,809	,642	3,824
imc	Se han asumido varianzas iguales	,021	,885	-1,121	351	,263	-,43555	,38843	-1,19949	,32839
	No se han asumido varianzas iguales			-1,120	343,536	,263	-,43555	,38885	-1,20037	,32927

Tabla 74b – Prueba T Student de aparición de hematuria.

5.3.2.2. ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE HEMATOSPERMIA

En este análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de volumen prostático y edad. De esta forma, los pacientes que presentaron hematospermia o hemospermia tenían una media menor de volumen prostático (38.19 cc) frente a los pacientes sin episodios de hemospermia, que tenían un volumen prostático medio de 47.67 cc (p: 0.006).

También se encontró que los pacientes que presentaron hemospermia tenían una edad media menor (60 años) que los pacientes sin hemospermia, que tenían una edad media de 66 años (p< 0.001).

Estadísticos de grupo

Hemospermia		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	292	9,8839	10,52733	,61607
	SI	64	7,7545	4,02745	,50343
VolP	NO	285	47,6709	26,01347	1,54090
	SI	62	38,1985	16,03566	2,03653
Edad	NO	301	66,41	7,544	,435
	SI	64	60,22	7,183	,898
IMC	NO	291	28,0636	3,64691	,21379
	SI	62	27,1783	3,56056	,45219

Tabla 75a – Tabla de medias de variables cuantitativas para hemospermia.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	3,462	,064	1,591	354	,112	2,12941	1,33807	-,50217	4,76098
	No se han asumido varianzas iguales			2,676	264,536	,008	2,12941	,79560	,56289	3,69592
VolP	Se han asumido varianzas iguales	8,398	,004	2,754	345	,006	9,47236	3,43979	2,70677	16,23795
	No se han asumido varianzas iguales			3,709	140,917	,000	9,47236	2,55379	4,42367	14,52106
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,152	,697	6,010	363	,000	6,190	1,030	4,164	8,215
	No se han asumido varianzas iguales			6,204	94,918	,000	6,190	,998	4,209	8,171
imc	Se han asumido varianzas iguales	,118	,732	1,742	351	,082	,88522	,50804	-,11397	1,88440
	No se han asumido varianzas iguales			1,770	90,367	,080	,88522	,50018	-,10843	1,87886

Tabla 75b – Prueba T Student de aparición de hemospermia.

5.3.2.3. ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE RECTORRAGIA

En este análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas: PSA, volumen prostático, edad e IMC, y la aparición de sangrado rectal o rectorragia.

Estadísticos de grupo

Rectorragia		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	333	9,6469	10,00109	,54806
	SI	23	7,3900	2,96204	,61763
VolP	NO	324	46,0777	24,91091	1,38394
	SI	23	44,5804	23,30697	4,85984
Edad	NO	342	65,44	7,876	,426
	SI	23	63,57	7,134	1,488
IMC	NO	330	27,9250	3,65622	,20127
	SI	23	27,6656	3,50891	,73166

Tabla 76a – Tabla de medias de variables cuantitativas para rectorragia.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	1,454	,229	1,078	354	,282	2,25694	2,09417	-1,86165	6,37552
	No se han asumido varianzas iguales			2,733	67,512	,008	2,25694	,82573	,60900	3,90487
VolP	Se han asumido varianzas iguales	,175	,676	,280	345	,780	1,49725	5,35409	-9,03351	12,02801
	No se han asumido varianzas iguales			,296	25,701	,769	1,49725	5,05305	-8,89532	11,88982
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,813	,368	1,112	363	,267	1,876	1,687	-1,442	5,194
	No se han asumido varianzas iguales			1,213	25,743	,236	1,876	1,547	-1,306	5,058
imc	Se han asumido varianzas iguales	,268	,605	,330	351	,742	,25938	,78654	-1,28755	1,80631
	No se han asumido varianzas iguales			,342	25,446	,735	,25938	,75884	-1,30208	1,82085

Tabla 76b – Prueba T Student de aparición de rectorragia.

5.3.2.4. ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE DIFICULTAD MICCIONAL

En este análisis NO se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas. No obstante, se apreció una tendencia en la variable del volumen prostático, de forma que los pacientes que presentaron dificultad miccional tendían a tener un volumen prostático mayor. Así, los pacientes que presentaron dificultad miccional tenían una media de volumen prostático de 52.32 cc frente al volumen prostático medio de 44.93 cc de los pacientes sin episodios de dificultad miccional, si bien no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.053$).

Estadísticos de grupo

Dificultad Miccional		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	305	9,6928	10,32965	,59147
	SI	51	8,3547	4,45944	,62445
VolP	NO	298	44,9356	24,81473	1,43748
	SI	49	52,3204	23,83049	3,40436
Edad	NO	313	65,35	7,929	,448
	SI	52	65,19	7,322	1,015
IMC	NO	304	27,9149	3,69860	,21213
	SI	49	27,8661	3,30830	,47261

Tabla 77a – Tabla de medias de variables cuantitativas para Dificultad Miccional.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	1,892	,170	,910	354	,363	1,33811	1,47017	-1,55325	4,22948
	No se han asumido varianzas iguales			1,556	158,925	,122	1,33811	,86010	-,36059	3,03682
VolP	Se han asumido varianzas iguales	,055	,814	-1,941	345	,053	-7,38477	3,80458	-14,86785	,09831
	No se han asumido varianzas iguales			-1,998	66,301	,050	-7,38477	3,69540	-14,76225	-,00729
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,087	,769	,130	363	,897	,153	1,175	-2,158	2,463
	No se han asumido varianzas iguales			,138	72,357	,891	,153	1,110	-2,060	2,365
imc	Se han asumido varianzas iguales	1,557	,213	,087	351	,931	,04876	,56153	-1,05562	1,15314
	No se han asumido varianzas iguales			,094	68,846	,925	,04876	,51804	-,98473	1,08226

Tabla 77b – Prueba T Student de aparición de Dificultad Miccional.

5.3.2.5. ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE RETENCIÓN AGUDA DE ORINA (RAO)

En este análisis, de forma similar al encontrado en el estudio de aparición de Dificultad Miccional, NO se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas. De igual forma, también se apreció que los pacientes que presentaron RAO tendían a tener un volumen prostático mayor. Así, los pacientes con episodios de RAO tenían una media mayor de volumen prostático (59.88 cc) frente a los pacientes sin episodios de RAO, que tenían un volumen prostático medio de 45.52 cc, si bien no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.058).

Estadísticos de grupo					
RAO		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	NO	345	9,5838	9,84610	,53010
	SI	11	6,9082	2,90293	,87527
VolP	NO	336	45,5232	24,81434	1,35373
	SI	11	59,8845	19,90985	6,00305
Edad	NO	354	65,29	7,870	,418
	SI	11	66,27	6,872	2,072
IMC	NO	342	27,8912	3,65648	,19772
	SI	11	28,4344	3,28816	,99142

Tabla 78a – Tabla de medias de variables cuantitativas para RAO.

Prueba de muestras independientes									
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia Inferior Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	,879	,349	,899	354	,369	2,67562	2,97652	-3,17827 8,52950
	No se han asumido varianzas iguales			2,615	18,609	,017	2,67562	1,02328	,53082 4,82041
VolP	Se han asumido varianzas iguales	,030	,863	-1,899	345	,058	-14,36136	7,56393	-29,23859 ,51587
	No se han asumido varianzas iguales			-2,334	11,042	,040	-14,36136	6,15379	-27,89947 -,82325
Edad	Se han asumido varianzas iguales	,230	,632	-,408	363	,684	-,979	2,402	-5,702 3,744
	No se han asumido varianzas iguales			-,463	10,831	,652	-,979	2,114	-5,640 3,682
imc	Se han asumido varianzas iguales	1,148	,285	-,486	351	,627	-,54328	1,11700	-2,74014 1,65358
	No se han asumido varianzas iguales			-,537	10,811	,602	-,54328	1,01094	-2,77311 1,68654

Tabla 78b – Prueba T Student de aparición de RAO.

5.3.3. ANÁLISIS DE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS SEGÚN VARIABLES CUALITATIVAS

Se realizaron tablas de contingencia para evaluar las frecuencias de aparición de complicaciones NO infecciosas: hematuria, hemospermia, rectorragia, dificultad miccional y RAO; según las siguientes variables cualitativas:

1. Enfermedad urológica previa (EUP). Referida a pacientes con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en tratamiento farmacológico.
2. Antecedentes de Diabetes Mellitus (DM).
3. Resultado de Anatomía Patológica (AP).
4. Fármaco utilizado.

A continuación se exponen todas las tablas de contingencia realizadas y sus correspondientes pruebas de chi-cuadrado.

5.3.3.1. ANÁLISIS DE VARIABLES CUALITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE HEMATURIA

Se exponen las tablas de contingencia para la aparición hematuria y sus correspondientes pruebas de chi-cuadrado. (Tablas 79-82)

Mediante la prueba de chi-cuadrado, se encontró que NO existía una relación significativa entre las anteriores variables cualitativas y la aparición de hematuria.

Tabla de contingencia de hematuria y enfermedad urológica previa

		Hematuria		Total
		NO	SI	
EUP	NO	126	117	243
	SI	69	52	121
Total		195	169	364

Tabla 79a – Tabla de frecuencias de hematuria y enfermedad urológica previa

Pruebas de chi-cuadrado	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,869(b)	1	,351		
Corrección por continuidad(a)	,674	1	,412		
Razón de verosimilitudes	,871	1	,351		
Estadístico exacto de Fisher				,374	,206
Asociación lineal por lineal	,867	1	,352		
N de casos válidos	364				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 56,18.

Tabla 79b – Prueba de chi-cuadrado para hematuria y enfermedad urológica previa

Tabla de contingencia de hematuria y Diabetes Mellitus

		Hematuria		Total
		NO	SI	
Diabetes Mellitus	NO	156	133	289
	SI	39	36	75
Total		195	169	364

Tabla 80a – Tabla de frecuencias de hematuria y Diabetes Mellitus

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,094(b)	1	,759		
Corrección por continuidad(a)	,031	1	,860		
Razón de verosimilitudes	,094	1	,760		
Estadístico exacto de Fisher				,796	,429
Asociación lineal por lineal	,094	1	,760		
N de casos válidos	364				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 34,82.

Tabla 80b – Prueba de chi-cuadrado para hematuria y Diabetes Mellitus

Tabla de contingencia de hematuria y resultado de Anatomía Patológica (AP)

		Hematuria		Total
		NO	SI	
AP	Negativo	103	95	198
	Adenocarcinoma	91	73	164
Total		194	168	362

Tabla 81a – Tabla de frecuencias de hematuria y resultado de AP

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,434(b)	1	,510		
Corrección por continuidad(a)	,305	1	,580		
Razón de verosimilitudes	,434	1	,510		
Estadístico exacto de Fisher				,527	,290
Asociación lineal por lineal	,432	1	,511		
N de casos válidos	362				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 76,11.

Tabla 81b – Prueba de chi-cuadrado para hematuria y resultado de AP

Tabla de contingencia de hematuria y fármaco

Fármaco	Hematuria		Total
	NO	SI	
CIPRO	94	81	175
FOSFO	102	88	190
Total	196	169	365

Tabla 82a – Tabla de frecuencias de hematuria y fármaco**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,000(b)	1	,995		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,000	1	,995		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,540
Asociación lineal por lineal	,000	1	,995		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 81,03.

Tabla 82b – Prueba de chi-cuadrado para hematuria y fármaco

5.3.3.2. ANÁLISIS DE VARIABLES CUALITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE HEMATOSPERMIA

Se exponen las tablas de contingencia para la aparición de hematospermia y sus correspondientes pruebas de chi-cuadrado. (Tablas 83-86)

Tan solo destacar los datos observados sobre la aparición de hematospermia en relación a pacientes con enfermedad urológica previa (STUI en tratamiento).

Se encontró que los pacientes sin enfermedad urológica previa presentaban, hasta en un 20.9% de los casos, episodios de hematospermia. En el otro lado, los pacientes con enfermedad urológica previa (STUI en tratamiento) tuvieron hematospermia solo en un 10.7% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.016$).

Tabla de contingencia de hematospermia y Enfermedad Urológica previa (EUP)

		Hematospermia		Total
		NO	SI	
EUP	NO	192	51	243
	SI	108	13	121
Total		300	64	364

Tabla 83a – Tabla de frecuencias de hematospermia y enfermedad Urológica previa

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,849(b)	1	,016		
Corrección por continuidad(a)	5,164	1	,023		
Razón de verosimilitudes	6,266	1	,012		
Estadístico exacto de Fisher				,019	,010
Asociación lineal por lineal	5,833	1	,016		
N de casos válidos	364				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 21,27.

Tabla 83b – Prueba de chi-cuadrado para hemospermia y enfermedad urológica previa

Tabla de contingencia de hemospermia y Diabetes Mellitus

		Hemospermia		Total
		NO	SI	
Diabetes Mellitus	NO	236	53	289
	SI	64	11	75
Total		300	64	364

Tabla 84a – Tabla de frecuencias de hemospermia y Diabetes Mellitus

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,554(b)	1	,457		
Corrección por continuidad(a)	,330	1	,566		
Razón de verosimilitudes	,574	1	,449		
Estadístico exacto de Fisher				,501	,288
Asociación lineal por lineal	,553	1	,457		
N de casos válidos	364				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13,19.

Tabla 84b – Prueba de chi-cuadrado para hemospermia y Diabetes Mellitus

Tabla de contingencia de hemospermia y resultado de Anatomía Patológica (AP)

		Hemospermia		Total
		NO	SI	
AP	Negativo	161	37	198
	Adenocarcinoma	137	27	164
Total		298	64	362

Tabla 85a – Tabla de frecuencias de hemospermia y Anatomía Patológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,305(b)	1	,581		
Corrección por continuidad(a)	,171	1	,679		
Razón de verosimilitudes	,306	1	,580		
Estadístico exacto de Fisher				,678	,341
Asociación lineal por lineal	,304	1	,581		
N de casos válidos	362				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 28,99.

Tabla 85b – Prueba de chi-cuadrado para hemospermia y Anatomía Patológica

Tabla de contingencia de hemospermia y fármaco

Fármaco	Hemospermia		Total
	NO	SI	
CIPRO	146	29	175
FOSFO	155	35	190
Total	301	64	365

Tabla 86a – Tabla de frecuencias de hemospermia y fármaco

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,216(b)	1	,642		
Corrección por continuidad(a)	,107	1	,744		
Razón de verosimilitudes	,216	1	,642		
Estadístico exacto de Fisher				,681	,373
Asociación lineal por lineal	,215	1	,643		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 30,68.

Tabla 86b – Prueba de chi-cuadrado para hemospermia y fármaco

5.3.3.3. ANÁLISIS DE VARIABLES CUALITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE RECTORRAGIA

Se exponen las tablas de contingencia para la aparición de rectorragia y sus correspondientes pruebas de chi-cuadrado.

Mediante la prueba de chi-cuadrado, se encontró que NO existía una relación significativa entre las variables cualitativas analizadas y la aparición de rectorragia.

(Tablas 87-90)

Tabla de contingencia de rectorragia y enfermedad urológica previa (EUP)

		Rectorragia		Total
		NO	SI	
EUP	NO	226	17	243
	SI	115	6	121
Total		341	23	364

Tabla 87a – Tabla de frecuencias de rectorragia y enfermedad urológica previa

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,566(b)	1	,452		
Corrección por continuidad(a)	,274	1	,600		
Razón de verosimilitudes	,589	1	,443		
Estadístico exacto de Fisher				,503	,307
Asociación lineal por lineal	,565	1	,452		
N de casos válidos	364				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,65.

Tabla 87b – Prueba de chi-cuadrado para rectorragia y enfermedad urológica previa

Tabla de contingencia de rectorragia y Diabetes Mellitus

		Rectorragia		Total
		NO	SI	
Diabetes Mellitus	NO	271	18	289
	SI	70	5	75
Total		341	23	364

Tabla 88a – Tabla de frecuencias de rectorragia y Diabetes Mellitus

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,019(b)	1	,889		
Corrección por continuidad(a)	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,019	1	,890		
Estadístico exacto de Fisher				,796	,532
Asociación lineal por lineal	,019	1	,890		
N de casos válidos	364				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,74.

Tabla 88b – Prueba de chi-cuadrado para rectorragia y Diabetes Mellitus

Tabla de contingencia de rectorragia y Anatomía Patológica (AP)

		Rectorragia		Total
		NO	SI	
AP	Negativo	184	14	198
	Adenocarcinoma	155	9	164
Total		339	23	362

Tabla 89a – Tabla de frecuencias de rectorragia y Anatomía Patológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,378(b)	1	,539		
Corrección por continuidad(a)	,159	1	,690		
Razón de verosimilitudes	,381	1	,537		
Estadístico exacto de Fisher				,666	,348
Asociación lineal por lineal	,377	1	,539		
N de casos válidos	362				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,42.

Tabla 89b – Prueba de chi-cuadrado para rectorragia y Anatomía Patológica

Tabla de contingencia de rectorragia y fármaco

Fármaco		Rectorragia		Total
		NO	SI	
F	CIPRO	165	10	175
	FOSFO	177	13	190
Total		342	23	365

Tabla 90a – Tabla de frecuencias de rectorragia y fármaco

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,196(b)	1	,658		
Corrección por continuidad(a)	,052	1	,820		
Razón de verosimilitudes	,197	1	,657		
Estadístico exacto de Fisher				,674	,411
Asociación lineal por lineal	,196	1	,658		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,03.

Tabla 90b – Prueba de chi-cuadrado para rectorragia y fármaco

5.3.3.4. ANÁLISIS DE VARIABLES CUALITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE DIFICULTAD MICCIONAL

Se exponen las tablas de contingencia para la aparición de dificultad miccional y sus correspondientes pruebas de chi-cuadrado. (Tablas 91-94)

Destacan los datos observados en la aparición de dificultad miccional en relación con los resultados de Anatomía Patológica.

Se encontró que los pacientes con resultado negativo para malignidad presentaban, hasta en un 18.1% de los casos, dificultad miccional tras la biopsia prostática. En el otro lado, los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata tuvieron dificultad miccional solo en un 9.1% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.014$).

Tabla de contingencia de dificultad miccional y enfermedad urológica previa (EUP)

		Dificultad Miccional		Total
		NO	SI	
EUP	NO	211	32	243
	SI	102	19	121
Total		313	51	364

Tabla 91a – Tabla de frecuencias de dificultad miccional y enfermedad urológica previa.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,430(b)	1	,512		
Corrección por continuidad(a)	,246	1	,620		
Razón de verosimilitudes	,424	1	,515		
Estadístico exacto de Fisher				,524	,307
Asociación lineal por lineal	,429	1	,512		
N de casos válidos	364				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16,95.

Tabla 91b – Prueba de chi-cuadrado para dificultad miccional y enfermedad urológica previa

Tabla de contingencia de dificultad miccional y Diabetes Mellitus

		Dificultad Miccional		Total
		NO	SI	
Diabetes Mellitus	NO	246	43	289
	SI	67	8	75
Total		313	51	364

Tabla 92a – Tabla de frecuencias de dificultad miccional y Diabetes Mellitus

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,877(b)	1	,349		
Corrección por continuidad(a)	,562	1	,453		
Razón de verosimilitudes	,927	1	,336		
Estadístico exacto de Fisher				,455	,230
Asociación lineal por lineal	,875	1	,350		
N de casos válidos	364				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10,51.

Tabla 92b – Prueba de chi-cuadrado para dificultad miccional y Diabetes Mellitus

Tabla de contingencia de dificultad miccional y Anatomía Patológica (AP)

		Dificultad Miccional		Total
		NO	SI	
AP	Negativo	162	36	198
	Adenocarcinoma	149	15	164
Total		311	51	362

Tabla 93a – Tabla de frecuencias de dificultad miccional y Anatomía Patológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,050(b)	1	,014		
Corrección por continuidad(a)	5,327	1	,021		
Razón de verosimilitudes	6,255	1	,012		
Estadístico exacto de Fisher				,015	,010
Asociación lineal por lineal	6,034	1	,014		
N de casos válidos	362				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,10.

Tabla 93b – Prueba de chi-cuadrado para dificultad miccional y Anatomía Patológica

Tabla de contingencia de dificultad miccional y fármaco

		Dificultad Miccional		Total
		NO	SI	
F	CIPRO	152	23	175
	FOSFO	161	29	190
Total		313	52	365

Tabla 94a – Tabla de frecuencias de dificultad miccional y fármaco

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,335(b)	1	,563		
Corrección por continuidad(a)	,184	1	,668		
Razón de verosimilitudes	,336	1	,562		
Estadístico exacto de Fisher				,653	,335
Asociación lineal por lineal	,334	1	,563		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 24,93.

Tabla 94b – Prueba de chi-cuadrado para dificultad miccional y fármaco

5.3.3.5. ANÁLISIS DE VARIABLES CUALITATIVAS PARA LA APARICIÓN DE RETENCIÓN AGUDA DE ORINA

Se exponen las tablas de contingencia para la aparición de retención aguda de orina (RAO) y sus correspondientes pruebas de chi-cuadrado. (Tablas 95-97)

En este análisis destacan los datos de aparición de RAO en relación con los antecedentes de enfermedad urológica previa y con los resultados de Anatomía Patológica.

Se encontró que los pacientes con enfermedad urológica previa presentaron, hasta en un 5.7% de los casos, episodio de RAO. En el otro lado, los pacientes sin enfermedad urológica previa solo presentaron RAO en un 1.6% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.030).

Aunque no alcanzó diferencias significativas (p : 0.066), se encontró que los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, en la muestras recogidas en la biopsia, presentaron episodio de RAO en solo un 1.2% de los casos, mientras que los pacientes con resultado negativo para malignidad el porcentaje subía hasta el 4.5% de los casos.

Tabla de contingencia de RAO y enfermedad urológica previa (EUP)

		RAO		Total
		NO	SI	
EUP	NO	239	4	243
	SI	114	7	121
Total		353	11	364

Tabla 95a – Tabla de frecuencias de RAO y enfermedad urológica previa

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,722(b)	1	,030		
Corrección por continuidad(a)	3,415	1	,065		
Razón de verosimilitudes	4,375	1	,036		
Estadístico exacto de Fisher				,047	,036
Asociación lineal por lineal	4,709	1	,030		
N de casos válidos	364				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,66.

Tabla 95b – Prueba de chi-cuadrado para RAO y enfermedad urológica previa

Tabla de contingencia de RAO y Diabetes Mellitus

		RAO		Total
		NO	SI	
Diabetes	NO	281	8	289
Mellitus	SI	72	3	75
Total		353	11	364

Tabla 96a – Tabla de frecuencias de RAO y Diabetes Mellitus

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,308(b)	1	,579		
Corrección por continuidad(a)	,031	1	,860		
Razón de verosimilitudes	,288	1	,591		
Estadístico exacto de Fisher				,703	,403
Asociación lineal por lineal	,307	1	,579		
N de casos válidos	364				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,27.

Tabla 96b – Prueba de chi-cuadrado para RAO y Diabetes Mellitus

Tabla de contingencia de RAO y Anatomía Patológica (AP)

		RAO		Total
		NO	SI	
AP	Negativo	189	9	198
	Adenocarcinoma	162	2	164
Total		351	11	362

Tabla 96a – Tabla de frecuencias de RAO y Anatomía Patológica

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,368(b)	1	,066		
Corrección por continuidad(a)	2,334	1	,127		
Razón de verosimilitudes	3,699	1	,054		
Estadístico exacto de Fisher				,120	,060
Asociación lineal por lineal	3,359	1	,067		
N de casos válidos	362				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,98.

Tabla 96b – Prueba de chi-cuadrado para RAO y Anatomía Patológica

Tabla de contingencia de RAO y fármaco

Fármaco	RAO		Total
	NO	SI	
F CIPRO	171	4	175
FOSFO	183	7	190
Total	354	11	365

Tabla 97a – Tabla de frecuencias de RAO y fármaco

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,610(b)	1	,435		
Corrección por continuidad(a)	,225	1	,635		
Razón de verosimilitudes	,619	1	,431		
Estadístico exacto de Fisher				,546	,320
Asociación lineal por lineal	,608	1	,436		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,27.

Tabla 97b – Prueba de chi-cuadrado para RAO y Fármaco

5.3.4 COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

Al igual que en el análisis realizado sobre la aparición de complicaciones infecciosas, se realizó un análisis de aparición de complicaciones NO infecciosas, según el volumen prostático, estableciendo –de igual manera– dos grupos:

- Pacientes con volumen prostático ≤ 40 cc.
- Pacientes con volumen prostático > 40 cc.

De esta forma realizamos tablas de contingencia para mostrar las frecuencias de aparición de las complicaciones NO infecciosas según el grupo de tamaño prostático, y se realiza la prueba de chi-cuadrado para valorar su nivel de significación estadística.

5.3.4.1 HEMATURIA SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con volumen prostático de hasta 40 cc apareció hematuria en un 45.5% de los casos. De forma parecida, los pacientes con próstata mayor de 40 cc la hematuria apareció en un 48.5% de los casos, sin una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.574$). (Tablas 98a y 98b)

Tabla de contingencia de hematuria y volumen prostático

		Hematuria		Total
		NO	SI	
Volumen	≤40cc	97	81	178
próstata	>40cc	87	82	169
Total		184	163	347

Tabla 98a – Tabla de frecuencias de hematuria y Volumen Prostático

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,316(b)	1	,574		
Corrección por continuidad(a)	,207	1	,649		
Razón de verosimilitudes	,316	1	,574		
Estadístico exacto de Fisher				,592	,325
Asociación lineal por lineal	,315	1	,574		
N de casos válidos	347				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 79,39.

Tabla 98b – Prueba de chi-cuadrado para hematuria y volumen prostático

5.3.4.2 HEMOSPERMIA SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con volumen prostático de hasta 40 cc apareció hemospermia en un 19.6% de los casos, mientras que en los pacientes con próstata mayor de 40 cc, la hemospermia apareció en un 15.9% de los casos, sin una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.370$). (Tablas 99a y 99b)

Tabla de contingencia de hemospermia y volumen prostático

		Hemospermia		Total
		NO	SI	
Volumen	≤40cc	143	35	178
próstata	>40cc	142	27	169
Total		285	62	347

Tabla 99a – Tabla de frecuencias de hemospermia y volumen prostático

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,803(b)	1	,370		
Corrección por continuidad(a)	,571	1	,450		
Razón de verosimilitudes	,805	1	,370		
Estadístico exacto de Fisher				,402	,225
Asociación lineal por lineal	,801	1	,371		
N de casos válidos	347				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 30,20.

Tabla 99b – Prueba de chi-cuadrado para hematuria y Volumen Prostático

5.3.4.3 RECTORRAGIA SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con próstata de 40 cc o de menor tamaño, apareció rectorragia en un 7.3% de los casos. En los pacientes con próstata mayor de 40 cc, la rectorragia apareció en un 5.9% de los casos, sin una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.604). (Tablas 100a y 100b)

Tabla de contingencia de rectorragia y volumen prostático

		Rectorragia		Total
		NO	SI	
Volumen	≤40cc	165	13	178
próstata	>40cc	159	10	169
Total		324	23	347

Tabla 100a – Tabla de frecuencias de rectorragia y volumen prostático

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,269(b)	1	,604		
Corrección por continuidad(a)	,092	1	,762		
Razón de verosimilitudes	,270	1	,603		
Estadístico exacto de Fisher				,670	,382
Asociación lineal por lineal	,268	1	,604		
N de casos válidos	347				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,20.

Tabla 100b – Prueba de chi-cuadrado para rectorragia y volumen prostático

6.3.4.4. DIFICULTAD MICCIONAL SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con próstata de 40 cc o de menor tamaño, apareció dificultad miccional en un 9.5% de los casos. Sin embargo, en los pacientes con próstata mayor de 40 cc, la dificultad miccional apareció hasta en un 18.9% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.012$). (Tablas 101a y 101b, Fig.20)

Tabla de contingencia de dificultad miccional y volumen prostático

		Dificultad Miccional		Total
		NO	SI	
Volumen	≤40cc	161	17	178
Próstata	>40cc	137	32	169
Total		298	49	347

Tabla 101a – Tabla de frecuencias de dificultad miccional y volumen prostático

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,296(b)	1	,012		
Corrección por continuidad(a)	5,545	1	,019		
Razón de verosimilitudes	6,368	1	,012		
Estadístico exacto de Fisher				,014	,009
Asociación lineal por lineal	6,277	1	,012		
N de casos válidos	347				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 23,86.

Tabla 101b – Prueba de chi-cuadrado para dificultad miccional y volumen prostático

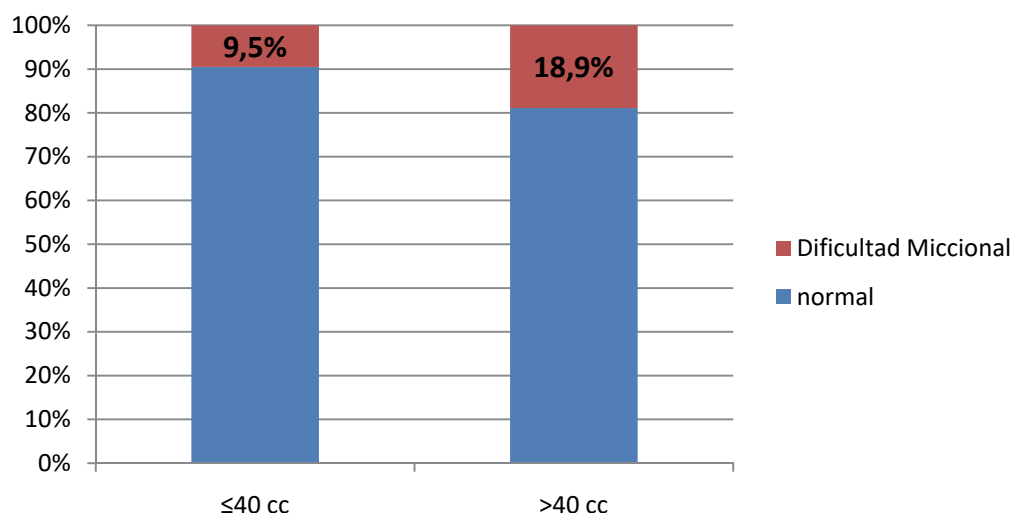


Fig. 20 – Dificultad miccional según el volumen prostático

6.3.4.5 RETENCIÓN AGUDA DE ORINA SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En los pacientes con próstata de 40 cc o de menor tamaño, apareció retención aguda de orina (RAO) en tan solo un 1.1% de los casos. Sin embargo, en los pacientes con próstata mayor de 40 cc, los episodios de RAO subieron hasta un 5.3% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.026). (Tablas 102a y 102b, Fig.21)

Tabla de contingencia de RAO y volumen prostático

		RAO		Total
		NO	SI	
Volumen	≤40cc	176	2	178
Próstata	>40cc	160	9	169
Total		336	11	347

Tabla 102a – Tabla de frecuencias de RAO y volumen prostático

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,986(b)	1	,026		
Corrección por continuidad(a)	3,711	1	,054		
Razón de verosimilitudes	5,347	1	,021		
Estadístico exacto de Fisher				,032	,025
Asociación lineal por lineal	4,972	1	,026		
N de casos válidos	347				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,36.

Tabla 102b – Prueba de chi-cuadrado para RAO y volumen prostático

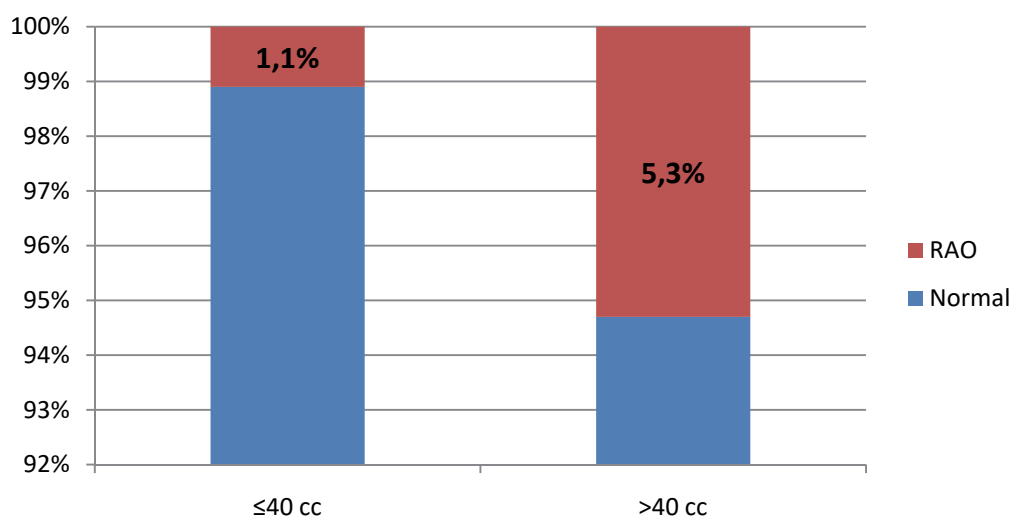


Fig. 21 – RAO según volumen prostático

5.3.5. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS SEGÚN EDAD

Al igual que en el análisis sobre la aparición de complicaciones infecciosas, se realizó un análisis sobre la aparición de complicaciones NO infecciosas, según la edad del paciente, estableciendo –de igual manera- dos grupos:

- Pacientes con edad ≤ 65 años.
- Pacientes con edad > 65 años.

De esta forma realizamos tablas de contingencia para mostrar las frecuencias de aparición de las complicaciones NO infecciosas según la edad, y se realiza la prueba de chi-cuadrado para valorar su nivel de significación estadística.

5.3.5.1 HEMATURIA SEGÚN EDAD

En los pacientes con edad ≤ 65 años apareció hematuria en un 53% de los casos. En los pacientes mayores de 65 años la hematuria apareció en un 39.6% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.010$). (Tablas 103a y 103b, Fig.22)

Tabla de contingencia de hematuria y edad			
		Hematuria	
		NO	SI
Edad	≤ 65 años	85	96
	> 65 años	111	73
Total		196	169
			365

Tabla 103a – Tabla de frecuencias de hematuria y Edad

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,555(b)	1	,010		
Corrección por continuidad(a)	6,028	1	,014		
Razón de verosimilitudes	6,574	1	,010		
Estadístico exacto de Fisher				,012	,007
Asociación lineal por lineal	6,537	1	,011		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 83,81.

Tabla 103b – Prueba de chi-cuadrado para hematuria y Edad

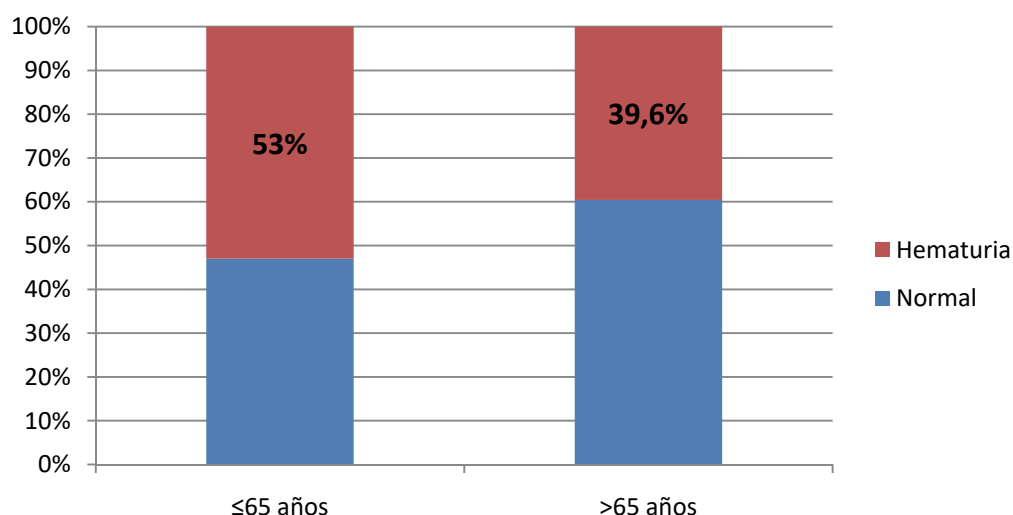


Fig. 22 – Hematuria según edad

5.3.5.2 HEMATOSPERMIA SEGÚN EDAD

En los pacientes con edad ≤ 65 años apareció hemospermia en un 27% de los casos. Por el contrario, los pacientes mayores de 65 años presentaron hemospermia en tan solo un 8.1% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). (Tablas 104a y 104b, Fig.23)

Tabla de contingencia de hemospermia y edad

		Hemospermia		Total
		NO	SI	
edad	≤65 años	132	49	181
	>65 años	169	15	184
Total		301	64	365

Tabla 104a – Tabla de frecuencias de hemospermia y Edad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	22,588(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	21,298	1	,000		
Razón de verosimilitudes	23,561	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	22,526	1	,000		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 31,74.

Tabla 104b – Prueba de chi-cuadrado para hemospermia y Edad

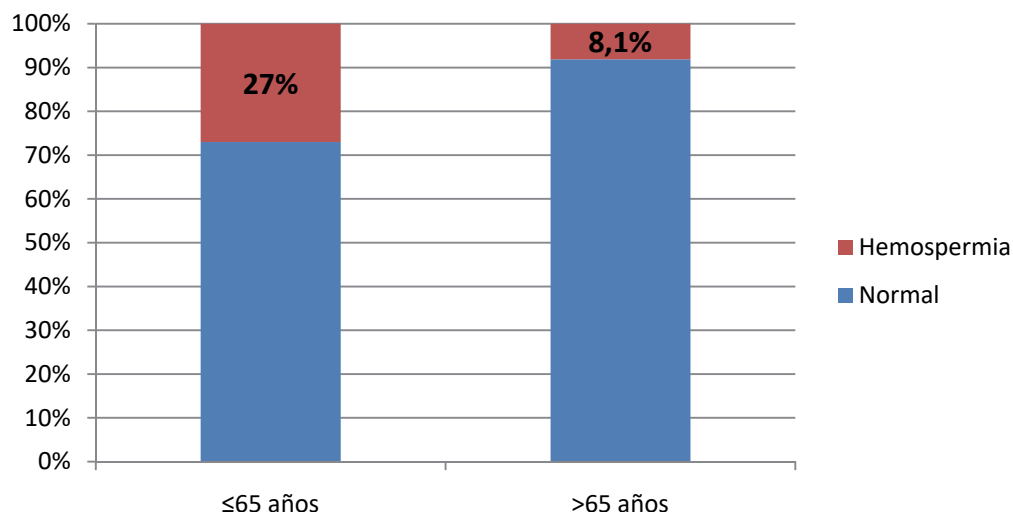


Fig. 23 – Hemospermia según edad

5.3.5.3 RECTORRAGIA SEGÚN EDAD

En los pacientes con edad ≤ 65 años apareció rectorragia en un 7.7% de los casos. Los pacientes mayores de 65 años presentaron rectorragia en un 4.8% de los casos, sin una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.264$). (Tablas 105a y 105b)

Tabla de contingencia de rectorragia y edad

		Rectorragia		Total
		NO	SI	
Edad	≤65 años	167	14	181
	>65 años	175	9	184
Total		342	23	365

Tabla 105a – Tabla de frecuencias de rectorragia y Edad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,250(b)	1	,264		
Corrección por continuidad(a)	,814	1	,367		
Razón de verosimilitudes	1,258	1	,262		
Estadístico exacto de Fisher				,288	,184
Asociación lineal por lineal	1,246	1	,264		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11,41.

Tabla 105b – Prueba de chi-cuadrado para rectorragia y edad

5.3.5.4. DIFICULTAD MICCIONAL SEGÚN EDAD

En los pacientes con edad ≤ 65 años apareció dificultad miccional en un 13.8% de los casos. De forma similar, los pacientes mayores de 65 años presentaron dificultad miccional en un 14.6% de los casos, sin una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.814). (Tablas 106a y 106b)

Tabla de contingencia de dificultad miccional y edad

		Dificultad Miccional		Total
		NO	SI	
Edad	≤ 65 años	156	25	181
	> 65 años	157	27	184
Total		313	52	365

Tabla 106a – Tabla de frecuencias de dificultad miccional y edad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,055(b)	1	,814		
Corrección por continuidad(a)	,007	1	,932		
Razón de verosimilitudes	,055	1	,814		
Estadístico exacto de Fisher				,881	,466
Asociación lineal por lineal	,055	1	,814		
N de casos válidos	365				

a Calculado solo para una tabla de 2x2.

b 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 25,79.

Tabla 106b – Prueba de chi-cuadrado para dificultad miccional y edad

5.3.5.5. RETENCIÓN AGUDA DE ORINA SEGÚN EDAD

En los pacientes con edad ≤ 65 años apareció retención aguda de orina (RAO) en un 2.2% de los casos. De igual manera, los pacientes mayores de 65 años presentaron RAO en un 3.8% de los casos, sin una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.373). (Tablas 107a y 107b)

Tabla de contingencia de RAO y edad

		RAO		Total
		NO	SI	
Edad	≤ 65 años	177	4	181
	> 65 años	177	7	184
Total		354	11	365

Tabla 107a – Tabla de frecuencias de RAO y Edad

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,794(b)	1	,373		
Corrección por continuidad(a)	,342	1	,559		
Razón de verosimilitudes	,804	1	,370		
Estadístico exacto de Fisher				,543	,281
Asociación lineal por lineal	,791	1	,374		
N de casos válidos	365				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,45.

Tabla 107b – Prueba de chi-cuadrado para RAO y Edad

5.3.6. COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS: FACTORES

En el análisis de los factores que podrían estar relacionados con la aparición de las diferentes complicaciones no infecciosas, veíamos en los apartados previos, que el tamaño prostático, la edad, los antecedentes de enfermedad urológica previa y los resultados de Anatomía Patológica; eran variables que podrían influir sobre la incidencia de estas complicaciones. Una vez analizadas las variables por separado, realizamos un estudio multivariante mediante un análisis de Regresión Logística para valorar si en el análisis conjunto, estas variables pueden considerarse un verdadero factor de riesgo.

Realizamos un análisis de Regresión Logística según el método “por pasos hacia atrás – Condicional”. En este análisis consideramos las siguientes variables:

- Fármaco
- PSA
- Volumen prostático
- Edad
- Índice de masa corporal (IMC)
- Anatomía Patológica (AP)
- Antecedentes de enfermedad urológica previa (EUP)
- Antecedentes de Diabetes Mellitus

Se realiza un análisis de Regresión Logística para el estudio de los factores que influyen en la aparición de las diversas complicaciones No infecciosas. Se consideró un nivel de significación estadística de $p < 0.05$.

5.3.6.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE HEMATURIA

En este estudio se encontró que la edad era un factor protector para la aparición de hematuria ($p: 0.03$). Se observó una odds ratio de 0.957 (IC95%:0.930-0.987). Según el coeficiente de riesgo hallado, por cada aumento de 1 año de edad el riesgo de hematuria bajaba cerca de un 5%. (Tabla 108)

Variables en la ecuación								I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1	F	-,041	,225	,033	1	,856	,960	,617	1,492
	PSA	-,023	,017	1,881	1	,170	,977	,945	1,010
	VolP	-,001	,005	,015	1	,903	,999	,990	1,009
	Edad	-,039	,016	5,991	1	,014	,962	,932	,992
	imc	,027	,033	,692	1	,406	1,028	,964	1,096
	AP	-,027	,251	,011	1	,915	,973	,595	1,592
	enfuroi	-,198	,245	,657	1	,418	,820	,508	1,325
	diabetes	,199	,292	,465	1	,495	1,220	,688	2,164
	Constante	2,016	1,415	2,030	1	,154	7,510		
Paso 2	F	-,041	,225	,033	1	,856	,960	,618	1,493
	PSA	-,023	,017	1,920	1	,166	,977	,945	1,010
	VolP	,000	,005	,008	1	,929	1,000	,991	1,009
	Edad	-,040	,016	6,354	1	,012	,961	,932	,991
	imc	,027	,033	,680	1	,409	1,027	,964	1,095
	enfuroi	-,198	,245	,652	1	,419	,821	,508	1,325
	diabetes	,196	,291	,456	1	,500	1,217	,688	2,152
	Constante	2,032	1,407	2,085	1	,149	7,630		
	F	-,042	,225	,035	1	,851	,959	,617	1,489
Paso 3	PSA	-,023	,017	1,918	1	,166	,977	,945	1,010
	Edad	-,040	,016	6,423	1	,011	,961	,932	,991
	imc	,026	,032	,675	1	,411	1,027	,964	1,093
	enfuroi	-,201	,242	,692	1	,406	,818	,510	1,313
	diabetes	,199	,289	,473	1	,492	1,220	,692	2,152
	Constante	2,036	1,407	2,095	1	,148	7,661		
	PSA	-,023	,017	1,902	1	,168	,977	,945	1,010
	Edad	-,040	,016	6,410	1	,011	,961	,932	,991
	imc	,027	,032	,700	1	,403	1,027	,965	1,094
Paso 4	enfuroi	-,203	,241	,708	1	,400	,816	,509	1,310
	diabetes	,199	,289	,475	1	,491	1,221	,692	2,152
	Constante	1,955	1,337	2,138	1	,144	7,061		
	PSA	-,023	,017	1,873	1	,171	,977	,946	1,010
	Edad	-,038	,015	6,059	1	,014	,963	,934	,992
	imc	,032	,031	1,027	1	,311	1,032	,971	1,097
	enfuroi	-,207	,241	,736	1	,391	,813	,507	1,304
	Constante	1,750	1,300	1,812	1	,178	5,757		
	PSA	-,023	,017	1,804	1	,179	,978	,946	1,010
Paso 5	Edad	-,040	,015	7,005	1	,008	,961	,932	,990
	imc	,030	,031	,930	1	,335	1,030	,970	1,095
	Constante	1,873	1,290	2,108	1	,147	6,508		
	PSA	-,024	,017	2,044	1	,153	,976	,944	1,009
	Edad	-,040	,015	6,807	1	,009	,961	,933	,990
	Constante	2,683	,986	7,407	1	,006	14,631		
	Edad	-,044	,015	8,671	1	,003	,957	,930	,985
	Constante	2,737	,975	7,873	1	,005	15,441		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: F, PSA, VolP, Edad, imc, AP, enfuroi, diabetes.

Tabla 108 – Análisis de Regresión Logística para la aparición de hematuria

5.3.6.2. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE HEMATOSPERMIA

En este estudio se encontró que la edad era un factor protector para la aparición de hemospermia ($p: 0.000$). Se observó una odds ratio de 0.908 (IC95%:0.871-0.947). Según el coeficiente de riesgo hallado, por cada aumento de 1 año de edad el riesgo de hemospermia bajaba cerca de un 10%. (Tabla 109)

Variables en la ecuación								I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1	F	,172	,312	,306	1	,580	1,188	,645	2,188
	PSA	-,048	,037	1,706	1	,192	,953	,887	1,024
	VolP	-,013	,008	2,290	1	,130	,987	,971	1,004
	Edad	-,093	,022	17,240	1	,000	,911	,872	,952
	imc	-,061	,045	1,839	1	,175	,940	,861	1,028
	AP	-,032	,332	,009	1	,923	,969	,505	1,857
	enfuroi	-,700	,390	3,221	1	,073	,497	,231	1,067
	diabetes	-,184	,448	,169	1	,681	,832	,346	2,002
	Constante	6,994	1,980	12,478	1	,000	1089,991		
Paso 2	F	,171	,311	,301	1	,583	1,186	,645	2,183
	PSA	-,048	,037	1,730	1	,188	,953	,887	1,024
	VolP	-,013	,008	2,444	1	,118	,988	,972	1,003
	Edad	-,093	,022	17,857	1	,000	,911	,872	,951
	imc	-,062	,045	1,899	1	,168	,940	,861	1,027
	enfuroi	-,699	,390	3,213	1	,073	,497	,232	1,067
	diabetes	-,187	,447	,174	1	,676	,830	,345	1,994
	Constante	7,011	1,972	12,639	1	,000	1108,309		
Paso 3	F	,168	,311	,291	1	,590	1,183	,643	2,177
	PSA	-,049	,037	1,812	1	,178	,952	,886	1,023
	VolP	-,012	,008	2,334	1	,127	,988	,973	1,003
	Edad	-,095	,022	18,693	1	,000	,910	,871	,949
	imc	-,065	,044	2,184	1	,139	,937	,859	1,022
	enfuroi	-,704	,389	3,272	1	,070	,494	,230	1,061
	Constante	7,163	1,941	13,617	1	,000	1290,792		
Paso 4	PSA	-,050	,037	1,874	1	,171	,951	,885	1,022
	VolP	-,012	,008	2,234	1	,135	,988	,973	1,004
	Edad	-,095	,022	18,796	1	,000	,909	,871	,949
	imc	-,067	,044	2,348	1	,125	,935	,857	1,019
	enfuroi	-,692	,388	3,177	1	,075	,500	,234	1,071
	Constante	7,498	1,846	16,508	1	,000	1805,279		
Paso 5	PSA	-,047	,037	1,611	1	,204	,954	,888	1,026
	VolP	-,014	,008	3,218	1	,073	,986	,971	1,001
	Edad	-,096	,022	19,010	1	,000	,909	,871	,949
	enfuroi	-,683	,387	3,117	1	,077	,505	,236	1,078
	Constante	5,713	1,406	16,501	1	,000	302,834		
Paso 6	VolP	-,014	,008	3,219	1	,073	,986	,971	1,001
	Edad	-,097	,021	20,518	1	,000	,908	,871	,947
	enfuroi	-,682	,386	3,121	1	,077	,506	,237	1,077
	Constante	5,387	1,334	16,298	1	,000	218,583		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: F, PSA, VolP, Edad, imc, AP, enfuroi, diabetes.

Tabla 109 – Análisis de Regresión Logística para la aparición de hemospermia

5.3.6.3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE Rectorragia

De todos los factores analizados, ninguno de ellos alcanzó un nivel de significación estadística suficiente para poder considerarlo como factor de riesgo / protector. ($p > 0.05$). (Tabla 110)

Variables en la ecuación								I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1 ^a	F	,097	,442	,049	1	,826	1,102	,463	2,623
	PSA	-,080	,064	1,537	1	,215	,923	,814	1,047
	VolP	,000	,010	,000	1	,989	1,000	,980	1,020
	Edad	-,026	,031	,692	1	,405	,974	,917	1,036
	imc	-,036	,064	,314	1	,575	,965	,850	1,094
	AP	-,142	,482	,087	1	,768	,867	,337	2,232
	enfuroi	-,287	,507	,321	1	,571	,750	,278	2,027
	diabetes	,346	,556	,388	1	,533	1,413	,476	4,200
Paso 2 ^a	Constante	,631	2,737	,053	1	,818	1,879		
	F	,098	,441	,049	1	,825	1,103	,464	2,620
	PSA	-,080	,064	1,547	1	,214	,923	,815	1,047
	Edad	-,026	,031	,715	1	,398	,974	,918	1,035
	imc	-,036	,063	,326	1	,568	,965	,853	1,091
	AP	-,144	,455	,101	1	,751	,866	,355	2,113
	enfuroi	-,286	,502	,325	1	,569	,751	,281	2,010
	diabetes	,345	,553	,389	1	,533	1,413	,477	4,179
Paso 3 ^a	Constante	,626	2,713	,053	1	,818	1,869		
	PSA	-,080	,064	1,583	1	,208	,923	,814	1,046
	Edad	-,026	,031	,718	1	,397	,974	,918	1,035
	imc	-,037	,063	,352	1	,553	,964	,852	1,089
	AP	-,145	,455	,102	1	,750	,865	,354	2,111
	enfuroi	-,280	,501	,311	1	,577	,756	,283	2,020
	diabetes	,348	,554	,394	1	,530	1,416	,478	4,190
	Constante	,819	2,571	,102	1	,750	2,269		
Paso 4 ^a	PSA	-,081	,064	1,623	1	,203	,922	,813	1,045
	Edad	-,027	,030	,806	1	,369	,973	,917	1,033
	imc	-,038	,062	,379	1	,538	,962	,852	1,087
	enfuroi	-,269	,501	,288	1	,591	,764	,287	2,039
	diabetes	,327	,550	,354	1	,552	1,387	,472	4,074
	Constante	,881	2,557	,119	1	,731	2,412		
	PSA	-,082	,064	1,634	1	,201	,922	,813	1,044
	Edad	-,030	,030	1,019	1	,313	,970	,915	1,029
Paso 5 ^a	imc	-,040	,062	,404	1	,525	,961	,851	1,086
	diabetes	,326	,548	,354	1	,552	1,386	,473	4,061
	Constante	1,032	2,541	,165	1	,685	2,807		
	PSA	-,079	,063	1,576	1	,209	,924	,816	1,045
	Edad	-,027	,030	,863	1	,353	,973	,918	1,031
	imc	-,033	,061	,292	1	,589	,968	,859	1,091
	Constante	,720	2,497	,083	1	,773	2,054		
	PSA	-,078	,063	1,512	1	,219	,925	,818	1,047
Paso 6 ^a	Edad	-,029	,030	,933	1	,334	,972	,917	1,030
	Constante	-,139	1,950	,005	1	,943	,871		
	PSA	-,079	,062	1,637	1	,201	,924	,818	1,043
	Constante	-1,963	,510	14,809	1	,000	,140		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: F, PSA, VolP, Edad, imc, AP, enfuroi, diabetes.

Tabla 110 – Análisis de Regresión Logística para la aparición de Rectorragia

5.3.6.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE DIFICULTAD MICCIONAL

En este análisis se encontró que el resultado de Anatomía Patológica era un factor determinante para la aparición de dificultad miccional ($p: 0.046$). Según el coeficiente de riesgo hallado, el tener un resultado positivo para adenocarcinoma de próstata era un factor protector para experimentar dificultad miccional tras la biopsia, con una odds ratio de 0.515 (IC95%: 0.268-0.990). (Tabla 111)

Variables en la ecuación										
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)		
								Inferior	Superior	
Paso 1	F	,178	,322	,308	1	,579	1,195	,636	2,245	
	PSA	-,028	,030	,832	1	,362	,973	,916	1,032	
	VolP	,006	,006	,947	1	,331	1,006	,994	1,019	
	Edad	,005	,023	,041	1	,840	1,005	,960	1,051	
	imc	-,010	,047	,042	1	,837	,990	,904	1,085	
	AP	-,459	,369	1,548	1	,213	,632	,307	1,302	
	enfurool	,230	,336	,467	1	,494	1,258	,651	2,433	
	diabetes	-,295	,454	,422	1	,516	,745	,306	1,813	
	Constante	-2,005	2,034	,972	1	,324	,135			
Paso 2	F	,178	,322	,305	1	,581	1,194	,636	2,243	
	PSA	-,027	,030	,804	1	,370	,973	,917	1,033	
	VolP	,006	,006	1,027	1	,311	1,006	,994	1,019	
	imc	-,010	,047	,045	1	,832	,990	,904	1,085	
	AP	-,445	,362	1,512	1	,219	,641	,315	1,302	
	enfurool	,241	,332	,527	1	,468	1,273	,664	2,439	
	diabetes	-,283	,451	,396	1	,529	,753	,311	1,821	
	Constante	-1,718	1,448	1,407	1	,236	,179			
	Paso 3	F	,184	,320	,330	1	,566	1,202	,642	2,251
PSA		-,027	,030	,779	1	,377	,974	,918	1,033	
VolP		,006	,006	,981	1	,322	1,006	,994	1,018	
AP		-,454	,359	1,601	1	,206	,635	,314	1,283	
enfurool		,239	,332	,518	1	,472	1,269	,663	2,431	
diabetes		-,301	,443	,463	1	,496	,740	,311	1,762	
Constante		-1,990	,672	8,759	1	,003	,137			
Paso 4		PSA	-,027	,030	,813	1	,367	,973	,917	1,033
		VolP	,006	,006	1,049	1	,306	1,006	,994	1,018
	AP	-,456	,359	1,618	1	,203	,634	,314	1,280	
	enfurool	,245	,331	,547	1	,460	1,278	,667	2,446	
	diabetes	-,306	,442	,480	1	,488	,736	,309	1,752	
	Constante	-1,708	,455	14,091	1	,000	,181			
Paso 5	PSA	-,027	,031	,805	1	,369	,973	,916	1,033	
	VolP	,006	,006	1,079	1	,299	1,006	,994	1,019	
	AP	-,493	,355	1,933	1	,164	,611	,305	1,224	
	enfurool	,239	,331	,523	1	,470	1,270	,664	2,430	
	Constante	-1,751	,453	14,928	1	,000	,174			
Paso 6	PSA	-,027	,030	,791	1	,374	,973	,917	1,033	
	VolP	,007	,006	1,451	1	,228	1,007	,995	1,019	
	AP	-,492	,354	1,931	1	,165	,612	,306	1,224	
	Constante	-1,711	,447	14,676	1	,000	,181			
Paso 7	VolP	,007	,006	1,317	1	,251	1,007	,995	1,019	
	AP	-,537	,353	2,318	1	,128	,584	,293	1,167	
	Constante	-1,912	,390	24,036	1	,000	,148			
Paso 8	AP	-,663	,333	3,967	1	,046	,515	,268	,990	
	Constante	-1,534	,192	63,871	1	,000	,216			

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: F, PSA, VolP, Edad, imc, AP, enfurool, diabetes.

Tabla 111 – Análisis de Regresión Logística para la aparición de Dificultad Miccional

5.3.6.5. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE RETENCIÓN AGUDA DE ORINA (RAO)

En este análisis se encontró que los antecedentes de enfermedad urológica previa (STUI en tratamiento) era un factor determinante para la aparición de RAO (p: 0.049). Según el coeficiente de riesgo hallado, los antecedentes de EUP es un factor de riesgo para experimentar un episodio de RAO, con una odds ratio de 3.527 (IC95%:1.004-12.391). (Tabla 112)

Variables en la ecuación									
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
Paso 1 ^a	F	,284	,666	,182	1	,670	1,329	,360	4,904
	PSA	-,159	,124	1,637	1	,201	,853	,669	1,088
	VolP	,011	,012	,945	1	,331	1,011	,989	1,034
	Edad	,020	,052	,142	1	,706	1,020	,921	1,129
	imc	,015	,099	,022	1	,881	1,015	,835	1,233
	AP	-1,193	,864	1,906	1	,167	,303	,056	1,650
	enfuroi	1,162	,660	3,098	1	,078	3,195	,877	11,647
	diabetes	,709	,748	,899	1	,343	2,032	,469	8,796
	Constante	-5,286	4,708	1,261	1	,261	,005		
Paso 2 ^a	F	,266	,655	,165	1	,684	1,305	,362	4,708
	PSA	-,160	,124	1,671	1	,196	,852	,668	1,086
	VolP	,011	,011	1,016	1	,313	1,012	,989	1,034
	Edad	,019	,052	,140	1	,709	1,020	,921	1,129
	AP	-1,178	,858	1,884	1	,170	,308	,057	1,656
	enfuroi	1,163	,660	3,105	1	,078	3,199	,878	11,661
	diabetes	,734	,730	1,011	1	,315	2,083	,498	8,711
	Constante	-4,833	3,590	1,812	1	,178	,008		
	F	,272	,654	,172	1	,678	1,312	,364	4,730
Paso 3 ^a	PSA	-,161	,124	1,680	1	,195	,851	,667	1,086
	VolP	,012	,011	1,178	1	,278	1,012	,990	1,035
	AP	-1,123	,841	1,781	1	,182	,325	,063	1,693
	enfuroi	1,185	,658	3,245	1	,072	3,270	,901	11,872
	diabetes	,761	,727	1,096	1	,295	2,140	,515	8,900
	Constante	-3,630	1,547	5,506	1	,019	,027		
	PSA	-,166	,124	1,770	1	,183	,847	,664	1,082
	VolP	,012	,011	1,190	1	,275	1,012	,990	1,035
	AP	-1,130	,842	1,802	1	,180	,323	,062	1,682
Paso 4 ^a	enfuroi	1,195	,658	3,295	1	,070	3,304	,909	12,012
	diabetes	,750	,726	1,068	1	,301	2,117	,510	8,784
	Constante	-3,176	1,079	8,669	1	,003	,042		
	PSA	-,163	,123	1,743	1	,187	,850	,667	1,082
	VolP	,012	,011	1,077	1	,299	1,012	,990	1,034
	AP	-1,016	,831	1,495	1	,222	,362	,071	1,846
	enfuroi	1,202	,657	3,346	1	,067	3,326	,918	12,056
	Constante	-3,015	1,053	8,205	1	,004	,049		
	PSA	-,140	,116	1,475	1	,225	,869	,693	1,090
Paso 5 ^a	AP	-1,244	,796	2,443	1	,118	,288	,061	1,371
	enfuroi	1,325	,645	4,220	1	,040	3,761	1,063	13,310
	Constante	-2,565	,942	7,416	1	,006	,077		
	PSA	-,140	,116	1,475	1	,225	,869	,693	1,090
	VolP	,012	,011	1,077	1	,299	1,012	,990	1,034
	AP	-1,016	,831	1,495	1	,222	,362	,071	1,846
	enfuroi	1,202	,657	3,346	1	,067	3,326	,918	12,056
	Constante	-3,015	1,053	8,205	1	,004	,049		
	PSA	-,140	,116	1,475	1	,225	,869	,693	1,090
Paso 6 ^a	AP	-1,244	,796	2,443	1	,118	,288	,061	1,371
	enfuroi	1,325	,645	4,220	1	,040	3,761	1,063	13,310
	Constante	-2,565	,942	7,416	1	,006	,077		
	PSA	-,140	,116	1,475	1	,225	,869	,693	1,090
	VolP	,012	,011	1,077	1	,299	1,012	,990	1,034
	AP	-1,016	,831	1,495	1	,222	,362	,071	1,846
	enfuroi	1,202	,657	3,346	1	,067	3,326	,918	12,056
	Constante	-3,015	1,053	8,205	1	,004	,049		
	PSA	-,140	,116	1,475	1	,225	,869	,693	1,090
Paso 7 ^a	AP	-1,263	,793	2,537	1	,111	,283	,060	1,338
	enfuroi	1,260	,641	3,864	1	,049	3,527	1,004	12,391
	Constante	-3,599	,531	45,910	1	,000	,027		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: F, PSA, VolP, Edad, imc, AP, enfuroi, diabetes.

Tabla 112 – Análisis de Regresión Logística para la aparición de RAO

5.4 RESULTADOS DEL ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

En este apartado se analizan los resultados del estudio de microbiología realizado a los urocultivos de control tras la biopsia de próstata.

5.4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE MICROBIOLOGÍA

Tal y como se expuso en el apartado 5.2.2 – Complicaciones Infecciosas por Grupo-, se encontraron un total de 33 pacientes con bacteriuria.

Tabla de contingencia

FÁRMACO	BACTERIURIA		Total
	NO	SI	
F CIPRO	156	13	169
FOSFO	167	20	187
Total	323	33	356

De estos 33 casos encontrados, 13 de ellos –lo que supone un 39.4%-, corresponde a pacientes del grupo de Ciprofloxacino. Los 20 pacientes restantes –un 60.6%- correspondieron al grupo de Fosfomicina. (Tabla 112, Fig.24)

Fármaco	Frecuencia	Porcentaje
CIPRO	13	39,4
FOSFO	20	60,6
Total	33	100,0

Tabla 112 – Fármaco utilizado y bacteriuria

BACTERIURIA

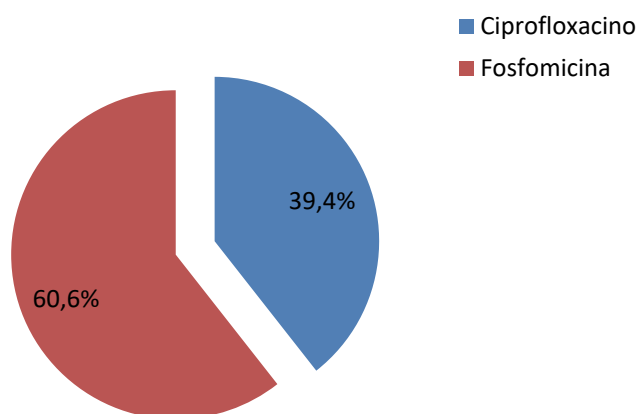


Fig. 24 – Bacteriuria según grupo de estudio

De los microorganismos aislados en los urocultivos de control realizados tras la biopsia, el más frecuente fue la *Escherichia Coli* (15 casos), suponiendo hasta un 45.5% de los casos. Le sigue a distancia, *Morganella*, con 4 casos (12.1%). Todos

los microorganismos aislados fueron bacterias Gram negativas, excepto 3 cultivos positivos para *Enterococcus*, lo que supone un 9.1% de los casos. En 2 ocasiones, se observó el crecimiento de un bacilo Gram negativo No fermentador, sin poder determinar el género / especie.

Se exponen a continuación, el listado de bacterias aisladas y su porcentaje correspondiente. (Tabla 113, Fig. 25)

Tabla de Frecuencias de Microorganismos aislados en Urocultivo

	Frecuencia	Porcentaje válido
+		
<i>E. coli</i>	15	45,5
<i>Enterococcus</i>	3	9,1
<i>Klebsiella</i>	3	9,1
<i>Morganella</i>	4	12,1
<i>Citrobacter</i>	2	6,1
<i>Enterobacter</i>	3	9,1
<i>Serratia</i>	1	3,0
Bacilo Gram-	2	6,1
Total	33	100,0
-	333	
Total	366	

Tabla 113 – Tabla de frecuencias de bacterias aisladas en urocultivo de control

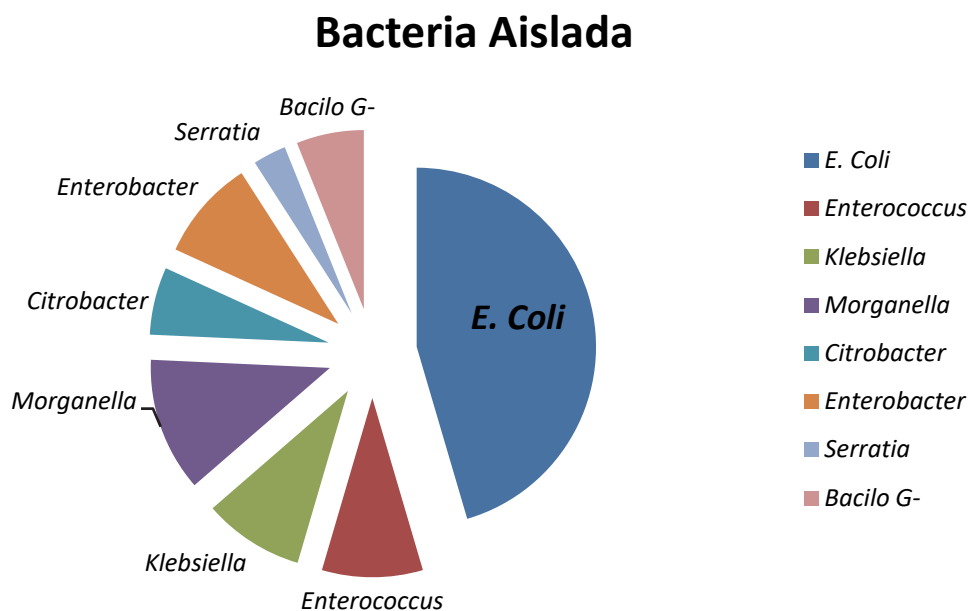


Fig. 25 – Bacterias aisladas en urocultivo de control

5.4.1.1 ESTUDIO DE SENSIBILIDADES – RESULTADOS DEL ANTIBIOGRAMA

Tal y como se recoge en los resultados de los antibiogramas realizados, describimos en este apartado las resistencias / sensibilidades a las diferentes familias de antibióticos:

- Penicilinas, Amoxicilina, Ampicilina
- Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación
- Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación
- Quinolonas (Ciprofloxacino entre ellas)
- Fosfomicina
- Aminoglucósidos
- Carbapenems
- Cotrimoxazol y derivados

Como recordatorio, se muestran los diferentes tipos de cefalosporinas y la generación en la que se encuadran. (Fig. 26)

CLASIFICACIÓN DE LAS PRINCIPALES CEFALOSPORINAS

	Ejemplos	Generalidades del espectro de actividad antimicrobiana
Primera generación	Cefalotina Cefazolina Cefalexina Cefradina Cefadroxilo	Actividad relativamente buena contra organismos gram-positivos Actividad moderada contra gram-negativos, incluyendo muchas cepas de <i>E.coli</i> , <i>P. mirabilis</i> y <i>K. pneumoniae</i>
Segunda generación	Cefamandol Cefaclor Cefuroxima Cefonicid Cefoxitina Cefotetán Cefprozil Loracarbef	Menor actividad contra estafilococos que las de primera generación Actividad impredecible contra neumococo resistente a la penicilina Mayor actividad contra <i>Haemophilus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y otros enterobacterias Cefaclor es la más sensible a las beta-lactamasas Cefoxitina inhibe a muchas enterobacterias productoras de betalactamasas (pero no a las especies de <i>Enterobacter</i> o <i>Citrobacter</i>) y a gran cantidad de bacterias anaerobias, incluyendo a <i>B. fragilis</i> Cefotetán inhibe a muchas bacterias productoras de beta-lactamasas y a la mayoría de las especies de bacteroides
Tercera generación	Cefotaxima Ceftizoxima Ceftriaxona Moxalactam Cefixima Ceftazidima Cefoperazona Cefpodoxima Ceftibuten	Menor actividad contra estafilococos Ceftriaxona y cefotaxima son las cefalosporinas más activas contra las cepas de <i>S. pneumoniae</i> resistentes a penicilina Mayor actividad contra <i>Neisseria</i> Mayor actividad contra enterobacterias, incluyendo <i>Citrobacter</i> sp., <i>Serratia marcescens</i> y <i>Providencia</i> sp Ceftazidima y cefoperazona también son activas contra <i>P. Aeruginosa</i> Solo ceftizoxima y moxalactam tienen actividad contra <i>B. fragilis</i>
Cuarta generación	Cefepima Cefpiroma	Mayor actividad contra cocos gram-positivos Mayor estabilidad contra beta-lactamasas de la clase I Cefepima también tiene actividad contra <i>P.aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i> y <i>N. gonorrhoeae</i> .

Fig. 26 – Clasificación de las cefalosporinas según generación

Se exponen ahora las tablas donde se describen las frecuencias de las diferentes sensibilidades / resistencias, de los microorganismos aislados en nuestro estudio, a los antibióticos más utilizados en la práctica clínica. (Tablas 114a – 114h)

Estudio de sensibilidad a penicilinas (Amoxicilina, Ampicilina)

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Resistente	11	35,5
Sensible	20	64,5
Total	31	100,0

Tabla 114 a – Tabla de frecuencias de sensibilidad a penicilinas.

Estudio de sensibilidad a cefalosporinas de 1ª y 2ª generación

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Resistente	12	37,5
Sensible	18	56,3
Intermedio	2	6,3
Total	32	100,0

Tabla 114b – Tabla de frecuencias de sensibilidad a cefalosporinas de 1ª y 2ª generación.

Estudio de sensibilidad a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Sensible	23	100,0

Tabla 114c – Tabla de frecuencias de sensibilidad a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación.

Estudio de sensibilidad a quinolonas

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Resistente	7	24,1
Sensible	18	62,1
Intermedio	4	13,8
Total	29	100,0

Tabla 114d – Tabla de frecuencias de sensibilidad a quinolonas

Estudio de sensibilidad a Fosfomicina

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Resistente	6	25,0
Sensible	18	75,0
Total	24	100,0

Tabla 114e – Tabla de frecuencias de sensibilidad a Fosfomicina**Estudio de sensibilidad a aminoglucósidos**

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Resistente	3	11,1
Sensible	24	88,9
Total	27	100,0

Tabla 114f – Tabla de frecuencias de sensibilidad a aminoglucósidos**Estudio de sensibilidad a carbapenems**

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Sensible	13	100,0
Total	366	

Tabla 114g – Tabla de frecuencias de sensibilidad a carbapenems**Estudio de sensibilidad a Cotrimoxazol**

Estudio Sensibilidad	Frecuencia	Porcentaje válido
Resistente	4	16,0
Sensible	21	84,0
Total	25	100,0

Tabla 114h – Tabla de frecuencias de sensibilidad a Cotrimoxazol

A continuación exponemos las resistencias a los distintos antibióticos de las cepas aisladas de E. coli (15 casos), encontradas en nuestro estudio (Tabla 115):

	Sensible	Resistente	Intermedio
Penicilinas (aminopenicilinas)	13	2	
Cefalosporinas 1 ^a , 2 ^a G	12	1	2
Cefalosporinas 3 ^a , 4 ^a G	11	0	
Quinolonas	5	6	3
Fosfomicina	12	0	
Aminoglucósidos	12	1	
Carbapenems	2	0	
Cotrimoxazol	10	4	

Tabla 115 – Tabla de resistencias de la E Coli a distintos antibióticos

Merecen especial mención los casos de pacientes que presentaron una sensibilidad intermedia a quinolonas. De los 4 pacientes encontrados con esta sensibilidad, todos ellos pertenecían al grupo de Ciprofloxacino. En su evolución:

- ❖ 1 paciente desarrolló un cuadro de infección urinaria asociada a fiebre, con criterios de sepsis, que requirió ingreso hospitalario.
- ❖ 2 pacientes presentaron clínica de infección urológica, sin fiebre, con manejo antibiótico domiciliario.
- ❖ 1 paciente presentó bacteriuria asintomática.

Si consideramos los 6 pacientes, con bacteriuria (urocultivo positivo) que desarrollaron infección urinaria asociada a fiebre (IUAF), el análisis de sus resultados de microbiología, fueron: (Tabla 116)

	Frecuencia	Porcentaje válido
E. coli	2	33,3
Klebsiella	1	16,7
Enterobacter	1	16,7
Serratia	1	16,7
Bacilo G-	1	16,7
Total	6	100,0

Tabla 116 – Tabla de frecuencias de bacterias aisladas en pacientes con IUAF

5.4.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE MICROBIOLOGÍA SEGÚN FÁRMACO

Se exponen ahora los resultados de los urocultivos realizados, según el grupo del fármaco utilizado. (Tabla 117, Fig.27)

En ambos grupos, el microorganismo aislado más frecuente fue la *Escherichia Coli*, con 9 casos en el grupo de Ciprofloxacino y 6 casos en el grupo de Fosfomicina.

En el grupo de Ciprofloxacino no hubo casos de bacteriuria por *Klebsiella*, *Serratia* ni bacilos Gram negativos No fermentadores.

Tabla de contingencia de bacteria aislada y fármaco

Bacteria Aislada	Fármaco		Total
	Ciprofloxacino	Fosfomicina	
E. coli	9	6	15
Enterococcus	1	2	3
Klebsiella	0	3	3
Morganella	1	3	4
Citrobacter	1	1	2
Enterobacter	1	2	3
Serratia	0	1	1
Bacilo G-	0	2	2
Total	13	20	33

Tabla 117 – Tabla de frecuencias de bacterias aisladas y grupo de fármaco

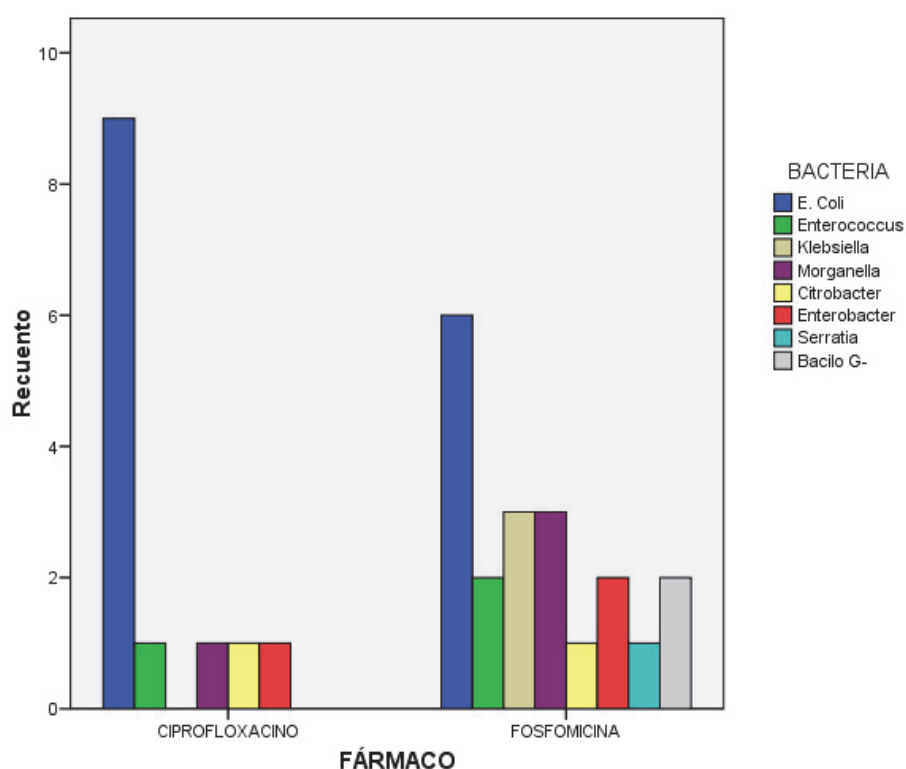


Fig. 27 – Microorganismos aislados según grupo de Fármaco

5.4.2.1 ESTUDIO DE SENSIBILIDADES – RESULTADOS DEL ANTIBIOGRAMA SEGÚN GRUPO DE FÁRMACO

Para valorar la influencia del fármaco utilizado, según la sensibilidad del microorganismo aislado, realizamos tablas de contingencia, según el grupo de fármaco y la sensibilidad a este del microorganismo aislado. (Tablas 118, 119, Fig. 28, 29)

Se realizó la prueba de chi-cuadrado para valorar su significación estadística.

Tabla de contingencia de Sensibilidad a quinolonas según fármaco

Fármaco	Sensibilidad a Quinolonas			Total
	Resistente	Sensible	Intermedio	
F Ciprofloxacino	6	2	4	12
Fosfomicina	1	16	0	17
Total	7	18	4	29

Tabla 118a – Tabla de frecuencias de sensibilidad a quinolonas y grupo de fármaco

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	18,137(a)	2	,000
Razón de verosimilitudes	21,037	2	,000
Asociación lineal por lineal	,214	1	,643
N de casos válidos	29		

a. 4 casillas (66,7%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,66.

Tabla 118b – Prueba de chi-cuadrado de sensibilidad a quinolonas según fármaco

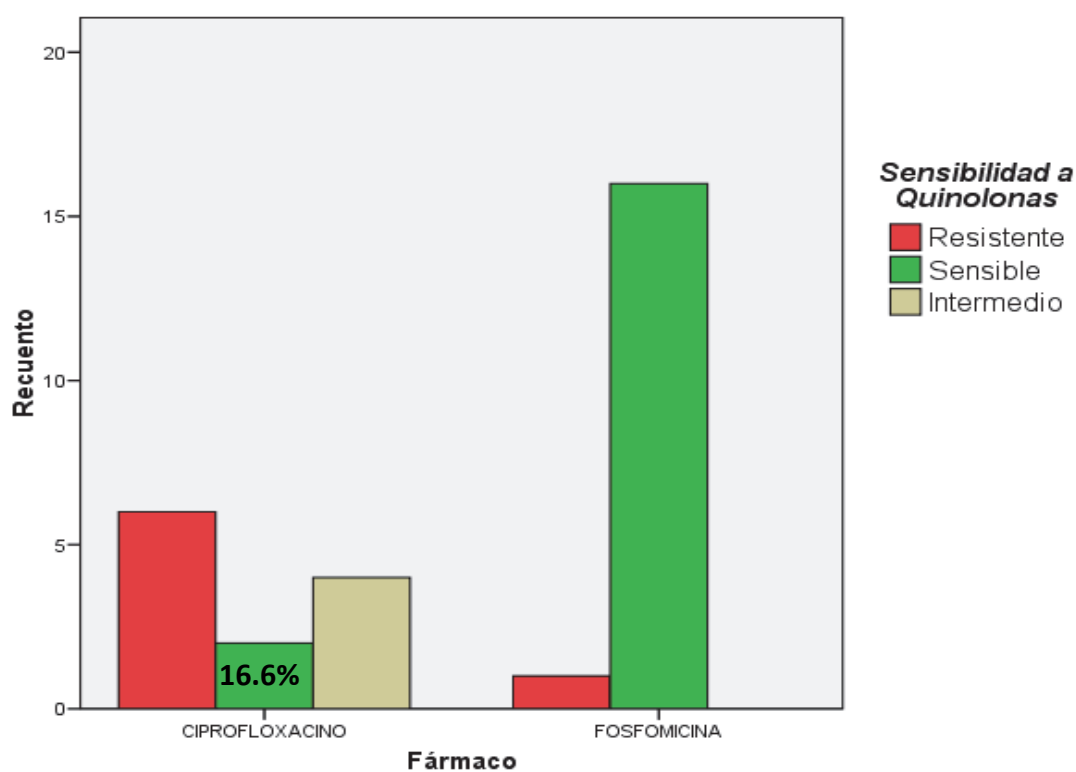


Fig. 28 – Distribución de la sensibilidad a quinolonas según fármaco

Tabla de contingencia de sensibilidad a Fosfomicina según fármaco

Fármaco	Sensibilidad a Fosfomicina		Total
	Resistente	Sensible	
F Ciprofloxacino	0	10	10
Fosfomicina	6	8	14
Total	6	18	24

Tabla 119a – Tabla de frecuencias de sensibilidad a Fosfomicina y grupo de fármaco

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,714(b)	1	,017
Corrección por continuidad(a)	3,657	1	,056
Razón de verosimilitudes	7,871	1	,005
Estadístico exacto de Fisher			
Asociación lineal por lineal	5,476	1	,019
N de casos válidos	24		

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,50.

Tabla 119b – Prueba de chi-cuadrado de sensibilidad a Fosfomicina según fármaco

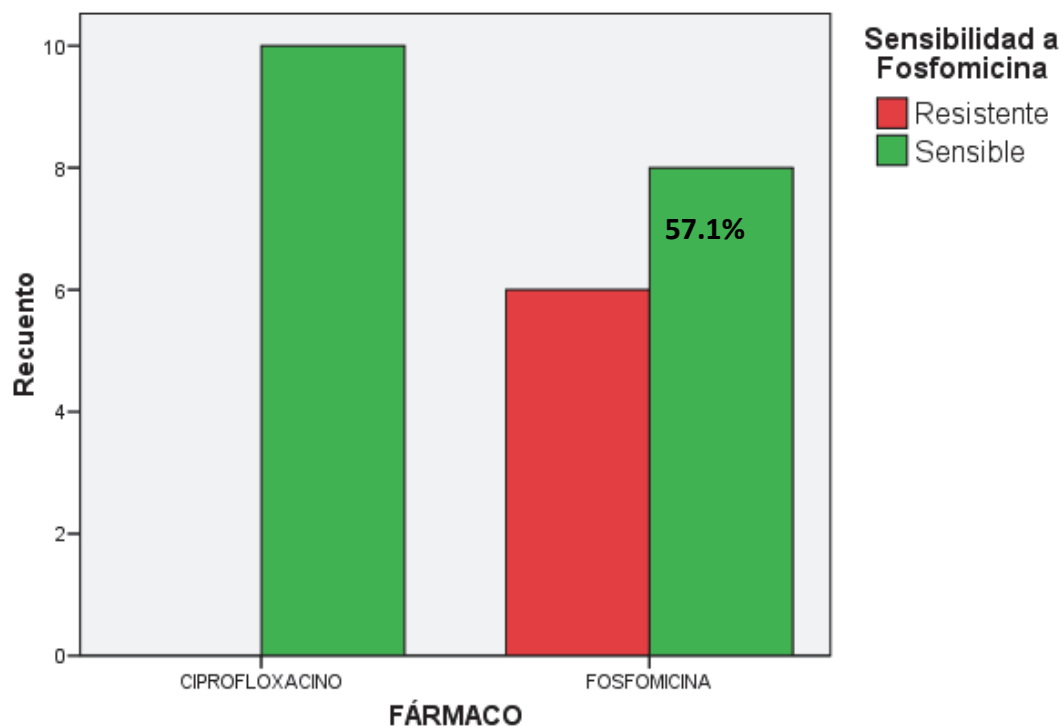


Fig. 29 – Distribución de la sensibilidad a Fosfomicina según fármaco

Tanto en el estudio de sensibilidad a quinolonas, como en el de sensibilidad a Fosfomicina, según el fármaco utilizado se obtiene una significación estadística ($p < 0.05$).

Dado que todos los datos, son obtenidos de pacientes con urocultivos positivos – bacteriuria-, se aprecia que:

- ❖ De las bacterias causantes de bacteriuria, (realizados los estudios de sensibilidad a quinolonas), en el grupo de Ciprofloxacino, la mitad eran resistentes a este fármaco, un 33.3% tenían un sensibilidad intermedia a Ciprofloxacino, y el 16.6% restante eran sensibles a este antibiótico.
- ❖ De las bacterias causantes de bacteriuria, (realizados los estudios de sensibilidad a Fosfomicina), en el grupo de Fosfomicina, el 42.9% eran resistentes a este fármaco, y hasta un 57.1% eran sensibles a este fármaco.

5.4.3. REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LOS RESULTADOS DE MICROBIOLOGÍA

En cuanto a la repercusión clínica de los resultados de microbiología, se encontró:

- ❖ De los 33 casos de bacteriuria: (Fig. 30)
 - 6 pacientes desarrollaron infección urinaria asociada a fiebre.
 - 4 pacientes con criterios de sepsis que requirieron ingreso.
 - 2 pacientes sin criterios de sepsis, con manejo ambulatorio.
 - 12 pacientes presentaron sintomatología infecciosa sin fiebre.
 - 15 pacientes No presentaron ninguna sintomatología – bacteriuria asintomática.
- ❖ De los 21 pacientes que presentaron infección urinaria asociada a fiebre:
 - 6 pacientes tenían un urocultivo positivo.
 - 3 pacientes fueron tratados con antibióticos antes de la toma del urocultivo de control.
 - 12 presentaban urocultivo negativo.

- ❖ De los 14 casos de sepsis:
 - 4 presentaron bacteriuria – urocultivo positivo.
 - 8 presentaron urocultivo negativo.
 - 2 pacientes fueron tratados antes de la toma de urocultivo de control.



Fig. 30 – Repercusión clínica de la bacteriuria

Si analizamos los 33 casos en los que se encontró un urocultivo positivo – bacteriuria-, valorando el grupo de fármaco administrado y las diferentes sensibilidades a este fármaco del microorganismo hallado, encontramos que:

- Los pacientes que presentaron infección urinaria asociada a fiebre (IUAF), en 5 casos pertenecían al grupo de Fosfomicina y 1 caso al grupo de Ciprofloxacino. En el paciente del grupo de Ciprofloxacino, se encontró un germen con sensibilidad intermedia a quinolonas. De los 5 casos del grupo de Fosfomicina, 2 eran resistentes a este fármaco, otros 2 eran sensibles y en el restante no se estudió la sensibilidad a este fármaco en el antibiograma.
- Los pacientes que presentaron síntomas de infección urinaria sin fiebre, en 9 casos pertenecían al grupo de Ciprofloxacino y en 3 casos al de Fosfomicina. De los 9 casos del grupo de Ciprofloxacino, 3 eran sensibles a este fármaco, 4 eran resistentes, y los 2 restantes tenían una sensibilidad intermedia. De los 3 casos del grupo de Fosfomicina, 1 caso era resistente a este fármaco y los otros 2 casos eran sensibles a Fosfomicina.
- Los pacientes con cuadro de bacteriuria asintomática, en 5 casos pertenecían al grupo de Ciprofloxacino y en 10 casos al grupo de Fosfomicina. De los 5 casos del grupo de Ciprofloxacino, 1 caso no tuvo

estudio de sensibilidad a este fármaco, 2 casos eran resistentes, 1 caso era sensible y el caso restante tenía una sensibilidad intermedia a quinolonas. De los 10 casos del grupo de Fosfomicina, en 5 casos no se realizó un estudio de sensibilidad para este fármaco, 1 caso era resistente y los 4 casos restantes eran sensibles a Fosfomicina. (Fig. 31)



Fig. 31 – Repercusión clínica de los pacientes con bacteriuria y sensibilidad según grupo de fármaco

De los 33 casos de bacteriuria, 18 casos aparecieron en el primer urocultivo de control, realizado a los 4 días tras la biopsia. En el segundo urocultivo de control, realizado a los 25 días de la biopsia, aparecieron 15 casos nuevos de bacteriuria. En todos los casos de bacteriuria sintomática (6 casos de IUAF y 4 casos de sepsis), el primer urocultivo de control tras la biopsia (a los 4 días) fue positivo.

Ninguno de los pacientes con bacteriuria detectada en el segundo urocultivo de control (25 días), con un primer urocultivo negativo, desarrolló un cuadro clínico infeccioso.

5.5. RESULTADOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Nos parece importante señalar, en este estudio, la eficacia clínica de las biopsias de próstata realizadas en nuestro estudio, mostrando los resultados de anatomía patológica y los factores relacionados.

En cuanto a los resultados del estudio de anatomía patológica de la biopsias realizadas, en un 54.5% de los casos (198 pacientes) la biopsia fue negativa para neoplasia, y en el restante 45.5% (165 pacientes) se evidenció la existencia de un adenocarcinoma de próstata.

La mediana de PSA fue de 7.2 ng/mL, con un rango de 4.03 a 115 ng/mL.

La mediana del cociente de PSA libre/total fue de 0.16, con un rango de 0.03 a 0.83.

En un 78.4% de los casos se trataba de la primera biopsia, siendo el resto –un 21.6%- para biopsias de repetición.

En un 81.7% de los casos (263 pacientes) el tacto rectal realizado no fue sospechoso de malignidad. En el resto, un 18.3% presentaban un tacto sospechoso para adenocarcinoma de próstata: 18% (58 casos) con un cT2 y un 0.3% (1 caso) para cT3.

Realizamos una prueba de T de Student para comparar las medias de PSA, volumen prostático, edad y cociente PSA libre/total, con respecto al resultado de anatomía patológica. (Tabla 120)

Prueba T		Estadísticos de grupo			
AP		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
PSA	Negativa	196	8,3548	4,58229	,32731
	Adenocarcinoma	159	10,9331	13,50637	1,07112
VolP	Negativa	191	53,9421	27,37728	1,98095
	Adenocarcinoma	155	36,3412	16,81791	1,35085
Edad	Negativa	198	63,88	7,061	,502
	Adenocarcinoma	165	67,02	8,403	,654
PSA_LT	Negativa	112	,1913	,08730	,00825
	Adenocarcinoma	91	,1657	,11134	,01167

Prueba de muestras independientes									
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia Inferior Superior
PSA	Se han asumido varianzas iguales	13,789	,000	-2,502	353	,013	-2,57830	1,03065	-4,60528 -,55131
	No se han asumido varianzas iguales			-2,302	187,559	,022	-2,57830	1,12002	-4,78775 -,36885
VolP	Se han asumido varianzas iguales	23,874	,000	7,002	344	,000	17,60087	2,51358	12,65695 22,54479
	No se han asumido varianzas iguales			7,341	321,909	,000	17,60087	2,39770	12,88373 22,31800
Edad	Se han asumido varianzas iguales	4,226	,041	-3,876	361	,000	-3,145	,812	-4,742 -1,549
	No se han asumido varianzas iguales			-3,815	321,194	,000	-3,145	,824	-4,767 -1,523
PSA_LT	Se han asumido varianzas iguales	,200	,655	1,837	201	,068	,02562	,01394	-,00188 ,05311
	No se han asumido varianzas iguales			1,792	168,322	,075	,02562	,01429	-,00260 ,05383

Tabla 120. Prueba T para comparación de variables cuantitativas en los resultados de anatomía patológica.

Encontramos diferencias significativas en las variables de PSA, volumen prostático y edad. Así, los pacientes con estudio de AP negativo para neoplasia tenían una media de PSA de 8.35 ng/mL frente al 10.93 ng/mL de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata ($p: 0.022$). También encontramos que los pacientes con resultado negativo tenían un volumen prostático medio de 53.9 cc y una edad media de 63 años, frente a los 36.34 cc y 67 años de media del grupo de pacientes con adenocarcinoma de próstata ($p < 0.001$ en ambos casos).

Exponemos ahora en tablas de contingencia, los resultados de las variables cualitativas analizadas, realizando la prueba de chi-cuadrado para establecer su significación estadística.

Para un análisis más exhaustivo de los factores que hemos visto con anterioridad: PSA, volumen prostático (VolP) y edad, las transformamos en variables cualitativas creando grupos: $PSA \leq 10$ ng/mL vs $PSA > 10$ ng/mL; $VolP \leq 40$ cc vs $VolP > 40$ cc; $edad \leq 65$ años vs $edad > 65$ años. Añadimos también la variable de Densidad de PSA, que conjuga 2 variables en estudio: PSA y volumen prostático. (Tablas 121 – 125)

NIVELES DE PSA

Tabla de contingencia

	Anatomía Patológica		Total
	Negativo	Adenocarcinoma	
PSA ≤10 ng/mL	153	112	265
PSA >10 ng/mL	43	47	90
Total	196	159	355

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,694(b)	1	,101		
Corrección por continuidad(a)	2,306	1	,129		
Razón de verosimilitudes	2,683	1	,101		
Estadístico exacto de Fisher				,111	,065
Asociación lineal por lineal	2,687	1	,101		
N de casos válidos	355				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 40,31.

Tabla 121. Prueba chi-cuadrado para niveles de PSA.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de adenocarcinoma de próstata en los grupos PSA > 10 ng/mL vs PSA ≤ 10 ng/mL.

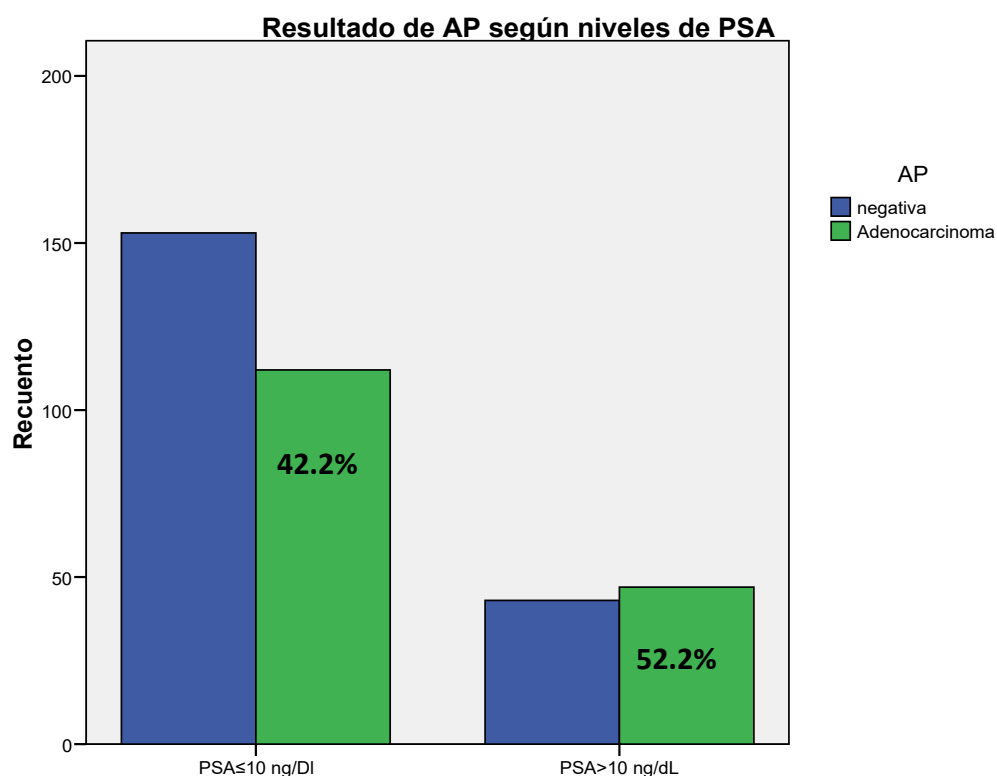


Fig. 32 – Resultado de Anatomía Patológica según los niveles de PSA

TAMAÑO PROSTÁTICO

Tabla de contingencia

		Anatomía Patológica		Total
		Negativo	Adenocarcinoma	
VOLUMEN PROSTÁTICO	≤40cc	72	105	177
	>40cc	119	50	169
Total		191	155	346

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	30,913(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	29,722	1	,000		
Razón de verosimilitudes	31,448	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	30,824	1	,000		
N de casos válidos	346				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 75,71.

Tabla 122. Prueba chi-cuadrado para volumen prostático.

En este análisis encontramos que los pacientes con volumen prostático ≤40 cc presentaron en un 59.3% de los casos una biopsia positiva para neoplasia (105 de 177 pacientes), mientras que en los pacientes con volumen prostático >40 cc, la incidencia de adenocarcinoma bajó hasta el 29.5% (50 de 169 pacientes), con una diferencia significativa ($p < 0.001$). (Fig.33)

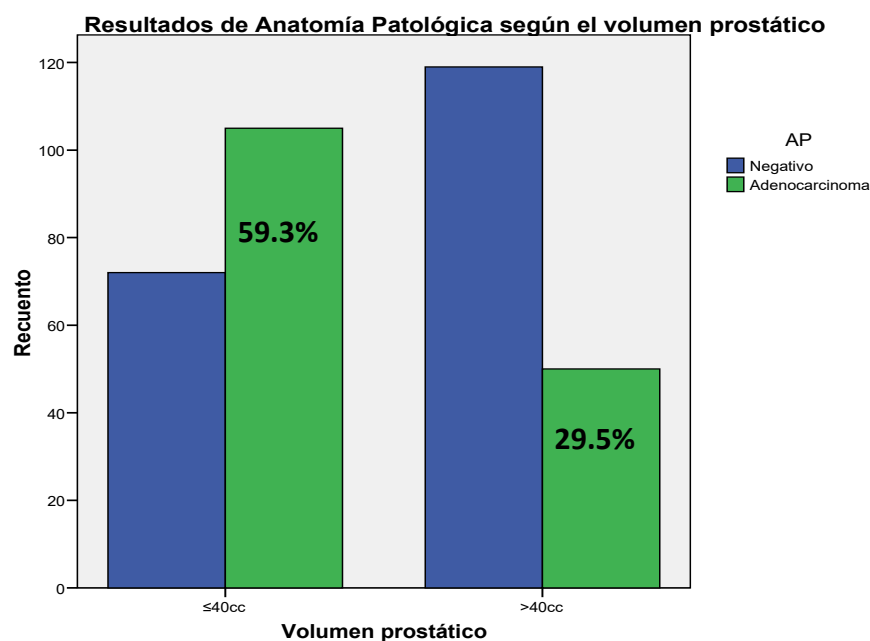


Fig. 33 – Resultado de Anatomía Patológica según el volumen prostático

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de adenocarcinoma y los grupos según los niveles de PSA. Por el contrario, si se encontraron en los grupos según el tamaño prostático. Calculamos la densidad de PSA para valorar conjuntamente estos dos factores. Recordamos que la densidad de PSA se calcula según la fórmula: $PSA / \text{volumen prostático}$.

DENSIDAD DE PSA

La mediana de densidad de PSA en nuestra serie fue de 0.17, con un rango de 0.04 a 5.07.

Realizamos una prueba de T-Student para valorar la diferencia de medias con respecto a la aparición de adenocarcinoma de próstata en la biopsia. (Tabla 123)

Estadísticos de grupo PRUEBA -T

Anatomía Patológica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Densidad PSA Negativo	189	,1912	,13753	,01000
Adenocarcinoma	154	,3913	,61635	,04967

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
densidadpsa	Se han asumido varianzas iguales	23,770	,000	-4,336	341	,000	-,20019	,04617	-,29100	-,10938
	No se han asumido varianzas iguales			-3,951	165,445	,000	-,20019	,05066	-,30022	-,10016

Tabla 123. Prueba T para comparación de densidad de PSA en los resultados de anatomía patológica.

En esta prueba encontramos diferencias significativas, de forma que los pacientes con biopsia negativa para neoplasia tenían una media de densidad de PSA de 0.19, mientras que los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata la media de densidad de PSA subía hasta el 0.39.

Realizamos ahora grupos según la densidad de PSA: densidad de $PSA \leq 0.2$ vs densidad de $PSA > 0.2$.

Exponemos la tabla de frecuencias según estos grupos de densidad de PSA con respecto a los resultados de anatomía patológica y su prueba de chi-cuadrado. (Tabla 124)

Tabla de contingencia

		Anatomía Patológica		Total
		Negativo	Adenocarcinoma	
Densidad PSA	≤0.2	128	68	196
	>0.2	57	83	140
Total		185	151	336

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,960(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	18,978	1	,000		
Razón de verosimilitudes	20,076	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	19,900	1	,000		
N de casos válidos	336				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 62,92.

Tabla 124. Prueba chi-cuadrado para densidad de PSA.

En este análisis encontramos que los pacientes con densidad de $PSA \leq 0.2$ presentaron en un 34.6% una biopsia positiva (68 de 196 pacientes), mientras que en los pacientes con densidad de $PSA > 0.2$, la incidencia de biopsia positiva para adenocarcinoma subió hasta el 59.2% (83 de 140 pacientes), con una diferencia significativa ($p < 0.001$). (Fig.34)

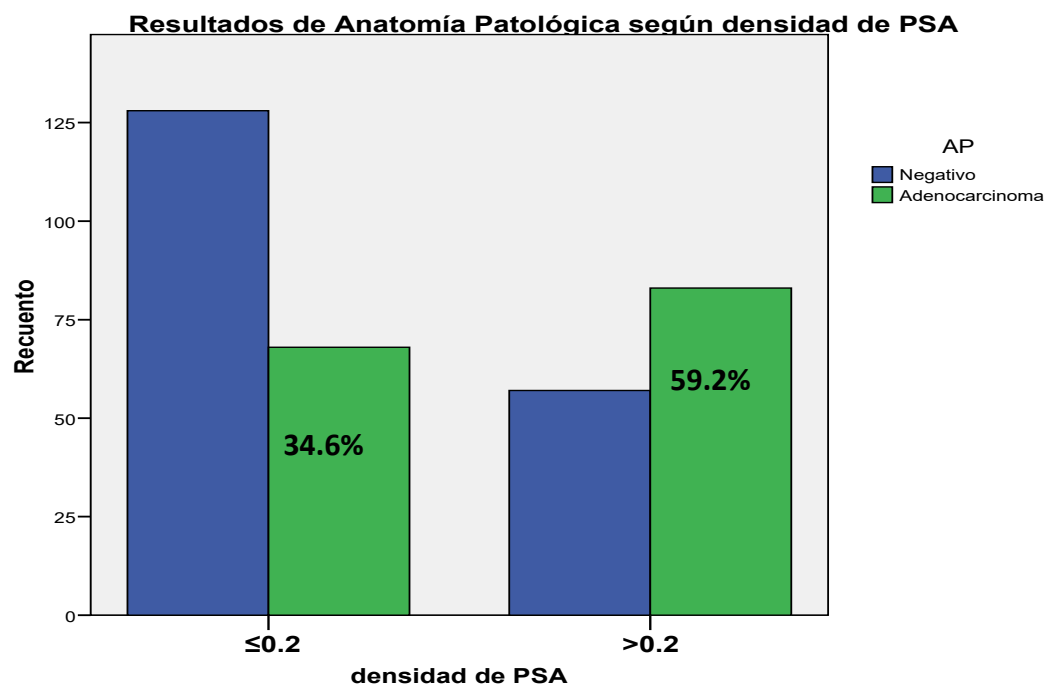


Fig. 34 – Resultado de Anatomía Patológica según densidad de PSA

EDAD

Tabla de contingencia

		Anatomía Patológica		Total
		Negativo	Adenocarcinoma	
edad	≤65 años	115	65	180
	>65 años	83	100	183
Total		198	165	363

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,572(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	11,836	1	,001		
Razón de verosimilitudes	12,651	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	12,537	1	,000		
N de casos válidos	363				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 81,82.

Tabla 125. Prueba chi-cuadrado para edad.

En este análisis encontramos que los pacientes con edad ≤65 años presentaron en un 36.1% de los casos una biopsia positiva (65 de 180 pacientes), mientras que en los mayores de 65 años, la incidencia de biopsia positiva para adenocarcinoma subió hasta el 54.6% (100 de 183 pacientes), con una diferencia significativa ($p < 0.001$). (Fig.35)

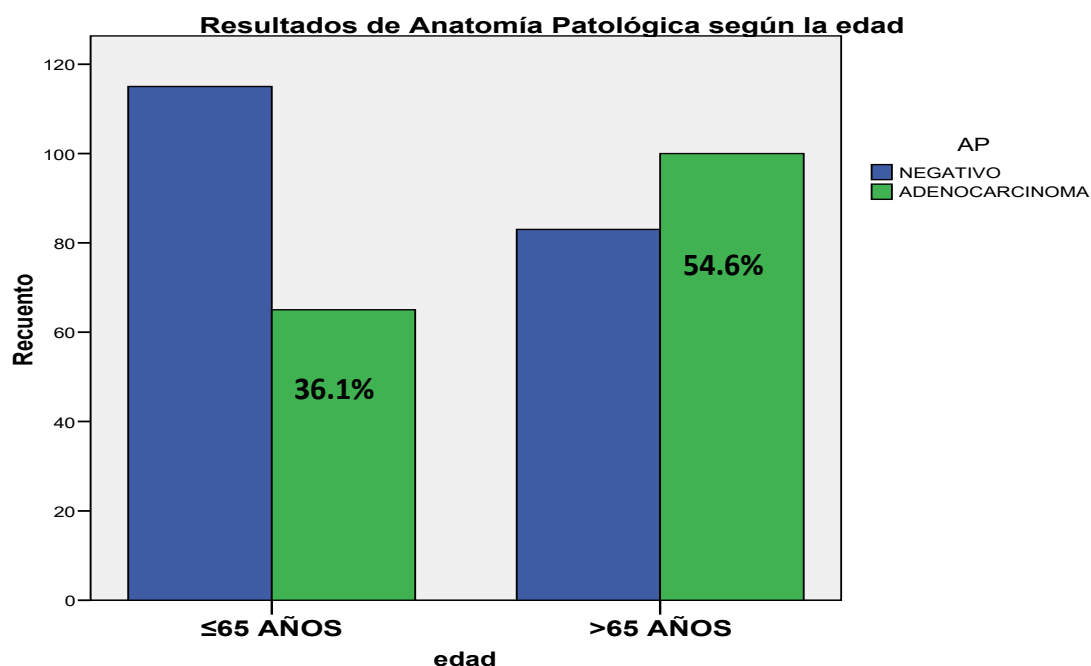


Fig. 35 – Resultado de Anatomía Patológica según edad

TACTO RECTAL

Tabla de contingencia

		Anatomía Patológica		Total
		Negativo	Adenocarcinoma	
TACTO RECTAL	Normal	159	102	261
	Patológico	17	42	59
Total		176	144	320

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	20,042(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	18,766	1	,000		
Razón de verosimilitudes	20,279	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	19,979	1	,000		
N de casos válidos	320				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 26,55.

Tabla 126. Prueba chi-cuadrado para el tacto rectal.

En este análisis encontramos que los pacientes con tacto rectal normal, tuvieron una biopsia positiva en el 39% de los casos (102 de 261 pacientes), mientras que si el tacto rectal fue patológico, la incidencia de adenocarcinoma subió hasta el 71.1% de los casos (42 de 59 pacientes), con una diferencia significativa ($p < 0.001$). (Fig.36)

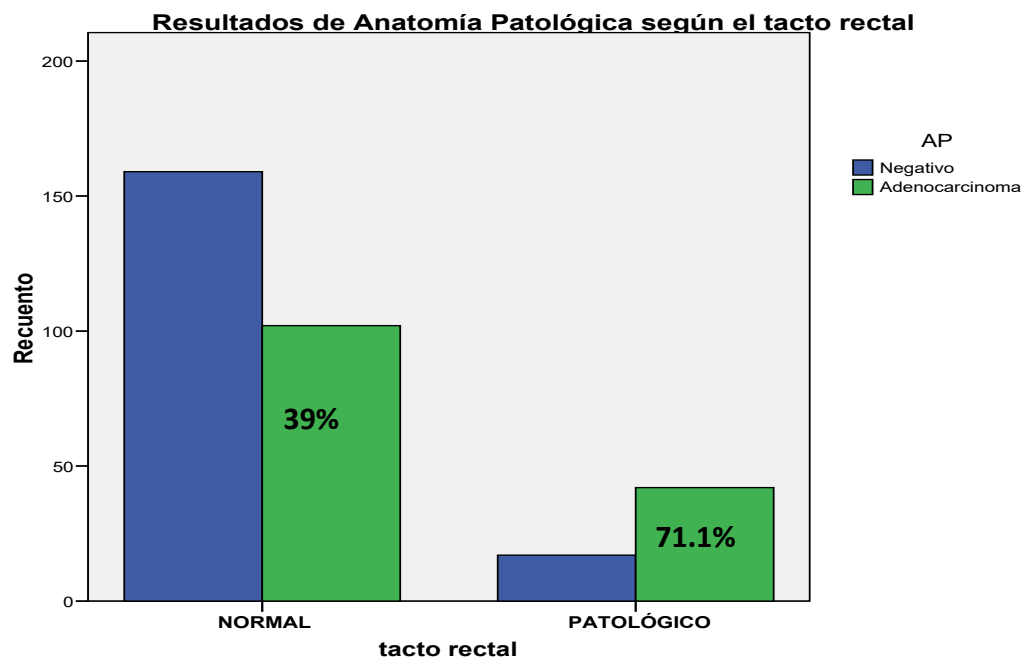


Fig. 36 – Resultado de Anatomía Patológica según el tacto rectal

BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA

Tabla de contingencia

		Anatomía Patológica		Total
		Negativo	Adenocarcinoma	
Biopsia previa	NO	136	147	283
	SI	59	16	75
Total		195	163	358

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	22,400(b)	1	,000		
Corrección por continuidad(a)	21,182	1	,000		
Razón de verosimilitudes	23,785	1	,000		
Estadístico exacto de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	22,337	1	,000		
N de casos válidos	358				

a. Calculado solo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 34,15.

Tabla 127. Prueba de chi-cuadrado para los antecedentes de biopsia prostática previa.

En este análisis encontramos que los pacientes a los que se les realizó por primera vez una biopsia prostática, es decir sin antecedentes de biopsia prostática previa, tuvieron una biopsia positiva en el 51.9% de los casos (147 de 283 pacientes), mientras que para los pacientes con biopsia de repetición, la incidencia de adenocarcinoma bajó hasta el 21.3% de los casos (16 de 75 casos), con una diferencia significativa ($p < 0.001$). (Fig.37)

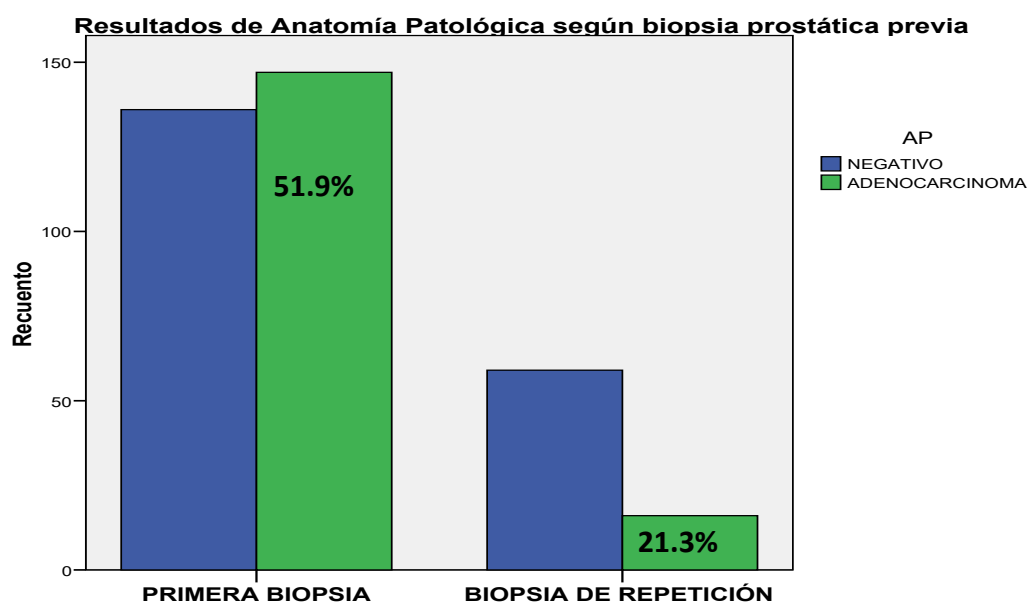


Fig. 37 – Resultado de Anatomía Patológica según biopsia prostática previa.

Realizamos ahora un estudio multivariante mediante un análisis de Regresión Logística para valorar la relación de riesgo de estas variables analizadas con respecto a la aparición de un resultado positivo para adenocarcinoma en el estudio de Anatomía Patológica. Utilizamos el método de pasos hacia atrás, condicional (Wald).

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a)	PSA	-,064	,103	,385	1	,535	,938
	VolP	-,029	,015	3,724	1	,054	,971
	Edad	,095	,026	13,538	1	,000	1,100
	tactopatol	1,876	,684	7,518	1	,006	6,530
	PSA_LT	-,942	1,781	,280	1	,597	,390
	Biop_previas	-1,116	,444	6,331	1	,012	,327
	densidadpsa	1,464	2,796	,274	1	,601	4,323
	Constante	-4,777	1,759	7,373	1	,007	,008
Paso 2(a)	PSA	-,020	,059	,111	1	,739	,981
	VolP	-,036	,010	12,654	1	,000	,965
	Edad	,094	,025	13,539	1	,000	1,098
	tactopatol	1,890	,683	7,656	1	,006	6,616
	PSA_LT	-,979	1,782	,302	1	,583	,376
	Biop_previas	-1,129	,442	6,513	1	,011	,323
	Constante	-4,433	1,606	7,615	1	,006	,012
Paso 3(a)	VolP	-,036	,010	12,965	1	,000	,965
	Edad	,093	,025	13,451	1	,000	1,098
	tactopatol	1,840	,665	7,651	1	,006	6,294
	PSA_LT	-,884	1,766	,250	1	,617	,413
	Biop_previas	-1,155	,436	7,020	1	,008	,315
	Constante	-4,553	1,567	8,440	1	,004	,011
Paso 4(a)	VolP	-,037	,010	14,674	1	,000	,964
	Edad	,092	,025	13,240	1	,000	1,096
	tactopatol	1,872	,662	7,987	1	,005	6,499
	Biop_previas	-1,141	,435	6,895	1	,009	,319
	Constante	-4,570	1,568	8,491	1	,004	,010

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: PSA, VolP, Edad, tactopatol, PSA_LT, Biop_previas, densidadpsa.

Tabla 128. Análisis de Regresión Logística para la presencia de adenocarcinoma de próstata en los resultados de Anatomía Patológica.

En este estudio se confirma que el volumen prostático, la edad, el tacto rectal y los antecedentes de biopsia previa influyen en la aparición de un diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. La presencia de un tacto rectal patológico presentó una odss ratio de 6.49, es decir se multiplica el riesgo de adenocarcinoma por más de 6 veces.



DISCUSIÓN

6- DISCUSIÓN

6.1 DISCUSIÓN SOBRE EL DISEÑO DEL ENSAYO

Existen numerosos estudios sobre la profilaxis antibiótica para los procedimientos urológicos, en general, y para la biopsia prostática transrectal, en particular.

Una revisión sistemática realizada por Bootsma, quien realiza un metaanálisis de estudios controlados randomizados, confirma que la profilaxis reduce la tasa de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática³⁴.

Ahondando sobre la importancia del uso de la profilaxis antibiótica en la biopsia transrectal de próstata, comentamos el trabajo de Yang. Se trata de otro metaanálisis sobre ensayos clínicos controlados donde se concluye sobre el beneficio de la utilización de la profilaxis antibiótica en la biopsia transrectal de próstata, la cual reduce las complicaciones infecciosas. Incluye 22 estudios, con 3846 pacientes, con 9 ensayos que analizaban el uso de antibiótico vs placebo. Todas las complicaciones infecciosas disminuyeron de forma significativa con el uso de antibiótico ($p < 0.05$), incluyendo bacteriuria (RR:0.25, IC:0.15-0.42), bacteriemia (RR:0.67, IC:0.49-0.92); fiebre (RR:0.39, IC:0.23-0.64), ITU (RR:0.37, IC:0.22-0.62) y hospitalización (RR:0.13, IC:0.03-0.55). No existieron diferencias importantes entre el uso de una pauta larga o una pauta corta de tratamiento y con el uso de monodosis, salvo un mayor riesgo de bacteriuria en el tratamiento corto con respecto al tratamiento de pauta larga (RR:2.09, IC:1.17-3.73), $p:0.01$), y con la monodosis con respecto a una dosis múltiple (RR:1.98, IC:1.18-3.33, $p:0.01$). Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a un tratamiento oral vs sistémico, con respecto a la aparición de estas complicaciones infecciosas³⁵.

A pesar de la existencia previa de estos estudios, incluso comparando también los dos fármacos utilizados en nuestro estudio (Ciprofloxacino y Fosfomicina), consideramos que tiene gran importancia la realización de este trabajo tanto por las diferencias en el diseño y resultados encontrados -con respecto a otros estudios similares-, así como por el ámbito geográfico de estudio, ya que cada zona cuenta con su propio perfil de gérmenes causantes de infecciones y sus distintas resistencias.

6.1.1. PRINCIPIOS SOBRE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA Y ELECCIÓN DE ANTIBIÓTICO

Existen unos principios sobre la profilaxis antibiótica, los cuales ayudan a proteger al paciente de la infección pero sin incrementar el riesgo de resistencias. Estos principios son generales, aunque siempre hay que individualizar cada caso.

Los principios sobre profilaxis antibiótica⁹, tratan sobre:

- a) Tiempo de administración
- b) Vía de administración
- c) Duración del régimen
- d) Elección de antibiótico
- e) Tipo de procedimiento

a) TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN

Si observamos los distintos estudios que existen sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica, pronto nos daremos cuenta de que no existe unanimidad en cuanto al tiempo ideal de la administración de la profilaxis. Por ejemplo, en un estudio de Volkan Sen, de 2015, se realiza la administración de Monurol 3 g la noche antes del procedimiento y la de Ciprofloxacino 500 mg, 1 hora antes³⁶.

En el estudio de Lista, donde se comparan también estos dos antibióticos, se administra Monurol 3 g la noche antes y otro la noche después de la biopsia. En cuanto a la administración de Ciprofloxacino, se especifica que se toma durante 5 días, cada 12 horas, si bien no consta el momento de inicio de la administración.³⁷

En el trabajo de Bateni, donde se compara también el Ciprofloxacino como profilaxis para la biopsia prostática transrectal, en un brazo se usaba una monodosis de Ciprofloxacino 500 mg, 2 horas antes del procedimiento³⁸.

En las Guías Europeas sobre Infecciones Urológicas (2015)⁹, se menciona que no existen estudios claros sobre el tiempo de administración de la profilaxis para la prevención de infecciones urológicas, y que usamos los datos extrapolados de otros estudios sobre infecciones de heridas y profilaxis de cirugía digestiva³⁹. Aún así, se considera que de 1 a 2 horas, antes del procedimiento, es el tiempo óptimo para la profilaxis.

Si consideramos las especificaciones de farmacocinética de estos medicamentos, en la Ficha Técnica del Ciprofloxacino de la AEMPS (Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios) se indica que: "Tras la administración oral, el

Ciprofloxacino se absorbe en el intestino delgado, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en 60-90 minutos.”

En cuanto a la Ficha Técnica del Monurol de la AEMPS, se especifica que: “Tras la administración de una dosis de 2 o 3 g, se alcanzan niveles plasmáticos de 20-30 mcg / mL, a las 2 horas, siendo su semivida plasmática independiente de la dosis”.

En un trabajo reciente de Rhodes, se valoran las concentraciones de Fosfomicina en el plasma, y en la zona periférica y transicional de la próstata. Así, después de la administración de 3 g de Fosfomicina, por vía oral, se comprobó que tras una hora aparecían niveles adecuados de Fosfomicina en el plasma, en la zona periférica y en la zona transicional de la próstata. También se apreciaba que las concentraciones adecuadas de antibiótico, variaban en el tiempo según la zona. Así, en el plasma se encontraban de 1h a 12h tras la administración, en la zona transicional de 1h a 9h tras la administración, y en la zona periférica de 1h a 4h tras la administración⁴⁰.

En nuestro estudio utilizamos, tanto el Ciprofloxacino 500 mg, como el Monurol 3 g, 1 hora antes del procedimiento, considerando que es un tiempo adecuado para la eficacia de la profilaxis.

b) VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tanto el Ciprofloxacino como la Fosfomicina se absorben bien por vía oral, con una adecuada biodisponibilidad. Además, la vía oral es la recomendada en la mayoría de las intervenciones, dada la facilidad y comodidad para el paciente.

En algunos trabajos se describe la utilización de la vía parenteral, como el de Joong Won Choi, que utiliza Ciprofloxacino parenteral previo a la biopsia y después vía oral durante 3 días. Este formato no parece aportar ninguna ventaja⁴¹.

Podría pensarse en la utilización de otro tipo de antibióticos, de mayor espectro y perfil de eficacia (por ejemplo, aminoglucósidos, derivados del carbapenem,...), pero esto se discutirá en el apartado de la elección de antibiótico.

c) DURACIÓN DEL RÉGIMEN DE PROFILAXIS

No existe un régimen de profilaxis que este adecuadamente definido y recomendado en su duración. Por principio, la duración de la profilaxis debería ser la mínima eficaz, y lo ideal es una sola toma de antibiótico previa al procedimiento. Solo debería alargarse este tratamiento en casos de riesgo aumentado a la infección⁹.

En la bibliografía encontramos diferencias notables en cuanto a la duración del régimen de profilaxis, incluso cuando se trata del mismo tipo de antibiótico.

Así, por ejemplo: en el trabajo de Lista, utiliza Monurol 3 g durante 48 h (dos dosis) y Ciprofloxacino durante 5 días³⁷.

Otros autores, como Joong Won Choi, utilizan un régimen de 3 días para el Ciprofloxacino⁴¹. De forma parecida, Atilgan, utiliza el Ciprofloxacino 1 día previo a la biopsia y en los 3 días posteriores a ella⁴².

Nosotros utilizamos una monodosis de Ciprofloxacino y Monurol, tanto por su comodidad, como por su eficacia ya contrastada. En otros estudios se utiliza también este régimen de profilaxis, como en el realizado por Volkan Sen³⁶.

Existen trabajos que avalan la utilización de monodosis.

En el estudio de Bateni de 2013, se compara el régimen de monodosis de Ciprofloxacino 500 mg + Metronidazol 500 mg, previo a la biopsia, contra el mismo tratamiento mantenido durante 3 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de infección del tracto urinario con y sin fiebre, ni a complicaciones No infecciosas. Por el contrario se observó un aumento de la bacteriuria en los pacientes en régimen de monodosis (15% vs 5%, p: 0.035)³⁸.

En otro trabajo, de Bulut, se compara el régimen de monodosis de Ciprofloxacino oral de 750 mg contra su uso durante 3 días. No se encontraron diferencias significativas en la aparición de cualquier evento infeccioso (fiebre, prostatitis, orquiepididimitis...). Este autor concluye que es segura la utilización de una monodosis de Ciprofloxacino, y que el incremento en la duración de la profilaxis no disminuye las complicaciones infecciosas. Además, la monodosis resulta más fácil de administrar y reduce costes⁴³.

d) ELECCIÓN DE ANTIBIÓTICO

Según las guías europeas de cáncer de próstata, está recomendada la profilaxis antibiótica antes de la realización de una biopsia de próstata, y las quinolonas serían las drogas de elección, siendo superior el Ciprofloxacino al Ofloxacino⁴⁴. También se hace mención al aumento de las resistencias a las quinolonas y su asociación con complicaciones severas postbiopsia².

A pesar de esta aseveración, no está clara la elección del antibiótico, ya que es necesario considerar las variaciones en el espectro de bacterias y su sensibilidad a los diferentes antibióticos, propias de cada zona. Por eso es tan importante conocer los patógenos frecuentes propios de cada entorno, su sensibilidad y virulencia, y establecer guías antibióticas locales⁹.

Según las recomendaciones para la prescripción de antibióticos, elaboradas por la Consejería de Sanidad y Consumo de nuestra Región de Murcia, el patógeno más frecuente causante de infección de orina complicada (como es la que ocurre después de una instrumentación) es la *Escherichia coli*. Le siguen *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus del grupo B* y *Candida*. El antibiótico recomendado es una quinolona: Ciprofloxacino vs Levofloxacino²⁸.

También es necesario señalar el estudio multicéntrico de Wagenlehner, realizado en 84 centros de Europa, Asia, África y Sudamérica. Se trata de un estudio prospectivo sobre complicaciones infecciosas tras biopsia prostática y en él se pone de manifiesto que la profilaxis antibiótica se administró previa a la biopsia en un 98.2%, predominando el uso de fluoroquinolonas, llegando éstas hasta un 92.5% de los casos²⁶.

El Ciprofloxacino tiene un espectro de acción que incluye a bacterias Gram negativas, siendo éstas las causantes de la mayoría de las infecciones urinarias. Según su Ficha Técnica, el Ciprofloxacino se excreta ampliamente y sin modificar en la orina tanto por filtración glomerular como mediante secreción tubular, lo que le confiere especial eficacia en infecciones urinarias. Dado que su unión a proteínas plasmáticas es baja (20-30%) y que el Ciprofloxacino se encuentra en general presente en el plasma en forma no ionizada, prácticamente la totalidad de la dosis administrada difunde libremente al espacio extravascular. Como resultado de esto las concentraciones de Ciprofloxacino en determinados líquidos y tejidos corporales pueden ser marcadamente superiores que las correspondientes por sus concentraciones plasmáticas.

Así, la preferencia de elección de fluoroquinolonas se debe a su farmacocinética favorable, ya que son compuestos básicos y liposolubles que difunden bien en el tejido prostático, incluso en ausencia de inflamación. Por el contrario, la mayoría del resto de antibióticos activos frente a bacterias Gram negativas (como betalactámicos, Nitrofurantoína y los aminoglucósidos) difunden muy pobremente a medida que se reduce la inflamación prostática⁴⁵.

Con estos datos, no es difícil imaginar que el antibiótico "estándar", para la profilaxis en biopsia de próstata, sea una quinolona. Pero, tal y como adelantábamos en la justificación del estudio, la utilización de estos antibióticos no está exenta de problemática. Así, aunque en la Ficha Técnica del producto (con fecha de revisión de Diciembre-2007) consta que la prevalencia de resistencia de la *E. coli* a Ciprofloxacino sería de tan solo el 2-7%, este hecho se aleja de la realidad en nuestro medio. De tal modo, en el informe de resistencias a antibióticos

realizado en Europa en 2014, se recoge que la tasa de resistencias de la *E. coli* a Ciprofloxacino alcanzaba, en España, hasta el 34%¹⁹.

En los últimos años se ha constatado un aumento de las resistencias a este antibiótico²¹, lo que se ha traducido en un incremento en las infecciones graves tras biopsia prostática, como se aprecia en los siguientes estudios.

En el estudio multicéntrico de Loeb, se comparan las tasas de hospitalización de pacientes sometidos a biopsia prostática (con una n de 17472 pacientes) frente a un grupo control (n de 134977 pacientes). Así, a los 30 días de la biopsia la tasa de hospitalización fue del 6.9%, significativamente mayor al 2.7% del grupo control. Se apreció que el riesgo de complicaciones infecciosas que requerían hospitalización después de la biopsia fue significativamente mayor en los últimos años ($p:0.001$)²⁷.

En la misma línea, Carignan alerta sobre un incremento en las complicaciones infecciosas. Este autor realiza un seguimiento de 5798 pacientes canadienses sometidos a biopsia de próstata, entre 2002 y 2011. Encontró que entre 2002 y 2009, la incidencia de complicaciones infecciosas fue de 0.52 por cada 100 biopsias realizadas, frente a los 2.15 en los años 2010 y 2011 ($p<0.001$). La *Escherichia coli* fue el patógeno predominante, aislándose hasta en un 75% de los casos⁴⁶.

En el estudio de Nam, donde se estudia la tasa de hospitalización tras biopsia prostática en 75190 pacientes canadienses, entre 1996 y 2005, los resultados son similares. Así, la tasa de hospitalización en los 30 días siguientes a la biopsia prostática fue del 1% en 1996, subiendo hasta el 4.1% en 2005. En la mayoría de los casos la hospitalización se debió a complicaciones infecciosas, lo que ocurrió en un 72% de los casos⁴⁷.

También es de resaltar el estudio de Lodeta, donde se evalúa la aparición de sepsis en 913 pacientes sometidos a biopsia prostática, entre 2009 y 2013. En su serie se observaron 26 casos (2.8%) de sepsis, con un paciente fallecido entre ellos. Lo que resulta novedoso es que, evaluando las historias clínicas de los pacientes, se apreció que 18 de estos 26 pacientes habían llevado tratamiento antibiótico prolongado previo a la biopsia, y lo que es importante destacar, en 15 de estos 18 pacientes, el motivo de este tratamiento antibiótico fue el aumento de PSA sin evidencia de infección. Catorce de estos tratamientos se llevaron a cabo con Ciprofloxacino. Como en los anteriores trabajos, también se apreció una fuerte tendencia al aumento de la aparición de sepsis con el paso de los años. Así, pasa de una tasa del 0.93% en 2009 al 4.29% y 4.35% en 2011 y 2012, seguido de una reducción en 2013 (1.4%). Lodeta observó que el aumento en la aparición de sepsis tras la biopsia coincidía con la introducción en la práctica clínica habitual del uso de antibiótico por aumento de PSA, sin signos de infección. Por el contrario existía una disminución en la incidencia de sepsis, que coincidía en el tiempo con el

abandono de esta práctica. Estas observaciones indican la asociación entre el incremento de la incidencia de sepsis y el aumento de la prevalencia de resistencias (particularmente a las fluoroquinolonas), siendo su causa más frecuente el uso indiscriminado de antibióticos⁴⁸. También debe mencionarse que esta práctica de indicación de antibiótico por aumento de PSA, está contraindicada, basándose en el estudio de de Eggener⁴⁹, por las guías europeas del cáncer de próstata².

En el estudio de Joon Won Choi, donde se evalúa la aparición de infección urinaria asociada a fiebre tras biopsia prostática se confirman estos datos. Así, de un total de 1195 pacientes sometidos a biopsia prostática, en 39 casos apareció ITU con fiebre (3.1%). Llama la atención que uno de los factores asociados fue el año de realización, de forma que los pacientes a los que se les realizó una biopsia entre 2010 y 2012, tenían casi 6 veces más riesgo (odds ratio: 5,96, p: 0.014) de sufrir una ITU febril, con respecto a los que se les realizó la prueba entre 2007 y 2009⁴¹.

Si bien la relación entre el consumo de antibióticos en humanos y la aparición de bacterias resistentes a estos fármacos es compleja, no siempre directa, y en ocasiones difícil de establecer, parece claro que el tratamiento con un antibiótico destruye la población de bacterias sensibles y selecciona una nueva población capaz de resistir a la acción del antibiótico⁵⁰.

Existen múltiples evidencias en la bibliografía que demuestran la asociación entre la resistencia y el consumo de fluoroquinolonas. Entre ellas podríamos citar el trabajo de Baddour sobre la aparición de resistencia a fluoroquinolonas de la *Pseudomonas aeruginosa*, donde el único factor de riesgo significativo encontrado fue el consumo previo de estos antibióticos⁵¹. Goettsch estudió el aumento de la resistencia de la *E. coli* a Norfloxacin, en relación con el aumento de la prescripción de fluoroquinolonas⁵². En la misma línea, Cizman encontró un aumento de cepas de *E. coli* resistentes a Ciprofloxacino coincidiendo con el aumento del consumo de fluoroquinolonas⁵³. En nuestro ámbito, destaca el trabajo de Cuevas en España, con un estudio amplio de 28307 pacientes. Se encontró que la tasa de resistencia de la *E. coli* a Ciprofloxacino, aumentó del 17.6% al 32.7% entre 2001 y 2009. En el mismo período, el uso comunitario de Levofloxacino se había visto incrementado hasta en un 307%. De este modo, el autor concluye que el uso de quinolonas es el principal factor para el incremento en las resistencias²¹.

Un trabajo que abarca también estas cuestiones es el realizado por Steensels. En este estudio se evalúan a 342 pacientes sometidos a biopsia prostática. De ellos, a 236 pacientes se les realizó un cultivo previo a la biopsia, mediante hisopo rectal. Se encontraron hasta 52 pacientes (22% de los pacientes incluidos) con crecimiento de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas. El uso de estos antibióticos en los 6 meses previos a la biopsia estuvo asociado con un aumento de riesgo de aparición de resistencias ($p > 0.001$). También se comprobó que la existencia de estas colonias resistentes de *E. coli* era un importante factor de riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia ($p < 0.01$). Por tanto, según este autor, el uso “universal” de fluoroquinolonas debería ser reconsiderado²³.

Si consideramos el aumento en las tasas de resistencia de las enterobacterias a fluoroquinolonas, que estas se asocian a su uso indiscriminado (las quinolonas son la tercera familia de antibióticos más consumidos en España después de las penicilinas y los macrólidos⁵⁰), y que este hecho se relaciona con un aumento en la aparición de complicaciones tras la biopsia de próstata, no es de extrañar que se busquen otras alternativas para la profilaxis de esta técnica. El uso de antibióticos alternativos debería cumplir al menos dos objetivos:

1º - Disminuir las complicaciones infecciosas, es decir, ser una profilaxis eficaz.

2º- No causar un incremento de las poblaciones de gérmenes resistentes a estos antibióticos.

No existe unanimidad en la elección de un antibiótico o régimen alternativo de profilaxis. Como muestra, en una revisión publicada en 2015 sobre la profilaxis antibiótica de la biopsia prostática, utilizada en los Estados Unidos, podemos apreciar una gran disparidad. En este país se utilizan distintas familias de antibióticos tanto en primera como en segunda línea. En primera línea destacan por su frecuencia las cefalosporinas (de 1ª, 2ª y 3ª generación) y las quinolonas (tanto Ciprofloxacino como Levofloxacino). En segunda línea se utilizan con frecuencia los aminoglucósidos (Gentamicina, como antibiótico más frecuente). (Fig. 38)⁵⁴

Online published guidelines for antibiotic prophylaxis before prostate biopsy in the United States

Organization	1 st line prophylaxis	2 nd line prophylaxis
Johns Hopkins Hospital (2013)	Cefotetan	Ciprofloxacin Gentamicin/ metronidazole
University of Pittsburgh Medical Center (2005)	Ciprofloxacin	
New York Presbyterian Hospital (2005)	Cefoxitin	Clindamycin/ gentamicin
St. Joseph Hospital (Private Hospital-California, USA) (2009)	Ciprofloxacin	Gentamicin/ metronidazole
Christ Hospital (Private Hospital-Ohio, USA) (2013)	Levofloxacin Levofloxacin Ceftriaxone Gentamicin/ clindamycin Metronidazole	*
The Mayo Clinic (2011)	Ciprofloxacin	*
Orlando Regional Medical Hospital (Private Hospital-Florida, USA) (2006)	Cefazolin	Ciprofloxacin
St. Mary's Hospital (Private Hospital-Wisconsin, USA) (2013)	Cefazolin	Ciprofloxacin Clindamycin/ gentamicin
Sarasota Memorial Hospital (Private Hospital-Florida, USA) (2007)	Ciprofloxacin	*
Ohio State University College of Medicine (2003)	Ciprofloxacin TMP-SMX	*
Agency of Healthcare Research and Quality (2014)	Fluoroquinolone (unspecified) TMP-SMX Cefazolin	Aminoglycoside± clindamycin
American Urological Association (2014)	Fluoroquinolone (unspecified) Cephalosporin	TMP-SMX Aminoglycoside
Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery (2013)	Fluoroquinolone (unspecified) TMP-SMX Cefazolin	Aminoglycoside± clindamycin

*No second line treatment recommended.
TMP-SMX: Trimethoprim-sulfamethoxazole

Fig. 38 – Antibióticos utilizados en EEUU en la profilaxis de la biopsia de próstata.

En general, muchos antibióticos son eficaces para una profilaxis segura, por ejemplo: Cotrimoxazol, cefalosporinas de segunda generación, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Los antibióticos de amplio espectro, como el caso de las cefalosporinas de tercera generación y el grupo de los carbapenems deberían ser reservados solo para el tratamiento de infecciones, y en los casos indicados, para evitar el desarrollo de cepas superresistentes.⁹

En un trabajo reciente de Samarinas⁵⁵ se compara el uso de Ciprofloxacino vs Meropenem como profilaxis en la biopsia de próstata. Se evalúan 110 pacientes, en 2 brazos, uno de ellos utilizando Ciprofloxacino 500 mg V.O. durante 3 días (1 comp/12h) y el otro con una dosis intravenosa (IV) de Meropenem 1 g, 1 hora antes del procedimiento. Así, apareció ITU con fiebre en un 16.3% de los pacientes con Ciprofloxacino, frente a solo un paciente (1.2%), en el brazo de Meropenem ($p < 0.001$). Este paciente presentaba un urocultivo positivo a *Klebsiella pn.* resistente a carbapenems, y fue tratado con Colistina. Aunque es tentador el uso de estos superantibióticos (por su amplísimo espectro), no está exento de críticas, fundamentalmente por su coste y lo que es más importante, por el riesgo de desarrollo de resistencias de las enterobacterias a los carbapenems⁵⁶.

En la actualidad, la tasa de resistencia de *E. coli* a carbapenems, en España, es del 0.1% (datos de 2014), lo que coincide con la media europea¹⁹. (Fig. 39)

Escherichia coli. Porcentaje (%) de cepas aisladas con resistencia a carbapenems, por país.



Fig. 39 – Tasa de resistencias de *E. coli* en Europa a carbapenems

(Figura tomada de Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2014; pág.12. www.ecdc.europa.eu)

Aunque la tasa de resistencias de las enterobacterias a carbapenems, continúe siendo baja, de cara a un aumento de sus resistencias, el uso de estos antibióticos es cada vez más frecuente, y aún más si no solo se usaran como tratamiento, sino también como una profilaxis de rutina. No debemos olvidar que actualmente estos antibióticos son la última línea de defensa contra este tipo de bacterias⁵⁷.

En nuestra práctica clínica estamos encontrando, en los últimos tiempos, casos de enterobacterias superresistentes, que incluso tienen resistencia a los carbapenems, en los que se suele usar como último recurso la Colistina.

Un trabajo similar al de Samarinas, es el de Cormio, que compara la eficacia de Ciprofloxacino y de Piperacilina/Tazobactam en la profilaxis de la biopsia prostática. De forma parecida se encontró una mayor eficacia con el uso de Piperacilina/Tazobactam, pero también con los inconvenientes del coste, manejo más complicado por su uso parenteral, y sobre todo la utilización de fármacos de tan amplio espectro de acción, con el consiguiente riesgo de desarrollo de resistencias⁶¹.

Otra familia de antibióticos que podría ser útil como profilaxis en biopsia prostática sería la de los aminoglucósidos. Según el informe de investigación de resistencias europeo de 2014, la tasa de resistencias de *E. coli* a aminoglucósidos fue del 15.1%¹⁹. (Fig. 40)

Legend:

- ≤ 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 Isolates
- Not included

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta

(Figura tomada de Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2014; pág.12. www.ecdc.europa.eu)

Esta tasa de resistencias parecería adecuada para mejorar la profilaxis de la biopsia transrectal de próstata, pero es necesario hacer algunas matizaciones. Por un lado, no podemos olvidar su toxicidad, fundamentalmente nefrotóxica, y por otro lado, sería conveniente especificar, que tipo de aminoglucósido.

En el estudio de Wan Song, donde se evaluaron a 9568 pacientes sometidos a biopsia de próstata, entre 1995 y 2013, se publican unos datos que pueden ser útiles a este respecto. Como en todos los trabajos analizados, la *Escherichia coli* fue la bacteria más común aislada en urocultivos, hasta en un 95.1% de los casos. En este estudio se aprecian las diferentes tasas de resistencias de la *E. coli*, tanto en el tiempo, como según el tipo de aminoglucósido. Establece dos grupos temporales, de 1995 a 2007 y de 2008 a 2013. En el caso de Tobramicina y Gentamicina, la tasa de resistencias no varía apenas con el tiempo, pero es superior al 50% (51.6% para ambos antibióticos). En cuanto a la Amikacina, presenta una tasa muy baja de resistencias, que van desde el 0% en los años 1995-2007, al 6.45% en los años 2008-2013⁶².

Por tanto, el uso de Tobramicina y Gentamicina podría ser poco eficaz como profilaxis, debido a su alta tasa de resistencias. Por el contrario el uso de Amikacina debería ser eficaz, pero nos encontramos con el dilema de reservarlo para infecciones complicadas, dado que con su uso se ha incrementado la tasa de resistencias.

Especial mención merece el uso de betalactámicos, sobre todo las cefalosporinas de tercera generación. Las enterobacterias consiguen la resistencia a los antibióticos a través de diferentes métodos. Así, la resistencia a fluoroquinolonas se produce principalmente por mutaciones secuenciales en las dianas de estos antibióticos, topoisomerasas IV y ADN girasas⁴⁸. De modo diferente, también son capaces de resistir a muchos betalactámicos con la producción de betalactamasas. La tasa de resistencias de la *E. coli* a aminopenicilinas en España, en 2014, alcanzó hasta el 64.9%¹⁹, una cifra que descarta la utilidad de estos fármacos. Sin duda, el uso indiscriminado, tanto de aminopenicilinas como de cefalosporinas de primera y segunda generación, ha disminuido su potencial eficacia como profilaxis.

Sin embargo, las cefalosporinas de 3ª generación aún mantienen una adecuada eficacia contra estos gérmenes. La tasa de resistencias de la *E. coli* a cefalosporinas de 3ª generación, en España, a 2014, era del 12.3%¹⁹. (Fig. 41)

Escherichia coli. Porcentaje (%) de cepas aisladas con resistencia a cefalosporinas 3ª generación, por país.

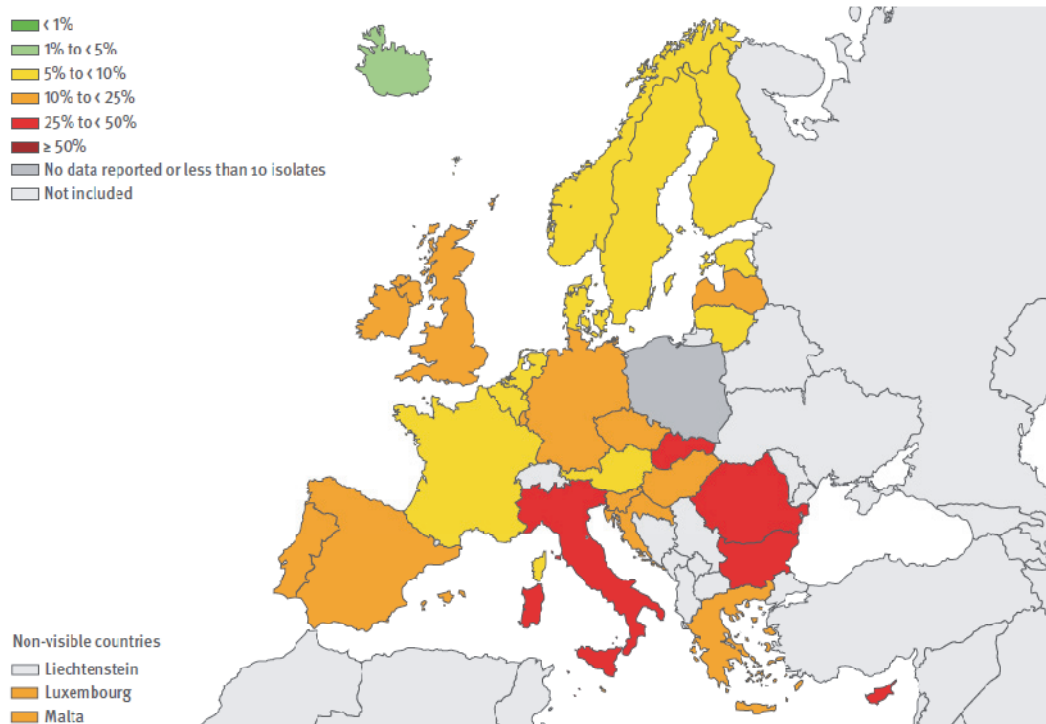


Fig. 41 – Tasa de resistencias de *E. coli* en Europa a cefalosporinas de 3ª generación (Figura tomada de Antimicrobial resistance surveillance in Europe, 2014; pág.10. www.ecdc.europa.eu)

El estudio de Wan Song⁶², ya citado en este trabajo, nos ofrece unos datos que pueden ser aclaratorios. Recordamos que se evaluaron a 9568 pacientes sometidos a biopsia de próstata, entre 1995 y 2013, estableciendo dos grupos temporales, de 1995 a 2007 y de 2008 a 2013.

De las cepas aisladas de *E. coli* en los cultivos de orina, presentaban en un 92.3% de los casos, resistencia a quinolonas, y en un 20.5% eran productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Un hecho a destacar: todas las cepas productoras de BLEE eran resistentes a quinolonas. Pero quizás, lo más significativo, fue el cambio en la prevalencia de cepas productoras de BLEE, de forma que en el período de 1995-2007 fue del 0%, y paso al 100% entre 2008 y 2013. También se reflejan las diferencias en las tasas de resistencias según el tipo de cefalosporina. La tasa de resistencia a Cefepime pasó del 0% en el primer período hasta el 25.8% a partir del 2008. Sin embargo, las resistencias a Cefoxitina disminuyeron del 50% entre 1995 y 2007 al 12.9% entre 2008 y 2013.

Finalmente, en este estudio, la *E. coli* presentaba solamente una baja tasa de resistencias a carbapenems, Amikacina y a Cefoxitina.

En el estudio de Horcajada, de 2009, también se refleja la alta prevalencia de enterobacterias con BLEE en casos de bacteriemia tras biopsia de próstata, y la necesidad de un cambio en los protocolos de prevención⁶³.

Por tanto, el uso de cefalosporinas de tercera generación, al igual que ocurría con la Amikacina, podría ser adecuado por su eficacia, pero quizás sería más conveniente reservarlas para infecciones complicadas o para profilaxis en casos de especial riesgo.

Otro antibiótico que ha sido comparado con Ciprofloxacino ha sido el Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX). En el trabajo de Atilgan, realizado de forma retrospectiva con 391 pacientes, entre 2011 y 2013, se compara Ciprofloxacino 500 mg / 2 veces al día, durante 3 días, frente a TMP-SMX (160 mg/800 mg), también durante 3 días. La incidencia de ITU asociada a fiebre fue del 6.3% (11 pacientes) en el grupo de Ciprofloxacino, frente al 5.1% (11 pacientes) en el grupo de TMP-SMX. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las complicaciones analizadas (infecciosas y no infecciosas) en los dos grupos. Por tanto concluye que el Ciprofloxacino no es superior al TMP-SMX, y viceversa, como profilaxis en la biopsia de próstata⁴².

En las guías europeas sobre infecciones urológicas de la Asociación Europea de Urología (EAU), en sus recomendaciones sobre profilaxis antibiótica antes de los procedimientos urológicos, los antibióticos señalados para su uso en biopsia transrectal de próstata son las fluoroquinolonas y el Trimetoprim-Sulfametoxazol, además de otros tipos determinados según el riesgo o cultivos previos⁹.

A pesar de tratarse de una biopsia transrectal, el papel de los gérmenes anaerobios en las biopsias de próstata no está bien establecido, por lo que no existe evidencia suficiente para el uso de fármacos contra este tipo de patógenos, como podría ser el Metronidazol⁹.

Como no podía ser de otra forma, es obligado pensar en la posibilidad de uso de la Fosfomicina como profilaxis en la biopsia prostática, por varias razones.

En su libro sobre infección urinaria, Pigrau³² señala las principales especies/grupos bacterianos aislados en urocultivos de mujeres con ITUs bajas no complicadas en España (n: 650) y Europa y Brasil (n: 3018), pertenecientes al estudio ARESC. La *Escherichia coli* es la especie más frecuente, alcanzando más de un 75% de los casos. Si consideramos la tasa de sensibilidad de la *E. coli* aislada a los diferentes antibióticos, la Fosfomicina ocupa un lugar destacado, con un 97.2% de sensibilidad en la muestra de España⁶⁴.

También conviene destacar que dentro de las recomendaciones para la prescripción de antibióticos en la Región de Murcia, la Fosfomicina 3 g, en monodosis, sería uno de los tratamientos de elección para la cistitis aguda no complicada, causada principalmente por la *E. coli*²⁸.

Incluso cuando hablamos de enterobacterias, como la *E. coli* productora de BLEE en España, la Fosfomicina alcanza unas tasas de sensibilidad del 90 al 100%⁶⁵, muy superiores a otros antibióticos, como en los casos de Ciprofloxacino (5-15%), Trimetoprim-Sulfametoxazol (10-30%), Cefotaxima (>5%) y Amoxicilina-Clavulánico (40-70%). Por tanto, la Fosfomicina es una de las opciones disponibles contra las enterobacterias productoras de BLEE⁶⁶, las cuales han incrementado su presencia, en los últimos años, en los urocultivos realizados a pacientes sometidos a biopsia de próstata.

Si tenemos en cuenta sus propiedades farmacocinéticas (Ficha Técnica de Fosfomicina), la Fosfomicina Trometamol, se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones terapéuticas en orina hasta 36 horas después de su administración en dosis única. Este antibiótico se elimina prácticamente de forma inalterada a través del riñón, dando lugar a concentraciones muy elevadas del fármaco en orina, y su elevada concentración en orina se mantiene durante al menos 36 horas.

En el trabajo de Rhodes, ya comentado en el apartado de "Tiempo de Administración", se midieron las concentraciones de Fosfomicina tras su administración por vía oral, de 3 g, comprobándose que aparecían niveles adecuados tanto en plasma como en tejido prostático (zona periférica y zona transicional)⁴⁰.

Entre las indicaciones en Ficha Técnica de Monurol 3 g, la Fosfomicina se usa en adultos: "En las infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas (cistitis, uretritis no gonocócica) producidas por gérmenes sensibles a la Fosfomicina, 1 sobre de 3 g en una sola dosis. En la profilaxis de infecciones urinarias seguidas de intervención quirúrgica y maniobras transuretrales diagnósticas, 1 sobre de 3 g tres horas antes y un sobre de 3 g, 24 horas después de la intervención".

En la realización de nuestro estudio, con uso de monodosis para la profilaxis en la biopsia de próstata, se contrató un seguro por encontrarse "fuera" de las especificaciones de la Ficha Técnica.

Existen diversos trabajos que analizan la eficacia de la Fosfomicina oral en la profilaxis antibiótica de la biopsia prostática. Quizás, el más parecido al nuestro sería el realizado por Volkan Sen, en Turquía, donde compara el uso de monodosis de Ciprofloxacino frente a monodosis de Fosfomicina 3 g. No existieron diferencias significativas en la aparición de ITU febril, con una tasa de aparición del 0.6% en el

grupo de Fosfomicina frente al 1.3% en el grupo de Ciprofloxacino. Por el contrario, si existieron diferencias en la aparición de ITU afebril, con una tasa del 1.3% en el grupo de Fosfomicina frente al 6% en el grupo de Ciprofloxacino ($p: 0.032$)³⁶.

Dentro de nuestro ámbito, Lista publicó en 2014 su trabajo donde se compara también el uso de Ciprofloxacino frente a Fosfomicina en la profilaxis de la biopsia prostática. Existen diferencias en cuanto a la posología con respecto a nuestro estudio, dado que se usa Ciprofloxacino durante 5 días, 2 veces al día; y 2 dosis de Fosfomicina 3 g, con un intervalo de 48h. En este trabajo se encontró una incidencia de fiebre del 2.2% en el grupo de Ciprofloxacino frente al 2.5% en el grupo de Fosfomicina, sin diferencias significativas ($p: 0.08$). Concluye que la Fosfomicina es una opción válida como profilaxis antibiótica en la biopsia prostática³⁷.

Estos resultados son similares a los del estudio llevado a cabo por Ongün⁶⁷, que compara una única dosis de Fosfomicina Trometamol 3 g (la noche antes de la biopsia) frente a una sola dosis de Levofloxacino 500 mg (60 min antes de la biopsia). A pesar de que el número de hospitalizaciones secundarias a infecciones urinarias febriles se redujo del 3.4% al 0.9% en el grupo de la Fosfomicina Trometamol, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Hechas estas consideraciones, elegimos el uso de Fosfomicina para comparar su eficacia, como profilaxis antibiótica en la biopsia de próstata, frente al tratamiento "estándar" con Ciprofloxacino.

e) TIPO DE PROCEDIMIENTO

El régimen de profilaxis antibiótica está definido, o debe definirse para cada procedimiento, ya que existen grandes diferencias en el riesgo de infección, dependiendo del tipo de procedimiento.

En 1980, Cruse publicó su clasificación sobre la infección de heridas quirúrgicas, instaurando diferentes niveles de contaminación: limpia, limpia-contaminada, contaminada e infectada/sucia⁶⁸. Estos niveles se deben correlacionar con el manejo a realizar en contra de la infección. Esta misma clasificación se ha trasladado a otros ámbitos, sobre todo a nivel de cirugía digestiva. También se ha adaptado al campo de la Urología, para la clasificación de los diferentes procedimientos diagnósticos o terapéuticos⁶⁹. En las guías europeas de la EAU sobre infecciones Urológicas, podemos encontrar esta clasificación⁹: (Fig. 42)

Classification of the different diagnostic and therapeutic endoscopic urological procedures in relation to the level of surgical field contamination.

Level of surgical field contamination	Bacteriuria	Diagnostic procedures	TUR-BT and TUR-P	URS PNL	SWL	Principle of antibiotic prophylaxis (timing see 3N.3.1)
Clean (I)*	No	Cystoscopy Urodynamic study	Fulguration of small bladder tumours (similar cystoscopy)	Diagnostic URS (simple) No history of UTI	Standard kidney or ureter stone, (no obstruction, no history of UTI)	No
Clean-contaminated (UT) (IIA)	No	Trans-perineal prostate biopsy	TUR-BT large tumour (no history of UTI), TUR-P (no identified RF) Controlled BU	Diagnostic URS (simple) Uncomplicated stone (no obstruction, no stent, not "impacted") History of UTI	Standard kidney or ureter, moderate obstruction and/or history of UTI	Single dose prior to (oral) or at surgery (i.v.)
Contaminated (UT=IIIA)	Yes	Trans-perineal prostate biopsy (history of UTI) Trans-rectal prostate biopsy	TUR-BT necrosis tumour Bacteriuria TUR-P in men with indwelling catheter or bacteriuria	Complicated stone (Moderate obstruction, "impacted")	Complex stone Obstruction Nephrostomy tube or JJ-stent present	Control of bacteriuria prior to surgery (3-5 days) Single dose at surgery. Consider prolonged regimen
Infected/Dirty (IV)	Yes	Prostate biopsy in men with catheter or UTI	Clinical UTI Drainage as required Emergency TUR-BT, TUR-P			Antibiotic Treatment according to sensitivity pattern

* Although the urinary tract/bladder is entered, the standard procedure, smooth and atraumatic, is considered in this model as clean in patients without bacteriuria and or history of infection after these procedures.

RF = risk factor; SWL = extracorporeal shockwave lithotripsy; TUR-BT = transurethral resection of the bladder tumour; TUR-P = transurethral resection of the prostate.

Fig. 42 – Clasificación de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos urológicos, según su nivel de contaminación (Tabla tomada de Guidelines on Urological Infections. Pág. 56-57. European Association of Urology, 2015. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>)

Según los distintos niveles de contaminación / riesgo de infección, se establecen las recomendaciones sobre la profilaxis⁹: (Fig. 43)

Summary of level of evidence (LE) and grade of recommendation (GR) for peri-operative antibacterial prophylaxis in standard urological procedures

Procedure	LE	GR	Remarks	ABP
Diagnostic procedures				
Cystoscopy	1b	A	Low frequency of infections. Consider individual risk factors for UTI (i.e. BU, history of febrile UTI)	No
Urodynamic study	1a	A	Low frequency of infections. Consider individual risk factors for UTI (as for cystoscopy)	No
Trans-rectal core biopsy of prostate	1b	A	High risk of infection. Assess carefully risk factors including risk of carrying resistant bacterial strains (i.e. fluoroquinolone resistance)	Yes
Diagnostic ureteroscopy	4	C	No available studies	Optional
Common endourological/endoscopic therapeutic procedures (examples)				
Fulguration of small bladder tumours	2b	C	As for cystoscopy	No
TUR-BT	2b	C	Poor data. No concern given to burden of tumour, i.e. size, multiplicity, necrosis	Optional See text
TUR-P	1a	A	High risk of febrile infection and sepsis. Control of BU/UTI and other risk factors prior to surgery	Yes
SWL (standard, no bacteriuria, no catheters, otherwise healthy)	1a	A	Low frequency of infections	No
SWL with risk factors for infection	1a	A	Increased risk of infection. Control of BU and risk factors	Yes
Ureteroscopy for stone management	2b	B (A)	Low frequency of infections but variable with stone position (i.e. proximal impacted stone). Control of BU and risk factors	Optional, related to difficulty/level
Percutaneous and retrograde intra-renal stone management	1b	A	High risk of febrile infection and sepsis	Yes

ABP = antibiotic prophylaxis; BU = bacteriuria; SSI/WI = surgical site infection/wound infection;
SWL = extracorporeal shockwave lithotripsy; TUR-BT = transurethral resection of the bladder tumour;
TUR-P = transurethral resection of the prostate.

Fig. 43 – Recomendaciones sobre profilaxis antibiótica según el tipo de procedimiento urológico. (Tabla tomada de Guidelines on Urological Infections. Pág. 51. European Association of Urology, 2015. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>)

Llama la atención, como la biopsia transrectal de próstata, a pesar de ser una técnica poco invasiva, tiene un elevado riesgo de infección, y se incluye dentro del grupo de los procedimientos “contaminados”. Destacar que en este nivel de contaminación, se aconseja la realización de un control de bacteriuria previo al procedimiento⁹.

En nuestro estudio, realizamos un estudio de orina (anormales y sedimento y urocultivo) previo a la biopsia, de forma que en los pacientes que presentaban bacteriuria, se posponía la realización de la biopsia hasta la normalización de los resultados, en un nuevo control de orina. Así, el urocultivo negativo era una condición necesaria para la realización de la biopsia, o dicho de otro modo, un urocultivo positivo era un criterio de exclusión del estudio.

A pesar de la recomendación de realizar un urocultivo previo a la biopsia, en la mayoría de los estudios revisados No se sigue esta práctica. En ninguno de los estudios que comparan diferentes fármacos, similares al nuestro, como el de Lista³⁷ (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), Cormio⁶¹ (Ciprofloxacino vs Piperacilina-Tazobactam), Samarinas⁵⁵ (Ciprofloxacino vs Meropenem), Sen³⁶ (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), etc. se realizó un urocultivo previo a la biopsia, lo que pudiera ser un factor determinante en la aparición de una complicación infecciosa, independientemente del fármaco utilizado en la profilaxis.

Tan solo hemos encontrado esta práctica, similar a la nuestra, en el estudio de Atilgan⁴², donde se compara Ciprofloxacino vs Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Otra diferencia de nuestro estudio con los estudios publicados analizados, es que nosotros realizamos 2 urocultivos de control, a los 4 y 25 días tras la biopsia. En todos los estudios revisados, cuando realizaban urocultivo de control, tan solo realizaban uno. Así, en el estudio de Lista³⁷ (Ciprofloxacino vs Fosfomicina) realiza un urocultivo a los 15 días. Tan solo si este es positivo realiza un nuevo control al mes. En el estudio de Samarinas⁵⁵ (Ciprofloxacino vs Meropenem) realiza un único urocultivo a los 15 días de la biopsia. En el estudio de Atilgan⁴² (Ciprofloxacino vs Trimetoprim-Sulfametoxazol) se realiza también un único urocultivo a los 10 días. Incluso, en otros estudios, solo se realiza un urocultivo si el paciente presenta un cuadro clínico de infección tras la biopsia, como en el caso de Sen³⁶ (Ciprofloxacino vs Fosfomicina).

Nosotros consideramos que la realización de 2 urocultivos de control enriquece la calidad de nuestro estudio, ya que existen variaciones en los resultados del urocultivo, según el momento de su realización. Sirva de ejemplo, que en nuestra serie, en el primer urocultivo de control (realizado a los 4 días tras la biopsia) se detectaron 17 casos de bacteriuria. En el segundo urocultivo de control (realizado a los 25 días tras la biopsia) se encontraron hasta 16 nuevos casos de bacteriuria. Por tanto creemos que este doble control tras la biopsia permite una obtención de datos más acordes con la realidad, y por tanto aumenta la fiabilidad de los resultados.

En cuanto al uso de la profilaxis antibiótica en los procedimientos urológicos, solo existe indicación, con grado de recomendación "A", en el caso de resección transuretral de próstata (RTU-P) y en biopsia transrectal de próstata. No existe clara evidencia de la profilaxis antibiótica en procedimientos endoscópicos no complicados.

La resección transuretral de próstata (RTU-P) es el procedimiento urológico mejor estudiado a este respecto. Existen al menos 2 metaanálisis que incluyen numerosos estudios controlados, randomizados, prospectivos, que muestran el beneficio de la profilaxis antibiótica con una reducción del riesgo de bacteriuria y septicemia en un 65% y 77% respectivamente^{70,71}.

En el caso de la profilaxis antibiótica en la biopsia transrectal de próstata, está demostrada su recomendación, dado que disminuye la incidencia de complicaciones infecciosas⁷², e incluso existe una revisión Cochrane que apoya su uso⁷³, aunque su régimen continúa debatiéndose^{10,74,75,76,77,78}.

La mayoría de los regímenes usados son efectivos, y también la mayoría de los estudios sugieren que el uso de monodosis es suficiente.^{11-18,72}

La elección del antibiótico a usar en la profilaxis de la biopsia de próstata debe basarse en el conocimiento de los patógenos locales y sus perfiles de sensibilidad. Por ello, una adecuada práctica es la realización de estudios sobre las complicaciones infecciosas, a nivel local. Este es uno de los principales puntos de valor de nuestro estudio.

6.1.2. OTROS FACTORES EN LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN TRAS BIOPSIA PROSTÁTICA

Además de una adecuada profilaxis antibiótica, existen otros factores que pueden ayudar a prevenir la aparición de una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata.

❖ Urocultivo previo al procedimiento

Una práctica que ya se ha comentado, y que realizamos en nuestro estudio, es la realización de un análisis de orina / urocultivo previo al procedimiento. Según las guías europeas sobre Infecciones Urológicas, está indicado el control de la bacteriuria previo al procedimiento, aunque también se apuntó que no es una práctica habitual, y tampoco aparece en la mayoría de los estudios sobre profilaxis de la biopsia prostática⁹.

Según la clasificación de los procedimientos urológicos, en los diferentes niveles de riesgo de infección, adaptada por Grabe⁶⁹, la biopsia de próstata se considera un procedimiento "contaminado". Sin embargo, si existe una ITU previa o el paciente es portador de un catéter, pasa a nivel de "sucio/infectado", y ya se requiere un tratamiento específico para la ITU, no solo un régimen de profilaxis antibiótica.

Aunque está claro que la profilaxis antibiótica reduce la incidencia de complicaciones infecciosas, no está tan claro que el tratamiento de la ITU reduzca las complicaciones tras el procedimiento. Se podría plantear la duda con una pregunta: ¿De dónde vienen las bacterias que causan la complicación infecciosa tras la biopsia? ¿De la orina o del recto?

Como ya se ha comentado, la *E. coli* es el germen más común causante de ITU y de infección tras biopsia de próstata^{79,80}. Existen muchos estudios que han valorado las características sobre la virulencia y expresión genética de la *E. coli* aislada en pacientes con ITU^{81,82,83,84,85}, pero pocos han estudiado las características de la *E. coli* que causa sepsis después de la biopsia de próstata.

En el estudio de Johnson de 2005, se compararon los cultivos de *E. coli* que causaban ITU con los cultivos de *E. coli* que colonizaban el recto de estos pacientes. Concluyó que los hombres tienen una alta resistencia natural a desarrollar ITU febril, y que por tanto las cepas aisladas de *E. coli* que causaban ITU febril eran "ricas" en factores de virulencia. Además las cepas aisladas que causaban ITU febril eran mucho más ricas en factores de virulencia que las cepas aisladas que causaban fiebre tras biopsia prostática. Esto podría deberse a que las cepas causantes de la fiebre tras biopsia, vienen directamente del recto, sin pasar por el tracto urinario, y que por lo tanto no requieren una alta capacidad de virulencia para causar una prostatitis⁸⁶.

En un estudio más reciente, Michael Dan, coincide con los resultados de Johnson. Así, compara 21 cultivos de *E. coli* causantes de sepsis tras biopsia de próstata, frente a 24 cultivos de *E. coli* causantes de bacteriemia por ITU. Realiza tanto un estudio genético como de marcadores de virulencia, y encuentra -al igual que en el anterior estudio comentado- que las cepas aisladas de *E. coli* causantes de bacteriemia por ITU, son más ricas en factores de virulencia que las causantes de sepsis tras biopsia prostática. Por tanto, estos resultados soportan la idea de que la *E. coli* causante de fiebre tras biopsia proviene de la mucosa rectal⁸⁷.

❖ **Aguja de biopsia**

Tal y como se describe en el apartado de Metodología, en nuestro estudio se utilizó para la realización de la biopsia transrectal, una pistola automática (Pro-MagTM Ultra®), con una aguja de un solo uso, que permite obtener cilindros de 18G de calibre.

Existen trabajos, con resultados contradictorios, respecto a la utilidad de desinfectar la aguja entre cada "disparo" para obtener un cilindro. En 2013, Issa, describe una reducción de las complicaciones infecciosas tras biopsia prostática, cuando se desinfectaban las agujas con Formaldehído, entre disparo y disparo. No obstante, se compara con su serie histórica, por lo que no tiene en cuenta las diferencias en las resistencias de los gérmenes causantes de infección en la serie histórica frente a su serie actual⁸⁸. Por el contrario, un estudio de Koc, no encuentra beneficio con la desinfección de las agujas con una solución de povidona-iodada⁸⁹. Nosotros no realizamos esta maniobra de desinfección entre cada disparo.

Otros trabajos estudian la influencia del diámetro de la aguja. Nosotros utilizamos una aguja de 18G. En el estudio de Wang⁹⁰ se compara el uso de una aguja de 18G (62 pacientes) frente a otra más fina de 20G (en 60 pacientes). Encuentra una disminución significativa en el dolor tras la biopsia con la aguja más fina, y también una menor tasa de hematuria tras la biopsia, pasando del 61.3% con el uso de 18G frente al 26.7% de hematuria con la aguja de 20G. Se aprecia también, que en el grupo de la aguja de 20G, los pacientes presentaron menos complicaciones infecciosas: ITU, 9.7% con 18G frente al 1.7% con 20G (p: 0.057); Fiebre, 6.5% con 18G frente al 1.7% con 20G (p: 0.182), pero sin diferencias estadísticamente significativas. En su trabajo este autor encuentra que con el uso de la aguja de menor diámetro (20G) la tasa de detección de cáncer de próstata no varía, pero sí se observa una disminución de la tasa de complicaciones. En otro estudio, en este caso de McCormack, tampoco se encontraron diferencias en la tasa de detección de cáncer ni en el número de complicaciones infecciosas, en relación al tamaño de la aguja empleada en la biopsia⁹¹.

Existe también controversia con respecto a la guía para la aguja de biopsia. Nosotros utilizamos una guía reutilizable, tras su esterilización en autoclave. En un estudio de Tuncel⁹² se informaba de una disminución de casos de fiebre e ITU tras biopsia con el uso de guías desechables frente a guías reutilizables, "desinfectadas" entre cada paciente. Sin embargo, en otro estudio similar, Gurbuz⁹³ no encuentra diferencias en la incidencia de infecciones según el tipo de guía. No obstante, habría que señalar las diferencias entre "desinfectar" la guía entre cada paciente a usar

una guía que es esterilizada mediante un sistema de autoclave, antes de volver a ser usada, que es el método que nosotros utilizamos.

❖ **Uso de enemas**

En nuestro protocolo se indica la instilación de un enema de limpieza (250 cc, Enema Cassen®), la noche antes de la biopsia y unas 3 horas antes de su realización. En este tipo de enema que utilizamos, los principios activos son el dihidrogenofosfato de sodio anhidro y el hidrogenofosfato de disodio anhidro. Cada mL de solución rectal contiene 139 mg de dihidrogenofosfato de sodio anhidro y 32 mg de hidrogenofosfato de disodio anhidro. Los demás componentes son cloruro de benzalconio, edetato disódico y agua purificada. Según las guías europeas de la EUA sobre infecciones urológicas, no está claro que el uso de preparación intestinal tenga un impacto significativo en las tasas de infección⁹.

En un trabajo de Sung Chul Kam, se evalúa la utilidad del enema. Realiza un estudio con 1083 pacientes, con un grupo en el que utiliza un enema con suero fisiológico y glicerina (n: 658) y otro grupo sin enema (n: 425). Encuentra diferencias significativas en la tasa de complicaciones, de forma que en el grupo con enema aparecen en un 4.7% de los casos, frente al 8.9% del grupo sin enema (p: 0.007). La crítica a este trabajo podría basarse en la heterogeneidad de las complicaciones registradas. Un total de 69 pacientes presentaron complicaciones, que fueron: prostatitis aguda (41 pacientes), retención aguda de orina (18 pacientes) y síndrome vasovagal en 4 pacientes⁹⁴.

Existen trabajos que evalúan la utilidad de los enemas con antiséptico. Así, Park ⁹⁵ demostró recientemente que la povidona-iodada (en enema o supositorio) reducía el número de colonias de bacterias aisladas en cultivo con hisopo rectal, de 10^6 a 10^3 . También informó de una muy baja tasa de complicaciones infecciosas (0.65%) con el uso de povidona-iodada en supositorio más profilaxis antibiótica en la biopsia de próstata. Sin embargo, su régimen de profilaxis utilizado fue una cefalosporina de 3ª generación (Cefixima 100 mg) durante 5 días, lo que hace que sea poco comparable con otros estudios. Abughos ⁹⁶ realizó un estudio randomizado prospectivo de 865 pacientes, usando un enema con povidona-iodada, sin encontrar una reducción significativa de las complicaciones de sepsis tras la biopsia. Encontró una incidencia de sepsis del 1% con enema más Ciprofloxacino oral frente al 1.6% con Ciprofloxacino solo.

Podríamos plantearnos la pregunta de si el uso de enemas con agente antiséptico podría ser útil en pacientes con un riesgo elevado de colonización, en mucosa rectal, de gérmenes con resistencia a quinolonas, siendo una medida barata y fácil de usar.

❖ **Cultivo rectal previo a la biopsia**

En los últimos años se han publicado numerosos artículos que hacen referencia a la realización de un cultivo rectal previo a la biopsia y el posterior uso de un antibiótico “dirigido”, y también sobre el uso de la biopsia transperineal, como alternativas para disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática⁹⁷.

Estas dos “maniobras” surgen por el aumento de la prevalencia de cepas resistentes a nivel de la flora fecal, y por el conocimiento arrojado por otros trabajos donde se enfatiza que los gérmenes causantes de la infección tras la biopsia prostática son los que se encuentran a nivel de la mucosa rectal.

Las guías europeas de la EAU sobre infecciones urológicas⁹ también señalan esta alternativa, de forma que, basándose en el estudio de Wagenlehner, se recomienda, que a los hombres con riesgo elevado de tener cepas resistentes a fluoroquinolonas, se les indique un tratamiento dirigido, basado en los hallazgos del cultivo previo de una muestra recogida con hisopo rectal⁹⁸. En los artículos revisados encontramos que el factor más importante para la existencia de cepas resistentes a fluoroquinolonas y productoras de BLEE, sería el uso previo de quinolonas. Steensels lo correlaciona con la administración de fluoroquinolonas durante los 6 meses previos, mientras que Siriboon baja este período a un tiempo de 3 meses^{23,99}.

Uno de los principales trabajos, en relación con la profilaxis “dirigida” ha sido el de Taylor. Esta autora, sobre una población de 457 pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal, establece 2 grupos: un grupo de 112 pacientes (24.5%) donde se realiza un cultivo rectal previo y se establece una profilaxis dirigida según los resultados del cultivo. En este grupo se encontró que cerca de un 20% de los gérmenes encontrados eran resistentes a las quinolonas. El otro grupo estaba compuesto por 345 pacientes (75.5%) y en él se utilizó una profilaxis empírica con Ciprofloxacino. En el grupo con profilaxis dirigida no se encontraron complicaciones infecciosas, frente a 9 casos de complicaciones infecciosas (1 caso de sepsis) en el grupo de profilaxis empírica. Si bien no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.12), esta autora afirma que el uso de terapia dirigida “disminuye notablemente” la incidencia de complicaciones infecciosas, con un Numero de Casos Necesarios a Tratar (NNT) de 38²⁵.

En otro trabajo, Liss¹⁰⁰ evalúa las diferencias en la incidencia de sepsis entre los pacientes con profilaxis dirigida vs profilaxis empírica. Estudia de forma retrospectiva a 5355 pacientes (1802 -34%- con terapia dirigida vs 3553 -66%-

con terapia empírica). En los pacientes a los que se realizó un cultivo rectal previo, se encontró hasta un 25% de cepas resistentes a quinolonas. En el grupo de terapia dirigida se encontraron 8 casos de sepsis (0.44%) frente a los 20 casos (0.56%) en el grupo de profilaxis empírica, sin diferencias significativas (p : 0.568). Se concluye, que aunque no se alcanzaron diferencias significativas en la incidencia de sepsis, al menos en el grupo con cultivo rectal previo, se utilizaron antibióticos de espectro reducido.

En la revisión sistemática realizada recientemente por Cussans¹⁰¹ sí se encuentran resultados claros a favor de la terapia dirigida. Incluye trabajos realizados en EEUU, España, Turquía y Colombia, revisando a 2484 pacientes (54.3%) en el grupo de profilaxis empírica con fluoroquinolonas, frente a 2087 pacientes (45.7%) con cultivo rectal previo y terapia dirigida según sus resultados. Esta autora encontró una incidencia de complicaciones infecciosas y sepsis del 4.55% y 2.21%, respectivamente, en el grupo de profilaxis empírica. En el grupo de terapia dirigida, la incidencia disminuyó hasta el 0.72% para complicaciones infecciosas y al 0.48% para sepsis. También se redujo el NNT hasta 27 casos, es decir, para disminuir una complicación infecciosa es necesario realizar 27 cultivos rectales previos y asociar una terapia dirigida si procede.

Existen también trabajos que critican el uso de profilaxis dirigida con cultivo rectal previo. Un ejemplo es el trabajo de Yazbek Hanna, que incluye a 3600 pacientes (grupo control) analizados de forma retrospectiva, entre 2007 y 2011 donde se utilizó una profilaxis antibiótica empírica, y a 267 pacientes analizados de forma prospectiva, en 2012, con cultivo rectal previo y terapia dirigida. En este estudio el régimen de profilaxis antibiótica empírica fue de Ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas, durante 3 días. En este grupo, entre 2007 y 2011, tan solo se observaron 11 casos de sepsis (0.3%), de los cuales 4 tenían una cepa de *E. coli* resistente a Ciprofloxacino y 3 de ellos eran sensibles a este antibiótico. De los 267 pacientes con cultivo rectal previo, tan solo 10 tenían una cepa resistente a Ciprofloxacino, y ninguno de ellos presentó un cuadro de sepsis en los 6 meses posteriores a la biopsia. Por tanto, según este autor, el uso del cultivo rectal previo tendría una eficacia limitada, primero por la baja incidencia de sepsis en pacientes con cultivos rectales previos positivos con resistencia a quinolonas, y porque el hecho de tener estas cepas resistentes en la flora fecal, no implica el desarrollo de complicaciones infecciosas severas de una forma clara²⁴.

En un artículo de Roberts¹⁰², también se pone en entredicho la eficacia del cultivo rectal previo y la terapia dirigida para la profilaxis antibiótica en la biopsia transrectal de próstata. Este autor señala la falta de estudios prospectivos

randomizados y la gran heterogeneidad de los trabajos incluidos en las revisiones sistemáticas realizadas.

Existe una revisión sistemática sobre el uso de esta terapia dirigida, realizado por Van Besien¹⁰³, que incluye 19 trabajos. De estos, solo 4 trabajos comparan la profilaxis empírica contra la terapia dirigida con cultivo rectal previo (Taylor, Liss, Womble y Dai)^{25,100,104,105}. En el grupo de profilaxis empírica se encuentra una incidencia de complicaciones infecciosas del 0.8% (35 pacientes de 4308), mientras que en el grupo de terapia dirigida la incidencia es del 0.6% (15 pacientes de 2443). En esta revisión también se señala la importancia de encontrar cultivos con gérmenes resistentes a fluoroquinolonas a nivel de la flora rectal. Los pacientes con estas cepas resistentes tenían una tasa de complicaciones infecciosas de hasta el 7.9% (53 de 666), y bajaba hasta un 1.6% (36 de 2447) si las cepas eran sensibles a fluoroquinolonas. Van Besien concluye que son necesarios más estudios randomizados para poder afirmar que la terapia dirigida disminuye la incidencia de complicaciones infecciosas, aunque sí destaca la utilidad que puede tener, esta terapia dirigida, en pacientes con alto riesgo de tener cepas resistentes a fluoroquinolonas en su flora fecal. Entre los factores que aumentan este riesgo, sin duda el más importante, es la exposición previa al antibiótico y los antecedentes de una biopsia previa.

❖ **Realización de biopsia transperineal**

La biopsia perineal ha sido reservada, típicamente, para pacientes con biopsias transrectales previas negativas, con un aumento progresivo de PSA. Esto se debe a los inconvenientes inherentes al acceso transrectal, con el difícil acceso a la zona transicional y anterior, que no ha conseguido mejorar la tasa de falsos negativos (25-30%) a pesar de aumentar el número de cilindros¹⁰⁶. Aunque, en una revisión sistemática de 2012, Shen¹⁰⁷ no encontró diferencias en la tasa de detección de cáncer cuando comparaba biopsias sextantes, extendidas o por saturación, la verdad es que existen varios trabajos que muestran una superioridad de la biopsia transperineal sobre la biopsia transrectal, sobre todo en la detección de tumores en la zona anterior de la próstata¹⁰⁸.

Por ello la biopsia transperineal es cada vez es más usada, a pesar de sus dificultades técnicas y coste - superiores a la biopsia transrectal-, en el manejo de los pacientes con aumento del PSA y con biopsia transrectal previa negativa, ya que aumenta la tasa de detección de cáncer^{109,110}. En un estudio de Sivaraman, donde se compara la biopsia transrectal y transperineal, se aprecia un claro aumento de la tasa de detección de cáncer de próstata en la biopsia transperineal (primaria un 73.3% y en biopsia de repetición hasta un 68.8%) frente a la tasa de detección del

20-40% que muestra la biopsia transrectal. Esta ventaja en la detección de cáncer de próstata de la biopsia transperineal se acompaña de una tasa de complicaciones similares a la biopsia transrectal, y solamente cabría señalar un aumento en la incidencia de RAO con la vía transperineal¹¹¹. Por ello, algunos autores, se plantean si sería necesario cambiar a la biopsia transperineal, como técnica estándar de diagnóstico¹¹².

Existen trabajos que también estarían a favor del cambio a la vía transperineal, pero no solo por su mayor tasa de detección de cáncer, sino por la disminución de las complicaciones infecciosas. Esto se debe a que estamos evitando el paso de la aguja a través de la mucosa rectal, donde cada vez más, se encuentran gérmenes resistentes. Grummet realiza una revisión de la literatura y publica los resultados de su estudio multicéntrico, con 245 pacientes sometidos a biopsia transperineal. De todos ellos, ninguno precisó ingreso por complicación infecciosa, destacando solo la existencia de RAO en 10 pacientes (4%)¹¹³. En su serie, se utilizaron las quinolonas como profilaxis antibiótica en tan solo un 25% de los casos, siendo el resto tratados con cefalosporinas y aminoglucósidos. Estos resultados tan espectaculares, en cuanto a la baja incidencia de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática, no son un hecho aislado. En su revisión sistemática de la literatura, donde incluye 16 series, con un total de 6609 pacientes sometidos a biopsia transperineal, solamente se informó la aparición de 5 casos de sepsis postbiopsia, lo que equivale a un 0.076%. La serie publicada más extensa, es la publicada por Pepe, con 3000 pacientes sometidos a biopsia transperineal, en la que no hubo ningún caso de sepsis, y en la que la profilaxis utilizada fue con Levofloxacino¹¹⁴.

Por tanto, la realización de cultivos rectales previos a la biopsia y el uso de terapia dirigida, y también el cambio a la vía transperineal, pueden ser opciones a tener en cuenta, sobre todo en pacientes con riesgo elevado de colonización por gérmenes resistentes a nivel de su flora rectal.

❖ **Resonancia Magnética multiparamétrica (RMNm)**

La RMNm ha demostrado su utilidad en el diagnóstico del cáncer de próstata. En algunas situaciones, como en caso de tumores anteriores, reduce la necesidad de biopsias repetidas, por lo que indirectamente disminuye la aparición de complicaciones¹¹⁵. La posibilidad de diagnosticar el cáncer de próstata, disminuyendo la cantidad de cilindros obtenidos, hecho que se da con las nuevas técnicas de biopsia con imagen de fusión RMNm-Ecografía, puede ser un factor favorable para evitar complicaciones. El impacto del número de cilindros en la incidencia de las complicaciones infecciosas se expondrá posteriormente.

6.1.3. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y VARIABLES DE ESTUDIO

A la hora de definir las variables de estudio, consideramos que debían tener una repercusión clínica, estar acorde con otros trabajos publicados y que tuvieran una posible relación con los factores de riesgo descritos en la bibliografía.

De esta forma, las variables utilizadas para valorar los resultados del estudio fueron, tal y como se expone en el apartado de Metodología – Diseño del Estudio:

- Como variable principal, la aparición de bacteriuria.
- Como variables secundarias, la aparición de otras complicaciones de índole infecciosa como son: Infección del tracto urinario asociado a fiebre (IUAF) y sepsis de origen urinario.

En la bibliografía consultada, en la elección de las variables de estudio, también se encuentra gran discrepancia. Así por ejemplo, si nos fijamos en los estudios donde también se compara la eficacia de Ciprofloxacino vs Fosfomicina, se aprecia este hecho. En el estudio turco de Volkan Sen se estudia la ITU afebril y la ITU febril. En el estudio español de Lista, tan solo se estudia la aparición de fiebre ^{36,37}.

En nuestro caso, hemos querido excluir la variable de ITU afebril porque consideramos que puede conducir a errores. Tras la biopsia prostática ocurre un fenómeno de inflamación de la próstata, que puede ocasionar una clínica miccional, sin fiebre, ni bacteriuria, pero difícilmente distinguible de una ITU afebril. En ocasiones estos pacientes acuden a consultar por este cuadro y son tratados con antibióticos, dada la sospecha de ITU. Debido a esto hemos preferido evaluar variables más objetivas como son la presencia de fiebre asociada a sintomatología miccional (IUAF), la presencia de bacteriuria y como complicación más grave, la aparición de sepsis de origen urinario.

También se han evaluado los gérmenes presentes en los urocultivos realizados y su sensibilidad/resistencia a los distintos antibióticos. Estos datos nos aportan información sobre la epidemiología y resistencias de los uropatógenos en nuestro medio, y puede ser de gran utilidad a la hora de poder generar nuevas hipótesis y mejoras en la profilaxis utilizada en nuestro ámbito clínico.

Las diferentes complicaciones no infecciosas: hematuria, hemospermia, rectorragia, dificultad para la micción y retención aguda de orina (RAO), son las variables analizadas de forma generalizada en los trabajos consultados, por su frecuencia de aparición y por su repercusión clínica.

Las variables clínico-demográficas evaluadas han sido:

- Edad
- Volumen prostático
- Antígeno Prostático Específico (PSA)
- Cociente de PSA libre / total (PSA l/t)
- Índice de masa corporal (IMC)
- Antecedentes clínicos personales:
 - Infecciones del tracto urinario
 - Enfermedad urológica previa (EUP).
 - Diabetes Mellitus
 - Hipertensión arterial
- Otras variables:
 - Resultado de la biopsia de próstata
 - Tacto rectal
 - Biopsias prostáticas previas

La elección de dichas variables se basa en que éstas han sido relacionadas, en estudios anteriores, con mayor o menor significación estadística, bien con la aparición de complicaciones tras la biopsia de próstata, bien con la existencia de cepas resistentes a los antibióticos habituales, o con la eficacia clínica de la biopsia.

Existen unos factores de riesgo generalmente aceptados para complicaciones infecciosas⁹. Estos podrían dividirse en factores de riesgo generales para el desarrollo de una infección y en factores de riesgo asociados a un incremento de la carga bacteriana.

Los factores de riesgo generales para el desarrollo de una infección son:

- ❖ Edad avanzada
- ❖ Estado nutricional deficiente
- ❖ Inmunodeficiencia
- ❖ Diabetes Mellitus
- ❖ Hábito tabáquico
- ❖ Sobrepeso

- ❖ Coexistencia de infección en sitio remoto
- ❖ Falta de control de factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a un incremento de la carga bacteriana son:

- ❖ Largo tiempo de hospitalización u hospitalización reciente
- ❖ ITUs de repetición
- ❖ Cirugía intestinal previa
- ❖ Colonización por microorganismos
- ❖ Drenaje durante período prolongado
- ❖ Obstrucción urinaria
- ❖ Litiasis urinaria

Por otra parte, se han descrito factores de riesgo para la existencia de colonias de bacterias, a nivel de mucosa rectal, resistentes a fluoroquinolonas. Este hecho es importante y ya señalado con anterioridad. En el trabajo de Van Besien¹⁰³, quien compara los resultados de 11 estudios sobre complicaciones infecciosas tras biopsia prostática, se encuentra una diferencia importante en la incidencia de estas complicaciones según la presencia de esta flora rectal resistente. Así, en el grupo de pacientes con cultivo rectal positivo a bacterias resistentes a fluoroquinolonas, la tasa de complicaciones es de un 7.9%, frente al 1.6% en el grupo con bacterias sensibles a estos antibióticos.

Existen trabajos que informan que las cepas de *E. Coli* productoras de BLEE también muestran resistencia a quinolonas. Pigrau define los factores de riesgo para infección por *E. coli* productor de BLEE, distinguiendo los factores según se trate de infecciones nosocomiales o comunitarias⁶⁵.

En el caso de infección comunitaria, los factores son:

- ❖ Edad avanzada
- ❖ Diabetes Mellitus
- ❖ Infecciones urinarias de repetición
- ❖ Paciente portador de sonda urinaria
- ❖ Viaje reciente a zonas de alta prevalencia
- ❖ Uso reciente de aminopenicilinas, cefalosporinas o quinolonas

Cuando se trata de infecciones nosocomiales, los factores son:

- ❖ Ingreso prolongado
- ❖ Sonda urinaria
- ❖ Uso reciente de quinolonas y cefalosporinas

A continuación se exponen las diferentes variables clínico-demográficas seleccionadas en nuestro trabajo, añadiendo en la discusión la variable de "número de cilindros":

EDAD

La edad es un factor de estudio obligado y aparece en la práctica totalidad de la bibliografía consultada. Como se ha mencionado anteriormente, la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas.

En el estudio de Lista, donde también se compara la eficacia de Ciprofloxacino vs Fosfomicina, la edad no es un factor asociado a la aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata³⁷. En nuestro estudio cobra especial valor este factor y de esto se hablará en el apartado de "Discusión sobre Resultados".

Se ha propuesto una asociación entre la edad avanzada y el aumento de gérmenes resistentes a fluoroquinolonas, a nivel de la flora rectal. Así, en varios estudios se aprecia como el grupo de pacientes con gérmenes resistentes a estos antibióticos, tenía una media de edad superior al grupo con sensibilidad a quinolonas. Por ejemplo, en los estudios de Steensels, Taylor y Liss, en el grupo resistente a quinolonas encontramos una media de edad de 67.2, 66.2 y 65.7 años respectivamente, frente a una media de edad de 65.8, 65 y 64.1, de estos mismos estudios, en el grupo de sensibles a quinolonas^{23,22,100}. A pesar de estas diferencias en ningún estudio se ha demostrado la existencia de una relación estadísticamente significativa.

IMC

A pesar de que el sobrepeso está considerado un factor general para el desarrollo de complicaciones infecciosas, son pocos los estudios que lo incluyan a la hora de valorar su posible efecto sobre la aparición de complicaciones tras la biopsia de próstata. Liss¹⁰⁰, en su trabajo, utiliza esta variable en el análisis de la prevalencia de flora rectal resistente a quinolonas, si bien no encuentra diferencias significativas.

En el estudio de Joong Won Choi, quien incluye a 1195 pacientes sometidos a biopsia prostática, se valoran los factores que pueden influir en la aparición de infección urinaria con fiebre. En el análisis univariante, el número de cilindros, la realización de la biopsia en la era de resistencia a las quinolonas y el IMC > 25 kg/m², fueron las tres variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa (p: 0.024, p: 0.014, p: 0.004, respectivamente). Sin embargo, en el análisis multivariante solo el IMC > 25 kg/m² y la realización de la biopsia en la era de resistencia a las quinolonas, se asociaron significativamente con la ITU febril⁴¹.

DIABETES MELLITUS

De sobra es conocida la relación entre las complicaciones infecciosas y la existencia de esta endocrinopatía. En la revisión sistemática de Loeb⁸, sobre complicaciones tras biopsia de próstata, se muestra que son múltiples los estudios que incluyen esta variable de estudio^{116,46,117,118}.

En el estudio de Simsir, donde se analizan los factores asociados a la aparición de sepsis tras biopsia prostática, en 2023 pacientes, la presencia de DM fue un factor de riesgo para la aparición de esta grave complicación, con $p < 0.0001$ ¹¹⁶.

En un estudio japonés, encabezado por Suzuki, se recomienda realizar la biopsia de próstata por vía transperineal, con 14 cilindros, en esta población de riesgo, como es el paciente diabético¹¹⁹.

También se ha estudiado la relación de la DM con la existencia de flora rectal resistente a fluoroquinolonas y productora de BLEE. En los estudios de Liss y Taylor se aprecia que la población diabética tiene una mayor prevalencia de flora resistente, aunque en ellos no alcanza una significación estadística (p: 0.09 y p: 0.089 respectivamente)^{100,22}. Por el contrario en el estudio de Tsu, tanto la Diabetes Mellitus (odds ratio: 2.075; p: 0.028) como el uso previo de antibióticos (odds ratio: 1.550; p: 0.047) son unos factores predictores independientes para la existencia de flora rectal resistente a las fluoroquinolonas y productora de BLEE¹²⁰.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La valoración de la hipertensión arterial como variable en los estudios sobre complicaciones de la biopsia de próstata, no es común en la bibliografía consultada. Tan solo hemos encontrado un estudio, el de Taylor, donde esta variable adquiere una significación estadística. Así, en los cultivos rectales de los pacientes hipertensos existe una mayor prevalencia de organismos resistentes a Ciprofloxacino que en el grupo de los no hipertensos (37.3% vs 29.2%; $p: 0.049$)²².

PSA

En un principio, poco debería influir el nivel de PSA con la aparición de complicaciones infecciosas, y así se desprende de los trabajos consultados. En la mayoría de ellos, como por ejemplo, los trabajos de Lista, Volkan Sen y Atilgan, donde también se compara la eficacia de Ciprofloxacino frente a otro antibiótico (Fosfomicina o Trimetoprim-Sulfametoxazol), tanto el PSA como el volumen prostático se valoran tan solo para demostrar la homogeneidad entre grupos y no como factor asociado a complicación infecciosa. En nuestro trabajo, el PSA se valora desde diferentes perspectivas, es decir, para demostrar la homogeneidad entre grupos; como posible factor de riesgo; y sin olvidar su importancia en la eficacia clínica de la biopsia^{37,36,42}.

El PSA también es valorado en los estudios de prevalencia de organismos resistentes a fluoroquinolonas en los cultivos rectales de los pacientes sometidos a biopsia prostática, como el caso de los trabajos de Liss y Taylor, sin encontrar relación estadísticamente significativa^{22,100}.

COCIENTE PSA LIBRE/TOTAL

Esta variable es utilizada por su accesibilidad y por su asociación descrita con la aparición de adenocarcinoma en la biopsia de próstata².

TACTO RECTAL

El tacto rectal, aunque cuando resulta patológico está asociado claramente a la existencia de cáncer de próstata, no es un factor incluido habitualmente en el estudio de complicaciones infecciosas. En nuestro estudio lo hemos incluido en el análisis de las complicaciones infecciosas y no infecciosas, y como no podía ser otra forma, en la análisis de la eficacia clínica de la BTRP.

VOLUMEN PROSTÁTICO

Sin duda el estudio más determinante, donde se analiza el volumen prostático, es el estudio de Loeb. Se trata de un ensayo clínico donde se incluyen a 10474 pacientes, sometidos a biopsia prostática, entre 1993 y 2011, y donde se evalúan los factores asociados a complicaciones infecciosas y a la necesidad de hospitalización debido a una complicación de esta biopsia. El antibiótico utilizado como profilaxis fue el Trimetoprim-Sulfametoxazol, desde el inicio hasta 2008, cuando se cambió por Ciprofloxacino. En este estudio, al igual que en el nuestro, se establecen dos grupos según tamaño prostático, <40 cc y >40 cc. Loeb encuentra diferencias significativas según este factor. Así, la existencia de una próstata >40cc

es un factor de riesgo para la aparición de fiebre ($p: 0.008$), con una odds ratio de 1.48 (1.17-1.87). Este mayor tamaño prostático también se presenta como un factor de riesgo para la necesidad de hospitalización debido a una complicación tras la biopsia ($p: 0.039$), con una odds ratio de 1.65 (0.97-2.82)¹¹⁷.

Por el contrario, Simsir, en su estudio con 2023 pacientes incluidos, donde evalúa los factores asociados a la aparición de sepsis tras biopsia de próstata, no encuentra en el análisis según el volumen prostático una diferencia significativa¹¹⁶. De igual manera, en el trabajo de Wagenlehner, tampoco se encuentra en el análisis según el volumen prostático, una diferencia significativa en cuanto a la existencia de ITU sintomática vs ITU asintomática²⁶.

También se tiene en cuenta esta variable para el estudio de homogeneidad entre grupos, cuando se compara la eficacia de dos antibióticos, como en el trabajo de Volkan Sen (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), o el de Altigan (Ciprofloxacino vs Trimetoprim-Sulfametoxazol)^{36,42}.

Tampoco se ha encontrado una asociación entre el tamaño prostático de los pacientes y la prevalencia de microorganismos resistentes a las quinolonas en su flora rectal¹⁰⁰.

ENFERMEDAD UROLÓGICA PREVIA

Esta variable se refiere a los pacientes con sintomatología urinaria del tracto urinario inferior (STUI) –anteriormente llamada “prostatismo”–, y que se encuentran en tratamiento por este hecho, en la mayoría de los casos con alfa-bloqueantes.

En los datos del SEER-Medicare, publicados por Loeb, donde se analizan las complicaciones que requieren hospitalización de 17.472 pacientes sometidos a biopsia prostática, frente a 134977 controles, se aprecia que la comorbilidad es un factor determinante para la presencia de complicaciones postbiopsia²⁷. Sin embargo, no existen trabajos similares donde se analice la variable de STUI. Nosotros hemos querido incluirla ya que, como urólogos, sabemos que cuando el paciente presenta esta clínica urinaria, se vuelve más propenso a infecciones del tracto urinario inferior. Tanto es así, que la existencia de ITUs de repetición es una indicación absoluta de cirugía en los pacientes con STUI debida a obstrucción infravesical por HBP. Por lo tanto, incluimos esta variable, al considerar que los pacientes con STUI pueden ser pacientes de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones tras la biopsia (ya sean infecciosas como no infecciosas).

En el trabajo de Bartoletti, donde nos invita a volver a plantearnos las medidas para evitar las complicaciones derivadas de la biopsia prostática, se incide en la necesidad de diferenciar a los pacientes con un riesgo "especial" o "alto" para el desarrollo de dichas complicaciones, ya que esta población "debería" llevar un régimen de profilaxis distinto a la población con un riesgo "normal" o "bajo"¹²¹.

BIOPSIA PROSTÁTICA PREVIA

El hecho de que se trate de una biopsia inicial o de una biopsia de repetición, ya ha sido evaluado previamente. Especial mención merece el trabajo de Loeb, que utiliza los datos de pacientes de la base de datos de SEER-Medicare. Esta autora analiza a 13.883 hombres sometidos a una primera biopsia frente a 3.640 pacientes con biopsias de repetición. En su trabajo, la biopsia de repetición NO aumenta el riesgo de infección, complicación no infecciosa u hospitalización, comparada con la biopsia inicial¹²².

En el estudio de Nam, donde se evalúan a 75190 hombres sometidos a biopsia prostática, entre 1996 y 2005, se encuentra que los pacientes con biopsia inicial negativa (41682 pacientes), y a los que se les repetía la biopsia dentro de los dos años siguientes a la biopsia inicial (7869), la tasa de hospitalización dentro de los 30 días tras la biopsia aumentaba a un 1.3%. Pero lo que destaca este estudio es que la tasa de hospitalización tras la biopsia aumentó, en este grupo de pacientes con biopsia de repetición, del 0.9% en 1996 hasta el 3.7% en 2005. Este incremento solo puede ser explicado por el aumento de las resistencias bacterianas a lo largo de los últimos años¹²³.

La biopsia de repetición también se evaluó por Simsir, sobre 2023 pacientes sometidos a biopsia prostática, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la aparición de sepsis en estos pacientes¹¹⁶.

El hecho de que se trate de una biopsia de repetición, también se ha evaluado como factor asociado a la existencia de flora rectal resistente a quinolonas, aunque tampoco se han encontrado diferencias significativas^{22,23,100}.

ITU PREVIA

Tal y como se expone en el apartado 7.1.1. "Principios sobre profilaxis antibiótica y elección de antibiótico", en la sección de "elección de antibiótico", el uso previo de antibióticos está fuertemente relacionado con la aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática.

Las quinolonas son la familia de antibióticos más usados en infecciones urinarias, y son la tercera familia de antibióticos más consumidos en España después de las penicilinas y los macrólidos⁵⁰. Su uso indiscriminado se ha relacionado con un aumento de las tasas de resistencia de las enterobacterias, y a un aumento en la aparición de complicaciones tras la biopsia. El aumento de las resistencias a este antibiótico se constata en el estudio de Cuevas²¹, donde se informa de un incremento de las complicaciones infecciosas de la biopsia en los años en los que se aumentó el consumo de estos antibióticos^{46,47}. Además del aumento en el número de complicaciones, también se aprecia un aumento de la gravedad de las mismas, con incremento de la incidencia de sepsis de origen urinario⁴⁸.

Los antecedentes de infecciones urinarias de repetición, así como el uso previo de antibióticos como las cefalosporinas o quinolonas, son uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por *E. coli* productor de BLEE. Esto supone infecciones con una mayor mortalidad, estancia hospitalaria y coste en comparación con las cepas no productoras de BLEE^{32, 124, 125, 126}.

En la revisión sistemática que realiza Loeb, donde se incluyen finalmente un total de 213 estudios sobre complicaciones de la biopsia prostática, se indica que la existencia de una infección urinaria reciente es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a quinolonas o para la aparición de una complicación infecciosa tras la biopsia prostática⁸.

Roberts, en su revisión de 2258 pacientes sometidos a biopsia de próstata, observa un aumento de la incidencia de complicaciones infecciosas (odds ratio: 1.7, IC95%: 1.0-2.8) y no infecciosas (odds ratio: 5.5, IC95%: 2.2-13.8), cuando el paciente ha sufrido una infección urinaria en las 6 semanas previas a la biopsia¹²⁷.

La existencia de una ITU previa y lo que ésta conlleva, que es el uso de antibióticos previos a la biopsia, es un posible factor de riesgo, no solo para la aparición de complicaciones infecciosas, sino también para la existencia de gérmenes resistentes en la flora fecal de estos pacientes. En el estudio de Siriboon, donde se estudia la prevalencia de flora rectal resistente a los antibióticos habituales, en los pacientes sometidos a biopsia de próstata, el uso previo de antibióticos es un factor determinante. Este autor observa que los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos a la biopsia presentan, de forma significativa y comparado con los pacientes sin este tratamiento previo, una mayor prevalencia de gérmenes productores de BLEE (40.7% vs 22.2%) y de gérmenes resistentes a Ceftriaxona (48.1% vs 28.2%)⁹⁹.

Por otro lado, es necesario citar otro estudio de Loeb. Esta autora realiza un estudio randomizado sobre complicaciones infecciosas y admisión en hospital, después de una biopsia de próstata, en un total de 10474 pacientes, con profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol en el período 1993-2008, y con Ciprofloxacino en el período 2008-2011. El 5.3% de los pacientes de la serie (489 de 10474) habían padecido previamente una prostatitis. Presentaron fiebre el 6.6% de los pacientes con antecedente de prostatitis frente al 5.3% de los pacientes sin este antecedente ($p: 0.312$). Requirieron admisión hospitalaria el 8.3% de los pacientes con antecedente de prostatitis frente al 5.4% de los pacientes sin este antecedente ($p: 0.267$). El análisis multivariante no presentó valores estadísticamente significativos en cuanto a la relación de riesgo entre los antecedentes de prostatitis y la probabilidad de padecer fiebre o requerir admisión en el hospital tras la biopsia¹¹⁷.

RESULTADO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Al igual que sucedía con la variable de PSA, el resultado de la biopsia prostática también es utilizado, como en el caso del trabajo de Lista, para demostrar la homogeneidad entre grupos³⁷.

Sin embargo también es valorado, en la bibliografía consultada, como factor a estudio asociado a complicaciones de la biopsia de próstata. Así, aunque de forma indirecta, en el estudio multicéntrico de Wagenlehner, donde se valoran 702 pacientes de 84 grupos de trabajo, los resultados de Anatomía Patológica se utilizaron en la evaluación de factores asociados a la aparición de complicaciones tras la biopsia. De este modo, se evaluó la relación entre la existencia de inflamación histológica y que la infección urinaria fuese sintomática o asintomática, si bien no se encontró una diferencia significativa²⁶.

En el estudio de Nam, donde analiza a 75190 pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal, cuando compara las tasas de hospitalización -según los resultados de Anatomía Patológica- encuentra que los pacientes con biopsia negativa para neoplasia tuvieron una tasa de hospitalización de un 1.9%, frente al 0.8% de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ($p < 0.05$)¹²³.

En el estudio de Taylor también se valora el resultado de Anatomía Patológica, esta vez, como factor asociado a la prevalencia de gérmenes resistentes a Ciprofloxacino en la flora rectal de estos pacientes, aunque tampoco encuentra diferencias significativas²².

NÚMERO DE CILINDROS EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA

Este factor, presuntamente implicado en la aparición de complicaciones tras la biopsia prostática, se ha estudiado en numerosos estudios con una importante relevancia.

La técnica de la biopsia prostática transrectal ha sufrido importantes modificaciones después de la biopsia sistémica sextante (6 cilindros) descrita por Hodge en 1989¹²⁸. La biopsia guiada por ecografía transrectal es la técnica estándar, pero siempre ha existido controversia con respecto al número de cilindros que habría que obtener.

Como puede parecer lógico, en próstatas de mayor tamaño se requeriría un mayor número de cilindros para poder "mapear" correctamente la glándula. En 1997, surge tras la realización de algoritmos matemáticos, el Nomograma de Viena, por el cual se establece el número ideal de cilindros a obtener según la edad y el volumen prostático del paciente. Este nomograma fue validado por Remzi¹²⁹.

Actualmente se considera que no es adecuada la biopsia sextante descrita por Hodges. Así, de 10 a 12 cilindros es el número estándar recomendado, ya que más cilindros no aumentan de forma significativa el rendimiento de la biopsia^{2,130, 131, 132}. Existen numerosos artículos, donde se informa que el número de cilindros es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tras la biopsia.

Ghafoori analiza 180 pacientes a los que se realiza una biopsia de próstata, randomizados en 3 grupos: 6, 12 y 18 cilindros. Se encontró cáncer de próstata en un 13.3%, 35% y 40%, respectivamente, existiendo una diferencia significativa, en cuanto a la tasa de detección, entre los grupos de 6 y 12 cilindros ($p: 0.006$), pero no se encontró esta diferencia entre los grupos de 12 y 18 cilindros ($p:0.572$). Por otro lado, apareció infección del tracto urinario en un 28.3%, 38.3% y 58.3% en los grupos de 6, 12 y 18 cilindros, respectivamente. No existió diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de 6 y 12 cilindros ($p: 0.254$), pero sí se encontró una significación estadística entre los grupos de 12 y 18 cilindros ($p:0.028$). Por tanto, se deduce que a mayor número de cilindros obtenidos existe una mayor tasa de complicaciones infecciosas, y refuerza la idoneidad de 12 cilindros en la biopsia estándar¹³³.

En el trabajo de Simsir, donde se evalúan los factores que influyen en la aparición de sepsis, en una población de 2023 pacientes, sometidos a una biopsia de próstata, solamente existieron 3 factores predictivos de aparición de sepsis que fueron: la presencia de catéter uretral, el antecedente de Diabetes Mellitus y el número de

cilindros obtenidos en la biopsia ($p < 0.01$)¹¹⁶. En la misma línea, en la revisión sistemática realizada por Toner, donde analiza los factores para prevenir la aparición de sepsis tras la biopsia de próstata, señala la necesidad de minimizar el número de cilindros a obtener¹³⁴.

Otro estudio a valorar sería el de Utrera, quien analiza los factores que pueden influir en la aparición de fiebre, disuria o bacteriuria, en una población de 220 pacientes sometidos a biopsia de próstata. En este trabajo, solo la existencia de un urocultivo positivo previo a la biopsia y la extracción de más de 14 cilindros, presentaron una asociación estadísticamente significativa con la aparición de bacteriuria ($p: 0.007$ y $p: 0.018$, respectivamente)¹³⁵.

Cai insiste en la necesidad de replantearnos nuestra práctica clínica para prevenir las complicaciones tras la biopsia transrectal de próstata, y señala la importancia del número de cilindros obtenidos. Este autor recomienda la incorporación de nuevas técnicas, como la realización de Resonancia Magnética Nuclear multiparamétrica y la biopsia guiada con estas imágenes, para aumentar la tasa de detección minimizando a su vez el número de cilindros a obtener en la biopsia⁹⁷.

Sin duda, el trabajo donde se refleja con mayor claridad la relevancia del número de cilindros en la posible aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia, es el estudio multicéntrico, dirigido por Wagenlehner, en el que se incluyen a 702 pacientes de 84 grupos de trabajo. De todas las variables analizadas como factor de riesgo en la aparición de infección urinaria tras biopsia de próstata, solo el número de cilindros obtenidos alcanzó una significación estadística ($p: 0.007$). Es decir, se identificó el número de cilindros como el único factor de riesgo para el desarrollo de infección urinaria sintomática después de la biopsia prostática²⁶.

Dicho esto, en nuestro trabajo decidimos una toma constante de 12 cilindros en las biopsias realizadas, debido a que –como ya se ha indicado– es un número apropiado para la detección de cáncer de próstata, limita la aparición de complicaciones tras la biopsia, y por otra parte, conseguimos eliminar este factor de confusión “relevante”, consiguiendo así un mayor impacto de influencia de la variable “tipo de antibiótico” para valorar la eficacia en la prevención de complicaciones infecciosas.

En la misma línea que en nuestro trabajo, Atilgan compara el uso de Ciprofloxacino frente a Trimetoprim-Sulfametoxazol para la prevención de complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática, utilizando también una toma constante de 12 cilindros en la población de estudio⁴².

6.2 DISCUSIÓN SOBRE RESULTADOS DEL ESTUDIO

Dado que el objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de la profilaxis con Ciprofloxacino 500 mg frente a Fosfomicina Trometamol 3 g, el primer análisis obligado corresponde a comprobar que ambos grupos son homogéneos.

Para las variables cuantitativas se realizó una prueba de T de Student.

Las variables cuantitativas analizadas fueron: volumen prostático (VoIP), edad, nivel de PSA, cociente PSA libre/total (PSA l/t) e índice de masa corporal (IMC).

Para todas las variables NO existieron diferencias significativas entre grupos.

Para las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia, realizando un análisis mediante la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística. Las variables analizadas fueron: resultado de Anatomía Patológica (AP), tacto rectal, biopsia prostática previa, infección urinaria previa, enfermedad urológica previa, Diabetes Mellitus e hipertensión arterial.

Para todas estas variables NO existieron diferencias en la distribución entre los grupos de los posibles factores de riesgo. Por tanto, el estudio de homogeneidad concluyó que los dos grupos eran homogéneos en cuanto a los posibles factores de riesgo para la aparición de un evento de estudio (bacteriuria, sepsis e infección urinaria asociada a fiebre).

6.2.1. DISCUSIÓN SOBRE COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Durante el estudio se registraron las siguientes complicaciones infecciosas:

- Se encontraron 33 casos de bacteriuria, lo que supone un 9.3% de los casos.
- Se encontraron 14 casos de sepsis de origen urinario (3.8% de los casos), y todos los pacientes afectados por sepsis fueron hospitalizados. No se registró ningún otro caso de hospitalización por otra complicación tras la biopsia prostática.
- Se encontraron 21 casos (5.7% de los casos) de infección urinaria asociada a fiebre (IUAF). De estos casos, 14 cumplieron criterios de sepsis urinaria mientras que los 7 restantes no los cumplieron y no fue necesario su ingreso hospitalario.

- En 48 casos se evidenció una complicación infecciosa durante el estudio, por lo que apareció en un 13.1% de los casos un "evento infeccioso".

Es conveniente señalar que existe un estudio realizado en el mismo ámbito, durante los años 2007-2008, sobre 146 pacientes sometidos a biopsia prostática en nuestro hospital. En este estudio, 8 pacientes (5.5%) presentaron fiebre de origen urinario, 7 de ellos (4.8%) fueron ingresados, con una mediana de estancia hospitalaria de 3 días (rango de 1 a 9 días)¹³⁶.

Por lo tanto, en nuestra serie más reciente, se aprecia que existe un riesgo similar de aparición de complicaciones tras la biopsia, 5.5% de fiebre por infección urinaria en el trabajo anterior frente al 5.7% de nuestro trabajo. Por lo tanto, a pesar del aumento de la prevalencia de resistencias a los antibióticos que se aprecia con el paso de los años, en nuestro ámbito las complicaciones infecciosas parecen situarse en el mismo nivel.

En el estudio de Lista, otro estudio español, prospectivo, aleatorizado, con 671 pacientes sometidos a biopsia prostática, donde se compara también el uso de Ciprofloxacino frente a Fosfomicina, la aparición de fiebre ocurrió solo en 16 pacientes, lo que supone un 2.4% de los casos³⁷.

Si valoramos la complicación mayor, que sería la existencia de un cuadro séptico de origen urinario, en nuestra serie, 14 pacientes fueron hospitalizados (3.8% de los casos) por esta complicación infecciosa grave.

Existen multitud de trabajos que informan sobre la incidencia de complicaciones infecciosas tras biopsia de próstata.

En el estudio de Nam, donde se evalúan a 75190 pacientes tras biopsia de próstata, se evidencia un aumento en la tasa de admisión hospitalaria, a los 30 días de la biopsia, pasando del 1% en 1996 al 4.1% en 2005, siendo hasta en un 72% de los casos por causa infecciosa⁴⁷.

Otro trabajo con resultados similares es el de Lodeta. Este autor revisa 913 pacientes, sometidos a biopsia de próstata, entre 2009 y 2013. Encuentra un aumento en la incidencia de sepsis postbiopsia del 0.93% en 2009 al 4.29% y 4.35% en 2011 y 2012, respectivamente. El aumento coincide con la introducción en la práctica clínica del uso de tratamiento antibiótico por PSA elevado sin signos de infección. Se siguió de una reducción en la incidencia de sepsis en 2013, y este descenso coincidió con el abandono de esta práctica⁴⁸.

Carignan también informa sobre el aumento en la incidencia de complicaciones infecciosas tras la biopsia. Este autor realiza un seguimiento de 5798 pacientes canadienses sometidos a biopsia de próstata, entre 2002 y 2011. Encontró que entre 2002 y 2009, la incidencia de complicaciones infecciosas fue del 0.52%, frente al 2.15% en los años 2010 y 2011 ($p < 0.001$)⁴⁶.

Aunque la mayoría de los trabajos informan de una tendencia al aumento de la incidencia de complicaciones infecciosas con el paso de los años, atribuido y explicado por un aumento de la prevalencia de gérmenes resistentes a los antibióticos de uso habitual, no todos coinciden. Así, en el trabajo de Roberts, quien evalúa 2258 pacientes sometidos a biopsia de próstata, se aprecia que aunque aumentan las complicaciones globales, la hospitalización por causa infecciosa disminuye con los años. Así entre 1983-1986 la infección tras la biopsia fue del 4.6% frente al 1.4% entre los años 1993-1997 ($p: 0.001$). De igual manera la hospitalización por causa infecciosa tras biopsia también bajó del 1.2% hasta el 0.2% ($p: 0.06$) en los mismos períodos de tiempo. Quizás pueda explicarse por la antigüedad de este trabajo y a la diferente práctica clínica de los años 80 con la realizada en nuestros días¹²⁷.

Para aclarar esta situación deberíamos irnos al estudio multicéntrico de Loeb, donde se comparan las tasas de hospitalización de pacientes sometidos a biopsia prostática (con una n de 17472 pacientes) frente a un grupo control (n de 134977 pacientes). Así, a los 30 días de la biopsia la tasa de hospitalización fue del 6.9%, significativamente mayor al 2.7% del grupo control. Se apreció que el riesgo de complicaciones infecciosas que requerían hospitalización después de la biopsia fue significativamente mayor en los últimos años ($p: 0.001$), siendo el factor tiempo el único con significación estadística²⁷.

Esta misma autora dirige una revisión sistemática sobre las complicaciones tras la biopsia de próstata, incluyendo 213 trabajos. Encuentra que la tasa de hospitalización por causa infecciosa tras la biopsia varía del 0 al 6.3%, variando fundamentalmente según la zona de realización del trabajo⁸. Uno de los principales trabajos que incluye esta revisión es el realizado por Batura, sobre 72500 biopsias realizadas en Reino Unido, con una tasa de hospitalización por cuadro infeccioso del 2.15 al 3.6%¹³⁷.

En el estudio europeo dirigido por Wagenlehner, incluyendo a 702 hombres, de 84 centros participantes, se encontró una incidencia de infección urinaria del 5.2%, la cual se asoció a fiebre en el 3.5% y requirió hospitalización un 3.1% de la población estudiada²⁶.

Por lo tanto, nuestros resultados en cuanto a la incidencia de complicaciones infecciosas no difieren de los informados por los principales estudios realizados al respecto.

6.2.2. DISCUSIÓN SOBRE COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR GRUPO

En el grupo de Ciprofloxacino (Grupo 1) aparecieron 13 casos de bacteriuria, lo que supone un 7.6% de los casos. En el grupo de Fosfomicina (Grupo 2) aparecieron 20 casos de bacteriuria, lo que supone un 10.6% de los casos.

En el análisis mediante la prueba de chi-cuadrado, no se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (p: 0.329).

Tanto en el grupo de Ciprofloxacino, como en el grupo de Fosfomicina, aparecieron 7 casos de sepsis de origen urinario, suponiendo un 4% de los casos en el Grupo 1, y un 3.6% en el Grupo 2. En el análisis de chi-cuadrado no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.867).

En el grupo de Ciprofloxacino aparecieron 8 casos de infección urinaria asociada a fiebre (IUAF), lo que supone un 4.5% de los casos. En el grupo de Fosfomicina aparecieron 13 casos de IUAF, lo que supone un 6.8% de los casos.

En el análisis de chi-cuadrado, no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.358).

Considerando evento infeccioso la aparición de bacteriuria y/o sepsis y/o IUAF, en el grupo de Ciprofloxacino aparecieron 20 casos de evento infeccioso, lo que supone un 11.4% de los casos. En el grupo de Fosfomicina aparecieron 28 casos de evento infeccioso, lo que supone un 14.6% de los casos.

En el análisis de chi-cuadrado, tampoco se evidenció diferencia estadísticamente significativa (p:0.36).

Por lo tanto, **NO existieron diferencias significativas, en la aparición de bacteriuria, entre los dos grupos de estudio** (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), objetivo principal del estudio.

Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en la aparición de otras complicaciones infecciosas (sepsis, IUAF, evento infeccioso) entre los dos grupos de estudio.

Sin duda, estos son los datos más relevantes del estudio, ya que permiten -en nuestra práctica clínica- el uso de cualquiera de estos antibióticos en la profilaxis de la biopsia de próstata, señalando la importancia de su uso en monodosis.

En el apartado de discusión sobre el diseño -elección de antibiótico-, se exponen las causas por las que se eligieron para nuestro estudio estos dos antibióticos: Ciprofloxacino vs Fosfomicina.

Existen trabajos anteriores que también comparan estos fármacos, como el realizado por Lista, a nivel español, y que también compara el uso de Ciprofloxacino frente a Fosfomicina en la profilaxis de la biopsia prostática. No obstante, existen diferencias en cuanto a la posología, dado que se usa Ciprofloxacino durante 5 días, 2 veces al día, y 2 dosis de Fosfomicina 3 g, con un intervalo de 48 horas. En este trabajo se encontró una incidencia de fiebre del 2.2% en el grupo de Ciprofloxacino frente al 2.5% en el grupo de Fosfomicina, sin diferencias significativas (p : 0.08). Concluye que la Fosfomicina es una opción válida como profilaxis antibiótica de la biopsia prostática³⁷.

En el estudio realizado por Ongün, que compara una única dosis de Fosfomicina Trometamol 3 g (la noche antes de la biopsia) frente a una sola dosis de Levofloxacino 500 mg (60 min antes de la biopsia), a pesar de que el número de hospitalizaciones secundarias a infecciones urinarias febriles se redujo del 3.4% al 0.9%, en el grupo de Fosfomicina Trometamol, esta diferencia no fue estadísticamente significativa⁶⁷.

En el trabajo de Volkan Sen, donde compara el uso de monodosis de Ciprofloxacino frente a monodosis de Fosfomicina 3 g, no existieron diferencias significativas en la aparición de ITU febril, con una incidencia del 0.6% en el grupo de Fosfomicina frente al 1.3% en el grupo de Ciprofloxacino. Por el contrario, sí existieron diferencias en la aparición de ITU afebril, con una incidencia del 1.3% en el grupo de Fosfomicina frente al 6% en el grupo de Ciprofloxacino (p : 0.032)³⁶.

Por lo tanto, a pesar del aumento documentado de las resistencias a quinolonas en nuestro medio, la profilaxis con Ciprofloxacino, en monodosis, es una opción válida y vigente a día de hoy para prevenir complicaciones infecciosas en pacientes que van a ser sometidos a una biopsia prostática. Por otro lado, la monodosis de

Fosfomicina también es una opción eficaz, pero No superior Ni inferior en cuanto a eficacia que el tratamiento estándar y recomendado con quinolonas.

6.2.3. DISCUSIÓN SOBRE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN VARIABLES ANALIZADAS

6.2.3.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

Para determinar su posible asociación con la aparición de complicaciones infecciosas se valoraron las siguientes variables cuantitativas:

- PSA
- IMC
- Volumen prostático
- Edad
- PSA libre/total

Para la aparición de sepsis, ninguna variable presentó una diferencia estadísticamente significativa, si bien puede deberse a los pocos casos encontrados con esta complicación (13 casos de 366 pacientes incluidos).

Sin embargo, cuando se analizó la aparición de otras complicaciones infecciosas: bacteriuria, infección urinaria asociada a fiebre (IUAF) o evento infeccioso (que incluye la aparición de cualquiera de las tres complicaciones: bacteriuria, IUAF y/o sepsis) se encontró que el volumen prostático podría ser un factor de riesgo para dicha aparición.

Así, los pacientes que presentaron bacteriuria tenían una media de volumen prostático de 55.6 cc, frente a los 44.7cc de media de los pacientes sin bacteriuria, con una significación estadística (p: 0.16).

Del mismo modo, los pacientes que presentaron IUAF tenían una media de volumen prostático de 52.2 cc, frente a los 45.6 cc de media de los pacientes sin IUAF (p: 0.24), alcanzando una significación estadística en la prueba de comparación de rangos de la U de Mann-Whitney (p: 0.04).

De forma global, los pacientes que presentaron un evento infeccioso tenían una media de volumen prostático de 55.1 cc, frente a los 44.5 cc de media de los pacientes sin evento infeccioso (p: 0.006).

Por lo tanto, en este análisis inicial, se encuentra que los pacientes que presentan complicaciones infecciosas tienen de forma significativa, un volumen prostático mayor, excepto en el caso de sepsis donde no alcanza una significación estadística.

La otra variable que también mostró resultados estadísticamente significativos fue la edad. Los pacientes que presentaron bacteriuria tenían una media de edad de 68 años, frente a los 65 años de media de los pacientes sin bacteriuria ($p: 0.015$). Sin embargo no alcanzó una significación estadística en la aparición de IUAF, sepsis o evento infeccioso.

El resto de las variables cuantitativas analizadas no arrojó ningún resultado significativo tras su análisis.

Estos resultados nos llevan a la realización de un análisis más exhaustivo de estas variables (tamaño prostático y edad), y que exponemos a continuación.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN TAMAÑO PROSTÁTICO

En primer lugar se construyeron curvas COR, para determinar un punto de corte, y así establecer grupos de comparación.

Según la curva COR, existía un cambio de tendencia -en la aparición de bacteriuria- en el valor de volumen prostático de 42.2 cc. Así, se estableció como punto de corte un volumen prostático de 40 cc, de forma que se establecen dos grupos:

- ≤ 40 cc
- > 40 cc

De esta forma realizamos tablas de contingencia para mostrar las frecuencias de aparición de complicaciones infecciosas según el grupo de tamaño prostático, y se realiza la prueba de chi-cuadrado para valorar su nivel de significación estadística.

En los pacientes con volumen prostático ≤ 40 cc apareció bacteriuria en un 6.3% de los casos, mientras que los pacientes con próstata > 40 cc la bacteriuria apareció hasta en un 13.4% de los casos, con una diferencia significativa ($p: 0.028$).

En los pacientes con un volumen prostático ≤ 40 cc apareció sepsis en un 2.8% de los casos, frente al 4.7% de los pacientes con próstata > 40 cc. El análisis estadístico mediante la prueba de X^2 de Pearson (o chi-cuadrado) no arrojó diferencias estadísticamente significativas ($p: 0.351$).

En los pacientes con volumen prostático ≤ 40 cc, apareció IUAF en un 3.3% de los casos, mientras que en los pacientes con próstata > 40 cc, la IUAF apareció hasta en un 8.2% de los casos. Esto supone más del doble de casos, si bien no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.051$).

En los pacientes con volumen prostático ≤ 40 cc apareció un evento infeccioso en el 7.8% de los casos, frente al 19.4% de los casos en el grupo de pacientes con próstata > 40 cc, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.002$).

Con este análisis estadístico univariante, el volumen prostático aparece como un factor relacionado con la aparición de complicaciones infecciosas, de forma que a mayor tamaño prostático parece aumentar el riesgo de aparición de dichas complicaciones.

Dado que el tamaño prostático aparece como un posible factor determinante para la aparición de complicaciones infecciosas, se realizó de nuevo un análisis de frecuencias de aparición de las diferentes complicaciones infecciosas, según el fármaco utilizado (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), en cada uno de los grupos determinados por tamaño prostático (≤ 40 cc vs > 40 cc). Se realizó la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística. En ninguno de los análisis realizados apareció una diferencia estadísticamente significativa.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS SEGÚN EDAD

Al igual que hicimos con la variable de tamaño prostático, se construyeron curvas COR, para determinar un punto de corte, y así establecer grupos de comparación.

Según curva COR, existía un cambio de tendencia –en la aparición de bacteriuria– en el valor de edad de 64.5 años. Así, se estableció como punto de corte una edad de 65 años, de forma que se establecen dos grupos:

- ≤ 65 años
- > 65 años

Realizamos, de nuevo, tablas de contingencia para mostrar las frecuencias de aparición de complicaciones infecciosas según el grupo de edad, y se realiza la prueba de chi-cuadrado para valorar su significación estadística.

En los pacientes de edad ≤ 65 años apareció bacteriuria en un 6.1% de los casos, mientras que en los mayores de 65 años la bacteriuria apareció hasta en un 12.4% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.041$).

En los pacientes de edad ≤ 65 años apareció sepsis en un 2.7% de los casos, frente al 4.8% de los casos en los mayores de 65 años. En este caso no existieron diferencias significativas ($p: 0.294$).

En los pacientes de edad ≤ 65 años apareció IUAF en un 3.8% de los casos, frente al 7.5% de los casos en los pacientes mayores de 65 años, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.128$).

En los pacientes de edad ≤ 65 años apareció un evento infeccioso en un 9.9% de los casos, mientras que en los mayores de 65 años los eventos infecciosos aparecieron hasta en un 16.2% de los casos, sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.076$).

Dado que la edad aparece como un posible factor determinante para la aparición de bacteriuria, se realizó de nuevo un análisis de frecuencias de aparición de las diferentes complicaciones infecciosas, según el fármaco utilizado (Ciprofloxacino vs Fosfomicina), en cada uno de los grupos determinados por la edad (≤ 65 años vs >65 años). Se realizó la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística. En ninguno de los análisis realizados apareció una diferencia estadísticamente significativa.

Como el tamaño prostático y la edad aparecen como posibles factores determinantes para la aparición de bacteriuria, se realizó de nuevo un análisis de frecuencias, comparando la distribución de la edad en los diferentes grupos de tamaño prostático. De esta forma se pretende determinar si existe un sesgo de confusión por estar relacionado de forma directa el tamaño prostático con la edad. Se realizó la prueba de chi-cuadrado para determinar su significación estadística.

Encontramos que en el grupo de pacientes con próstata ≤ 40 cc, un 52.3% tenían una edad ≤ 65 años, y el 47.7% restante correspondía a mayores de 65 años.

En el grupo de pacientes con volumen prostático >40 cc, un 46.4% tenían una edad ≤ 65 años, y el 53.6% restante correspondía a mayores de 65 años.

En el análisis realizado no apareció una diferencia estadísticamente significativa, por lo que lo consideramos factores independientes.

6.2.3.2. VARIABLES CUALITATIVAS

Se realizaron tablas de contingencia para evaluar las frecuencias de aparición de complicaciones infecciosas: bacteriuria, sepsis, infección urinaria asociada a fiebre (IUAF) y evento infeccioso; según las siguientes variables cualitativas:

1. Biopsia prostática previa.
2. Antecedentes de infección urinaria (ITU).
3. Enfermedad urológica previa – síntomas del tracto urinario inferior (STUI) en relación a hiperplasia benigna de próstata (HBP).

4. Diabetes Mellitus.
5. Hipertensión arterial (HTA).
6. Tacto rectal.
7. Resultado de Anatomía Patológica.

Mediante la prueba de chi-cuadrado, se encontró que NO existía una relación significativa entre las anteriores variables cualitativas y la aparición de las diversas complicaciones infecciosas.

6.2.3.3. ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS

En el análisis de los factores que podrían estar relacionados con la aparición de las diferentes complicaciones infecciosas, veíamos en los apartados previos, que el tamaño prostático y la edad eran dos variables que podrían influir sobre la incidencia de bacteriuria y la aparición de un evento infeccioso. Una vez analizadas las variables por separado, realizamos un análisis multivariante mediante Regresión Logística, para valorar si estas variables pueden considerarse un verdadero factor de riesgo.

Realizamos un análisis de Regresión Logística según el método “por pasos hacia atrás – Condicional”. En este análisis consideramos las siguientes variables:

- Fármaco
- PSA
- Volumen prostático
- Edad
- Índice de masa corporal (IMC)
- Resultado de Anatomía Patológica (AP)
- Biopsia prostática previa
- Infección urinaria previa
- Enfermedad urológica previa
- Diabetes Mellitus

Se realizó un análisis de Regresión Logística para el estudio de los factores que influyen en la aparición de bacteriuria. **En este estudio se encontró que el volumen prostático y la edad eran factores de riesgo para la aparición de bacteriuria** (p: 0.03, p: 0.033, respectivamente). Según el coeficiente de riesgo hallado, por cada aumento de 1 cc del tamaño prostático aumentaba un 1.4% el riesgo de aparición de bacteriuria. Del mismo modo, por cada aumento de 1 año de edad del paciente, aumentaba un 6% el riesgo de bacteriuria.

De igual modo, se realizó un análisis de Regresión Logística para el estudio de los factores que influyen en la aparición de cualquier evento infeccioso (bacteriuria y/o sepsis y/o IUAF). **En este estudio se encontró que el volumen prostático era un factor de riesgo para la aparición de un evento infeccioso** (p: 0.008). Según el coeficiente de riesgo hallado, por cada aumento de 1 cc del tamaño prostático aumentaba un 1.5% el riesgo de aparición de un evento infeccioso.

Son muchos los trabajos publicados sobre complicaciones infecciosas tras la biopsia prostática, y como hemos visto anteriormente, difieren de forma importante entre ellos: en la fecha y lugar de realización, tamaño muestral, antibiótico utilizado, tiempo de administración, control previo o posterior con urocultivos... incluso sobre las variables a analizar: infección urinaria con fiebre, sepsis, bacteriuria, infección urinaria sin fiebre, etc. En estos trabajos se intentan encontrar factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata, con resultados poco uniformes.

Así, encontramos varios trabajos donde no se identifican factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, como el de Lista, un estudio parecido al nuestro y realizado también en España³⁷.

Uno de los trabajos más importantes a este respecto, es el dirigido por Wagenlehner, en el que se incluyen a 702 pacientes de 84 grupos de trabajo. De todas las variables analizadas como factor de riesgo en la aparición de infección urinaria tras biopsia de próstata, solo el número de cilindros obtenidos alcanzó una significación estadística (p: 0.007). Es decir, se identificó el número de cilindros como el único factor de riesgo para el desarrollo de infección urinaria sintomática después de la biopsia prostática²⁶.

En nuestro estudio obviamos este factor al tomar un número constante de 12 cilindros.

En el estudio de Utrera, donde se analizan los factores que pueden influir en la aparición de fiebre, disuria o bacteriuria, en una población de 220 pacientes sometidos a biopsia de próstata, solo la existencia de un urocultivo positivo previo a la biopsia y la extracción de más de 14 cilindros, presentaron una asociación estadísticamente significativa con la aparición de bacteriuria ($p: 0.007$, $p: 0.018$, respectivamente)¹³⁵. En nuestro trabajo tampoco puede existir influencia de esta nueva variable –urocultivo previo positivo- ya que se realiza un urocultivo previo a la biopsia, y si es positivo no se realiza biopsia en ese momento.

Simsir evalúa los factores que influyen en la aparición de sepsis tras una biopsia de próstata, en una población de 2023 pacientes, encontrando solamente 3 factores predictivos de aparición de sepsis, que fueron: la presencia de catéter uretral, el antecedente de Diabetes Mellitus y el número de cilindros obtenidos en la biopsia ($p: <0.01$)¹¹⁶.

En nuestro estudio los antecedentes de Diabetes Mellitus no arrojaron diferencias significativas.

En el estudio de Roberts, quien analiza las complicaciones tras la biopsia en 2258 pacientes, se encontró que una infección urinaria, 6 semanas previas a la biopsia, se asociaba a un aumento del riesgo de complicación tras la biopsia (odds ratio: 1.7, IC95%: 1.0 - 2.8) y a un aumento del riesgo de infección tras la biopsia (odds ratio: 5.5, IC95%: 2.2 - 13.8)¹²⁷.

En la revisión sistemática que realiza Loeb, donde se incluyeron 213 estudios sobre complicaciones tras biopsia prostática, se indica que la existencia de una infección urinaria reciente es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencias a quinolonas y/o la aparición de una complicación infecciosa tras la biopsia prostática⁸.

En nuestro estudio los antecedentes de ITU previa no arrojaron resultados significativos en cuanto a su asociación con la aparición de cualquier complicación infecciosa: bacteriuria, infección urinaria asociada a fiebre o sepsis.

En otro trabajo de la misma autora – Loeb-, se evalúa si la biopsia de repetición conlleva más riesgo de complicaciones / hospitalización que una primera biopsia prostática. Esta autora no encuentra que la biopsia de repetición se asocie con un mayor riesgo de infección (OR: 0.81, $p: 0.39$) o con la aparición de complicaciones severas no infecciosas (OR: 0.94, $p: 0.82$), comparada con la biopsia inicial¹²². En nuestro estudio, aunque no se encuentran diferencias significativas, debe señalarse que cuando analizamos la aparición de IUAF, esta aparece con más frecuencia en el grupo de pacientes con biopsia previa. Así, cuando era biopsia inicial, la IUAF apareció en 11 casos de 272 pacientes (4%), y cuando era biopsia de repetición, la

IUAF apareció en 7 casos de 71 pacientes (9.8%), sin diferencias estadísticamente significativas (p: 0.068).

En el estudio de Joong Won Choi, quien incluye a 1195 pacientes sometidos a biopsia prostática, se valoran los factores que pueden influir en la aparición de infección urinaria con fiebre. En el análisis univariante, el número de cilindros, la realización de la biopsia en la era de resistencia a las quinolonas y el $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$, fueron las tres variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa (p: 0.024, p: 0.014, p: 0.004, respectivamente). Sin embargo, en el análisis multivariante solo el $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$ y la realización de la biopsia en la era de resistencia a las quinolonas, se asociaron significativamente con la ITU febril⁴¹.

En nuestro estudio también se analizó el IMC, sin encontrar resultados estadísticamente significativos.

En cuanto al tamaño prostático, en el estudio realizado por Simsir, con 2023 pacientes y donde se evalúan los factores de riesgo de aparición de sepsis tras una biopsia de próstata, no se encuentra en el volumen prostático una diferencia significativa¹¹⁶. En el estudio de Wagenlehner tampoco se observó, con el volumen prostático, una diferencia significativa en cuanto a la existencia de ITU sintomática vs ITU asintomática²⁶.

Sin embargo, en el estudio de Loeb, el volumen prostático si adquiere una especial relevancia. Se trata de un ensayo clínico, donde se incluyen a 10474 pacientes, sometidos a biopsia prostática, entre 1993 y 2011, para evaluar los factores asociados a complicaciones infecciosas y hospitalización tras la biopsia. El antibiótico utilizado como profilaxis fue el Trimetoprim-Sulfametoxazol en el período 1993-2007, y el Ciprofloxacino en el período 2008-2011. En este estudio, al igual que en el nuestro, se establecen dos grupos según el tamaño prostático, $< 40 \text{ cc}$ y $> 40 \text{ cc}$. Loeb encuentra diferencias significativas en la incidencia de fiebre y hospitalización tras la biopsia, según el tamaño prostático. Así, la existencia de una próstata $> 40 \text{ cc}$ es un factor de riesgo para la aparición de fiebre (p: 0.008), con una odds ratio de 1.48 (IC: 1.17-1.87). Este mayor tamaño prostático también se presenta como un factor de riesgo para la hospitalización tras la biopsia (p: 0.039), con una odds ratio de 1.65 (IC: 0.97-2.82)¹¹⁷.

En la misma línea que nuestro trabajo se encuentra el trabajo de Chiang. Se trata de un estudio retrospectivo donde se revisan 1875 pacientes sometidos a biopsia de próstata, entre 2002 y 2005. Establece también 2 grupos de pacientes según el volumen prostático, con un corte -adquirido mediante curvas COR- de 45 cc. Este

autor encuentra que los pacientes con un volumen prostático >45 cc tienen mayor probabilidad de sufrir complicaciones tras la biopsia, frente a los pacientes con una próstata de menor tamaño (8.1% vs 6%, respectivamente; $p < 0.05$). Así, los pacientes con próstata >45 cc presentaron fiebre en un 4% de los casos, frente al 2.7% en los pacientes con próstata de menor tamaño ($p = 0.001$). De igual modo, los pacientes con un volumen prostático >45 cc presentaron una incidencia de RAO del 5.5%, frente al 2.5% de los pacientes con próstata <45 cc ($p = 0.019$). Para otras complicaciones evaluadas, como la hematuria, epididimitis, sangrado rectal y otras, el volumen prostático no se relacionó de forma significativa ($p > 0.005$)¹³⁸.

En nuestro estudio, **un volumen prostático mayor de 40 cc, supone un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriuria y de un evento infeccioso en general.**

Si analizamos el factor edad, en el estudio de Lista, donde también se compara la eficacia de Ciprofloxacino vs Fosfomicina, la edad no es un factor asociado a complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata³⁷.

También es conveniente resaltar que la edad también puede tener relación con la existencia de flora rectal bacteriana resistente a las fluoroquinolonas. Así, en varios estudios se aprecia como el grupo de pacientes con gérmenes resistentes a estos antibióticos, tenían una media de edad superior al grupo con sensibilidad a quinolonas. Por ejemplo, en los estudios de Steensels, Taylor y Liss, en el grupo resistente a quinolonas encontramos una media de edad de 67.2, 66.2 y 65.7 años, respectivamente, frente a una media de edad de 65.8, 65 y 64.1 años, de estos mismos estudios, en el grupo de pacientes sensibles a quinolonas, pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa^{22,23,100}.

En nuestro estudio la edad superior a 65 años supone un factor de riesgo para el desarrollo de bacteriuria tras la biopsia de próstata.

6.2.4. DISCUSIÓN SOBRE COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Las variables sobre complicaciones no infecciosas que se analizaron fueron: hematuria, hemospermia, rectorragia, dificultad miccional y retención aguda de orina (RAO).

Es de destacar que ninguna de las complicaciones No infecciosas requirió ingreso hospitalario, y tan solo en un caso de hematuria el paciente precisó asistencia en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital, con sondaje y lavado vesical.

Durante el estudio se registraron las siguientes complicaciones No infecciosas:

- Se encontraron 169 casos de hematuria (46.3%).
- Se encontraron 64 casos de hemospermia (17.5%).
- Se encontraron 23 casos de rectorragia (6.3%).
- Se encontraron 52 casos de dificultad miccional (14.2%).
- Se encontraron 11 casos de retención aguda de orina (3%).

Las complicaciones No infecciosas son las más habituales encontradas en la mayoría de los estudios, si bien su repercusión clínica es menor que las complicaciones infecciosas. En el estudio de Lista, frente al 2.4% de casos de fiebre, aparecieron: hemospermia en un 6.9%, hematuria en un 11.9%, rectorragia en el 1% y RAO en el 2.4% de los casos³⁷.

En un principio llama la atención las diferencias importantes en la incidencia de estas complicaciones entre nuestro estudio y el de Lista, realizado también en nuestro ámbito nacional.

En un estudio realizado en nuestro hospital con anterioridad, entre los años 2007 y 2008, sobre 146 pacientes sometidos a biopsia transrectal, la aparición de las complicaciones no infecciosas fueron: hematuria en un 49% de los casos, hemospermia en un 21.9% y rectorragia en un 18.8%¹³⁶. Estos resultados se encuentran más cerca de los descritos en nuestro trabajo.

En la revisión de la literatura, la incidencia de estas complicaciones tras la biopsia de próstata presenta una importante variabilidad: macrohematuria (13%-84%); hemospermia (9%-84%); rectorragia (2.8%-100%). La incidencia de hemospermia puede infravalorarse si no se tiene en cuenta si los pacientes eyaculan en el período posterior a la biopsia. Raaijmakers y Kakehi consideran dicho detalle e informan que la hematospermia es el síntoma más frecuente tras la biopsia prostática en pacientes que eyaculan en las semanas posteriores a la prueba^{139,140}.

En el estudio de Lee, se informa de una incidencia de complicaciones "muy baja". Así, de 1529 pacientes, tan solo 147 pacientes (menos del 10% de los casos) presentaron alguna complicación tras la biopsia de próstata. Las complicaciones informadas fueron: hematuria en el 4.1% de los casos, RAO en el 1.7%, ITU en el 1.4%, hemospermia en el 1.1%, sangrado rectal tan solo en el 0.9% de los pacientes y dolor anal en el 0.5%. Cabe señalar que es un estudio realizado entre

2003 y 2006 donde solo se tomaban 6 cilindros de muestra. En sus conclusiones destacan que la ITU previa y la ausencia de preparación rectal se asociaron de forma significativa con la aparición de complicaciones¹⁴¹.

Respecto a la hematuria macroscópica, es la complicación no infecciosa más estudiada, y considerada por numerosos autores como la más frecuente^{142,143,144}. Sirva de ejemplo la revisión de De Jesús, realizada en Brasil, sobre una población de 174 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata, donde la hematuria alcanza una incidencia del 56%, siendo la complicación más frecuente. En este estudio el mayor número de cilindros obtenidos se correlacionó con la aparición de hematuria¹⁴⁵.

Vamos a detallar las complicaciones no infecciosas analizadas.

HEMATURIA

En el trabajo de Loeb se realiza una revisión sistemática sobre las complicaciones tras la biopsia. En esta revisión se vuelven a exponer las diferencias tan importantes en la incidencia de bacteriuria (10-84%)⁸. Estas diferencias podrían explicarse por las distintas definiciones de hematuria en los estudios: sangre visible en la orina, necesidad de sondaje o atención hospitalaria. En nuestro estudio se consideraba hematuria (macroscópica) cuando el paciente refería la presencia de sangre en la orina en los días posteriores a la biopsia. También hay que señalar que se informa de una incidencia superior de hematuria macroscópica en los estudios prospectivos, como es el nuestro, frente a los retrospectivos.

Así por ejemplo, en el estudio de Rosario, sobre una serie de 1147 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata, se comunica una alta incidencia de complicaciones: hematuria hasta en un 65.8%, hematoquecia o sangrado rectal en un 36.8% y hemospermia en un 92.6%. Sin embargo, para los pacientes estas complicaciones solo supusieron un problema moderado-severo en un 6.2% para la hematuria, 2.5% para el sangrado rectal y un 26.6% para la hematospermia¹⁴⁶.

Aunque, tal y como se indica, la aparición de hematuria es frecuente, esta complicación no suele suponer un problema importante.

Así, la frecuencia de aparición de una hematuria severa es baja en los trabajos publicados, requiriendo hospitalización menos del 1% de los casos. Sirva de ejemplo el trabajo de Pinkhasov donde solo se requirió el sondaje por hematuria macroscópica en 4 de 1000 pacientes (0.4%)¹⁴⁷, o el trabajo de Doods donde se informa de una tasa de hospitalización por sangrado del 0.14% (3 de 2080 pacientes)¹⁴⁸.

No obstante, no debemos menospreciar estas complicaciones de la biopsia prostática. En el artículo de Toren se informa de 2 complicaciones "catastróficas" tras biopsia de próstata. Una de ellas es un shock séptico que finalizó en la necesidad de amputación bilateral de las piernas, y la otra es una hemorragia que requirió un manejo quirúrgico con anestesia general¹⁴⁹.

En nuestro estudio, tan solo un paciente fue atendido en el hospital por esta complicación, sin requerir ingreso hospitalario.

SANGRADO RECTAL O RECTORRAGIA

En nuestro trabajo se encontraron 23 casos de sangrado rectal, lo que supone un 6.3% de los casos.

La incidencia de sangrado rectal o rectorragia es muy variable, encontrándose entre el 1.3% y el 45%⁸. El trabajo de Rosario sugiere que el sangrado rectal es más común que los resultados generalmente publicados, pero que para la mayoría de los pacientes esta complicación supone un problema leve¹⁴⁶.

Al igual que la hematuria, la rectorragia es percibida como una complicación menor, y por tanto con escasas consecuencias. Aunque el sangrado rectal masivo es muy infrecuente, puede poner en peligro la vida del paciente, requiriendo tratamientos de urgencia como balón de taponamiento, inyección endoscópica de adrenalina, escleroterapia o clipaje directo de los vasos^{150,151,152}.

En nuestro estudio ningún paciente requirió asistencia hospitalaria por esta complicación.

HEMATOSPERMIA

En nuestro estudio se encontraron 64 casos de hematospermia, lo que supone un 17.5% de los casos.

Si veíamos con anterioridad la variabilidad de la incidencia de la hematuria y del sangrado rectal, la hematospermia es aún más variable, publicándose una incidencia entre el 1.1% y el 93%¹⁴¹. Esta importante variación refleja las diferencias en la percepción sobre la importancia de esta complicación, así como las diferencias en la recopilación de los datos y su definición. Así, en el trabajo de Rosario, se informa de que casi todos los pacientes experimentan hematospermia durante los 35 días posteriores a la biopsia (92.6%), aunque solo uno de cada cuatro hombres perciben esta complicación como algo alarmante¹⁴⁶.

La hematospermia destaca por su persistencia en el tiempo, incluso más allá del primer mes. En el estudio de Manoharan se muestra el descenso en la incidencia de hematospermia a lo largo del tiempo. Así, aparecería hasta en un 84% de los casos en la primera semana, en un 66% en la segunda semana y bajaría hasta el 32% a partir de la cuarta semana¹⁵³. Esta complicación, aunque no supone un problema clínico significativo, puede asociarse con ansiedad y reducción de la actividad sexual del paciente, resolviéndose tras varias eyaculaciones.

DIFICULTAD MICCIONAL

En nuestro trabajo se encontraron 52 casos de dificultad miccional, lo que supone un 14.2% de los casos.

Existe una incidencia variable de dificultad miccional / disuria tras la biopsia de próstata, del 6% al 25%. Sin duda, un hecho indiscutible es la dificultad para su definición, al tratarse de una percepción subjetiva del paciente. Para ser más objetivos deberíamos utilizar herramientas para su medida, como puede ser el cuestionario IPSS (International Prostate Symptom Score) o la medida de otros parámetros, como el residuo postmiccional, o valores del estudio por flujometría (flujo máximo, flujo medio, etc.).

En el estudio de Lee, quien analiza las complicaciones aparecidas en 100 pacientes consecutivos sometidos a biopsia de próstata, con el uso de cuestionarios a las 2 semanas y a los 3 meses de la biopsia, encuentra una incidencia de dificultad miccional del 13%. Este autor señala que este síntoma se resuelve pasados 4 días tras la biopsia¹⁵⁴.

En un trabajo realizado por Utrera, con 220 pacientes de Madrid y País Vasco, la incidencia de disuria fue del 25%¹³⁵.

Existen también investigaciones sobre la utilidad del uso de alfa-bloqueantes para prevenir los problemas miccionales tras la biopsia. Bozlu realiza un estudio prospectivo, aleatorizado, con 66 pacientes, con un grupo de tratamiento con Tamsulosina durante 30 días y otro grupo sin Tamsulosina. El uso de Tamsulosina estuvo asociado a una reducción significativa del IPSS y a un aumento del flujo máximo (en el estudio de flujometría), comparado con unos peores valores de los parámetros de vaciado del grupo control, a los 7 días de la biopsia. Además la incidencia de dificultad miccional, a los 7 días del procedimiento, fue significativamente menor en el grupo de la Tamsulosina (9.09%) que en el grupo control (42.42%), con una diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.001$ ¹⁵⁵.

RETENCIÓN AGUDA DE ORINA

Encontramos 11 casos de retención aguda de orina (RAO), lo que supone un 3% de los casos.

En la mayoría de los trabajos, las tasas de RAO son bajas, incluso menores de las encontradas en nuestro estudio. En el trabajo de Lista, con 671 pacientes, apareció esta complicación en 16 pacientes, lo que supone un 2.4% de los casos³⁷. Sin embargo, en la mayoría de los trabajos la incidencia de RAO no alcanza el 2%. Esta complicación es generalmente transitoria, y la mayoría de los pacientes no requerirán una cirugía desobstructiva. Esto se debe a que la RAO se explica más por fenómenos inflamatorios tras la biopsia, que son transitorios, y no por un crecimiento de la zona transicional que comprime a la uretra, como en el caso de la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

En el trabajo de Pinkhasov, donde se evalúan a 1000 pacientes, la incidencia de retención aguda de orina tras la biopsia fue tan solo del 0.8%¹⁴⁷. Con 1529 pacientes evaluados, Lee encuentra una incidencia algo mayor, llegando al 1.7%¹⁴¹.

De la Taille realiza un estudio sobre 303 pacientes sometidos a biopsia prostática, obteniendo 21 cilindros por biopsia. A pesar de este elevado número de cilindros, tan solo 6 pacientes presentaron RAO, lo que supone un 1.9%¹⁵⁶.

Banzul, en su trabajo comentado con anterioridad, solo encuentra un caso de RAO en el grupo de pacientes que recibían tratamiento con Tamsulosina tras la biopsia, mientras que en el grupo control fueron 3 los pacientes con esta complicación¹⁵⁵.

Aunque el uso de la biopsia transperineal puede aportar una disminución en el riesgo de complicaciones infecciosas, hay que señalar que según los trabajos publicados, la incidencia de RAO con esta vía es superior al de la biopsia transrectal. Así encontramos, con el uso de la biopsia transperineal, una incidencia de RAO de hasta un 11%, en el trabajo de Pinkstaff, sobre una muestra de 210 pacientes¹⁵⁷. En la misma línea, Merrik encuentra una incidencia de RAO del 8.8%, en 102 pacientes sometidos a biopsia transperineal¹⁵⁸. Se ha informado de una incidencia de hasta el 20.6% (uno de cada 5 pacientes experimentaría RAO tras la biopsia transperineal), si bien, en el trabajo de Gershman, tan solo se incluyeron 34 pacientes¹⁵⁹.

6.2.5. DISCUSIÓN SOBRE LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS SEGÚN LAS VARIABLES ANALIZADAS

Realizamos un análisis sobre los diferentes factores que podrían influir en la aparición de cada una de estas complicaciones no infecciosas: hematuria, sangrado rectal, hematospermia, dificultad miccional y RAO.

Analizamos las siguientes variables:

Variables cuantitativas:

- PSA
- Volumen prostático (VolP)
- Edad
- Índice de masa corporal (IMC)

Variables cualitativas:

1. Enfermedad urológica previa (STUI en tratamiento)
2. Antecedentes de Diabetes Mellitus
3. Resultado de Anatomía Patológica
4. Fármaco utilizado

En el análisis de las variables cuantitativas realizamos una comparación de medias mediante el test de t de Student. Para las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia valorando su significación estadística mediante la prueba de chi-cuadrado. Al igual que realizamos en el análisis de las complicaciones infecciosas, para un análisis más exhaustivo de las variables de tamaño prostático y edad, se realizaron subgrupos. Así, se establecieron grupos según tamaño prostático: pacientes con volumen prostático ≤ 40 cc vs > 40 cc.

De la misma forma se establecieron grupos según la edad: pacientes con edad ≤ 65 años vs > 65 años.

Realizamos también tablas de contingencia para mostrar las frecuencias de aparición de las complicaciones no infecciosas según el volumen prostático y la edad, y se realizó la prueba de chi-cuadrado para valorar su nivel de significación estadística.

HEMATURIA

En el análisis de variables cuantitativas, el volumen prostático y el IMC no arrojaron datos significativos. Sin embargo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de PSA y edad. De esta forma, los pacientes que

presentaron hematuria tenían una media menor de PSA (8.40 ng/mL) frente a los pacientes sin episodios de hematuria, que tenían una media de PSA de 10.45 ng/mL (p: 0.046).

Este hallazgo no se correlaciona con la bibliografía consultada y no encontramos una explicación racional, más allá de ser un hallazgo fortuito.

Podría pensarse en un principio que este hallazgo de la relación del PSA y la hematuria fuera una expresión de la relación entre la afectación tumoral de la próstata y la aparición de esta complicación. Sin embargo, cuando vemos los resultados del análisis según los resultados de anatomía patológica, encontramos que los pacientes con resultado patológico negativo para neoplasia presentaron hematuria en un 47.9% de los casos, y los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata tuvieron hematuria en un 44.5%, sin diferencias significativas (p: 0.51).

También se encontró que los pacientes que presentaron hematuria tenían una edad media menor (64.12 años) que los pacientes sin hematuria, que tenían una edad media de 66 años (p: 0.006). Este hecho se confirmó al establecer grupos según la edad, de forma que: en los pacientes con edad ≤ 65 años apareció hematuria en un 53% de los casos mientras que en los pacientes > 65 años la hematuria apareció en un 39.6% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.010).

En el estudio de regresión logística realizado para evaluar los factores que pudieran influir en la aparición de hematuria, solamente la edad presentó resultados significativos (p: 0.03), con una odds ratio de 0.957 (IC95%: 0.93-0.985). Según los resultados obtenidos, por cada año de edad disminuye cerca de un 5% el riesgo de presentar hematuria.

El hecho de encontrar un menor riesgo de sangrado en pacientes de mayor edad es algo novedoso, ya que no se encuentra en otros estudios que analizan los factores asociados a esta complicación.

Las otras variables analizadas: Diabetes Mellitus, enfermedad urológica previa y fármaco utilizado no demostraron una asociación significativa con la aparición de hematuria.

El número de cilindros obtenidos es uno de los factores más estudiados y relacionados con la aparición de hematuria. Aunque algunos estudios, como el de Ghani, no encuentran diferencias significativas en la tasa de hematuria al aumentar el número de cilindros (44% con 6 cilindros, 41% con 8 cilindros y 39% con 12 cilindros¹⁶⁰, otros trabajos coinciden en que, a mayor número de cilindros obtenidos

en la biopsia, mayor probabilidad de hematuria. Es de destacar el trabajo de Chowdhury, quien además de encontrar una relación significativa entre el número de cilindros y la presencia de hematuria, evalúa el riesgo de su aparición en pacientes que toman anticoagulantes (Warfarina) y/o una dosis baja de Ácido Acetilsalicílico (en este caso no se suspendió el tratamiento para la biopsia). En este estudio, la hematuria tuvo una incidencia del 27.9% en los pacientes que tomaban Warfarina, del 33.8% en los que tomaban AAS, y del 37% en pacientes que no tomaban ninguna de estas medicaciones. Así, no se encontraron diferencias significativas en la aparición de hematuria con respecto a la toma de anticoagulantes o AAS¹⁶¹.

En el trabajo de Wang, donde se comparan las complicaciones de 122 pacientes sometidos a biopsia de próstata, utilizando una aguja de biopsia de 20G (60 casos) y otra de 18G (62 casos), se encuentran diferencias significativas a este respecto. Así, sin encontrar diferencias en la tasa de detección de cáncer, se aprecia que la utilización de una aguja más fina (20G) conlleva una menor incidencia de hematuria, sangrado rectal y dolor. Con la aguja de 18G apareció hematuria y sangrado rectal en un 61.3% y 14.5% de los casos, respectivamente. Con la aguja de 20G aparecieron estas mismas complicaciones en el 26.7% y el 3.4% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$)⁹⁰.

Ecke evalúa si el tipo/modelo de sonda ecográfica transrectal puede influir en la aparición de complicaciones tras la biopsia. Analizando 433 pacientes (332 con una sonda y 101 pacientes con otro tipo de sonda), encontró que la aparición de hematuria, superior a 2 semanas tras la biopsia, era significativamente más frecuente en un grupo que en el otro (grupo I: 22 pacientes - 6.6%- vs grupo II: 13 pacientes - 1.9%-, $p: 0.045$). Este hecho puede explicarse por los diferentes ángulos en los que la aguja de biopsia alcanza la próstata, dependiendo de la sonda ecográfica y del adaptador utilizado¹⁶².

En nuestro estudio se ha usado la misma sonda, el mismo tipo de aguja (18G) y la obtención constante de 12 cilindros, por lo que estas variables no entraron en nuestro estudio.

Algunos autores han evaluado la relación entre el tamaño de la próstata y las posibles complicaciones tras la biopsia, como la hematuria. En el estudio de Zaytoun, el tamaño prostático se relacionó con el riesgo de hematuria (odds ratio:1.7, $p: 0.003$) y de RAO (odds ratio:4.45, $p < 0.001$)¹⁶³. Este hallazgo también se encuentra en el estudio de Raaijmakers, realizado dentro del estudio ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), en el grupo de

Rotterdam. Aquí se observó hematuria en un 22.6% de los pacientes tras la biopsia prostática y establecen una relación estadísticamente significativa con el tamaño prostático ($r: 0.0096$, $p < 0.001$) y con el volumen de la zona de transición ($r: -0.076$, $p > 0.001$)¹³⁹.

En nuestro estudio no se encontró una relación significativa entre el tamaño prostático y la aparición de hematuria.

La mayor presencia de hematuria en pacientes mayores de 65 años podría explicarse por la variación de la vascularización de la próstata con la edad. De forma empírica observamos, en nuestra práctica clínica, como los pacientes añosos tienden a sangrar menos que los pacientes de menor edad, durante la realización de una resección transuretral de próstata. Este hallazgo requiere otros estudios para su confirmación.

SANGRADO RECTAL

En nuestro estudio, en el análisis de las variables reseñadas (PSA, volumen prostático, edad, IMC, enfermedad urológica previa, Diabetes Mellitus, resultado de Anatomía Patológica y fármaco utilizado), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con la aparición de sangrado rectal. Tampoco el análisis de regresión logística arrojó datos significativos.

En cuanto a los factores analizados en relación a la aparición de sangrado rectal, solamente el número de cilindros obtenidos adquiere algo de importancia en los trabajos publicados. McCormack refiere que la incidencia de sangrado rectal se relaciona con el número de cilindros de biopsia y con el uso previo de tratamientos anticoagulantes, pero no con el tamaño de la aguja⁹¹. Ghani encontró que aunque es significativamente mayor la incidencia de sangrado rectal con más cilindros (8-10 vs 6 cilindros), la duración de esta complicación no variaba¹⁶⁰.

En el estudio de Loeb, basado en los datos del SEER-Medicare (Surveillance Epidemiology and End Results, US), sobre 17472 pacientes evaluados tras biopsia de próstata, y con un grupo control de 134977 pacientes, las tasas de sangrado rectal no cambian entre 1996 y 2005, a pesar del incremento de número de cilindros obtenidos. Además no se encuentran diferencias entre las biopsias iniciales y de repetición²⁷.

HEMATOSPERMIA

En el análisis de variables cuantitativas no se encontraron diferencias con el nivel de PSA ni con el IMC del paciente, con respecto a la aparición de hematospermia, pero sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de

volumen prostático y edad. De esta forma, los pacientes que presentaron hematospermia tenían una media menor de volumen prostático (38.19 cc) frente a los pacientes sin episodios de hematospermia, que tenían un volumen prostático medio de 47.67 cc ($p: 0.006$). También se observó que los pacientes que presentaron hematospermia eran de menor edad (media de 60 años) que los pacientes sin esta complicación, que tenían una edad media de 66 años ($p < 0.001$). Cuando establecemos grupos y realizamos tablas de frecuencias para estos dos factores, encontramos que en los pacientes con volumen prostático ≤ 40 cc apareció hematospermia en un 19.6% de los casos, mientras que en los pacientes con volumen prostático mayor de 40 cc, la hematospermia apareció en un 15.9% de los casos, pero sin una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.370$).

En los pacientes con edad ≤ 65 años apareció hematospermia en un 27% de los casos. Por otra parte, los pacientes > 65 años presentaron hematospermia en tan solo un 8.1%, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En el estudio ERSPC, la hematospermia se informó en un 50.4% de los casos y se correlacionó con la edad ($r: -0.228$; $p < 0.001$), volumen prostático ($r: -0.058$; $p < 0.001$) y con los antecedentes de RTU de próstata ($r: -0.109$; $P < 0.001$)¹³⁹.

En nuestro estudio, la aparición de hematospermia finalmente no se correlacionó con el volumen prostático pero si claramente con la edad. Estos resultados, también encontrados en el trabajo citado de Raaijmakers, pueden estar en relación con el hecho, ya mencionado, de la dificultad de definición y recogida de datos sobre esta complicación, y sobre todo a la posible ausencia de eyaculación de estos pacientes mayores, en los días posteriores a la biopsia prostática. Este hecho explicaría una clara menor incidencia de hematospermia en pacientes mayores, pero no porque su líquido seminal no contenga restos de sangrado tras la biopsia, sino porque no ha existido eyaculación para su comprobación.

En el análisis de las variables cualitativas no encontramos diferencias significativas con los antecedentes de Diabetes Mellitus, resultado de AP y fármaco utilizado. Sin embargo sí aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de enfermedad urológica previa (EUP) y la aparición de hematospermia. Los pacientes sin EUP presentaron, hasta en un 20.9% de los casos, episodios de hematospermia. En el otro lado, los pacientes con EUP (STUI en tratamiento) tuvieron hematospermia solo en un 10.7% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.016$). Posiblemente este hecho pueda ser explicado por la misma teoría que ocurría con la edad. Los pacientes con enfermedad urológica previa fueron seleccionados por la toma de medicación

crónica para STUI (Tamsulosina o Silodosina, en su mayoría). Uno de los efectos secundarios más frecuentes de esta medicación es la aparición de eyaculación retrograda y aneyaculación. Por lo tanto, nos encontraríamos en la misma situación que en los pacientes de mayor edad, es decir, la menor frecuencia de hematospermia se debería a la falta de comprobación del sangrado a nivel del eyaculado, por ausencia de este último.

En el análisis de regresión logística efectuado para la aparición de hematospermia, de los tres factores citados (volumen prostático, edad y enfermedad urológica previa), tan solo la edad mantuvo resultados estadísticamente significativos ($p < 0.001$), mientras que los otros dos factores presentaron una p de 0.07. La odds ratio para la edad fue de 0.908 (IC95%:0.871-0.947), encontrando que por cada año de edad disminuye cerca de un 10% el riesgo de hematospermia.

El número de cilindros obtenidos también puede guardar relación con la aparición de hematospermia. Así, en el estudio de Berger se encuentra esta complicación en el 31.8% de los casos con 6 cilindros, en el 37.4% para 10 cilindros y en el 38.4% cuando se obtenían 15 o más cilindros ($p < 0.001$)¹⁶⁴.

DIFICULTAD MICCIONAL

No se aprecia que exista una relación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables cuantitativas analizadas (PSA, volumen prostático, edad e IMC) y la aparición de dificultad miccional. No obstante, se apreció una clara tendencia en la variable del volumen prostático. Así, los pacientes que presentaron dificultad miccional tenían una media mayor de volumen prostático que los pacientes sin esta sintomatología (52.32 cc vs 44.93 cc), aunque no se apreció una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.053$).

Respecto a la edad, tanto los pacientes que refirieron tener dificultad miccional como aquellos que no experimentaron tal complicación, presentaron una edad media de 65 años.

Cuando establecemos grupos de pacientes según el tamaño prostático, encontramos que en los pacientes con próstata ≤ 40 cc apareció dificultad miccional en un 9.5% de los casos. Por otra parte, en los pacientes con próstata > 40 cc, la incidencia de dificultad miccional fue del 18.9% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.012$). Esta diferencia encontrada nos parece un hallazgo importante, y seguiremos ahondando en la relación entre el tamaño prostático y la aparición de dificultad miccional tras la biopsia prostática, llegando a la retención aguda de orina. Por tanto, se expondrán más adelante los datos de RAO y su relación con el volumen prostático. Por el momento volvemos a señalar

que en nuestro estudio, las complicaciones de vaciado vesical son más frecuentes en los pacientes con mayor volumen prostático.

En la bibliografía consultada, no encontramos diferencias significativas en los factores que pueden influir en la aparición de dificultad miccional, tras una biopsia de próstata.

Fujita, sobre una cohorte de 333 hombres en protocolo de Vigilancia Activa por cáncer de próstata de bajo riesgo, no encontró correlación entre el número de cilindros y la puntuación en el cuestionario IPSS tras la biopsia de próstata¹⁶⁵.

En el estudio de Utrera, sobre 220 pacientes sometidos a biopsia de próstata, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la aparición de disuria y ninguno de los parámetros analizados, incluyendo el volumen prostático (Diabetes Mellitus, inmunosupresión, ITU o prostatitis previa, volumen prostático y número de cilindros obtenidos)¹³⁵.

En el análisis de variables cualitativas de nuestro estudio, tales como: antecedentes de Diabetes Mellitus, enfermedad urológica previa y fármaco utilizado; no encontramos diferencias significativas. Sin embargo, sí observamos estas diferencias en la incidencia de dificultad miccional tras la biopsia de próstata según los resultados de Anatomía Patológica. De este modo, los pacientes con resultado negativo para malignidad presentaban, hasta en un 18.1% de los casos, dificultad miccional tras biopsia prostática. En el otro lado, los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata tuvieron dificultad miccional solo en un 9.1% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.014$). Este hallazgo fue confirmado en el estudio de regresión logística para la aparición de dificultad miccional, encontrando una asociación con los resultados de anatomía patológica estadísticamente significativa ($p: 0.046$) y con un coeficiente de riesgo de 0.515. Es decir, un resultado positivo para neoplasia disminuye –aproximadamente– a la mitad el riesgo de presentar dificultad miccional.

Este hallazgo podría atribuirse a la diferente elasticidad de los tejidos. Así, cuando se realiza una biopsia prostática los fenómenos inflamatorios que ocurren tras la toma de múltiples muestras de tejido, pueden producir un aumento transitorio del tamaño prostático, y puede suponer un impacto negativo en la calidad miccional. En los pacientes afectados por adenocarcinoma de próstata, y sabiendo que este cáncer crece de forma “pétrea”, disminuyendo la elasticidad de los tejidos, podría suponer un factor protector para el desarrollo de dificultad miccional, dado que no experimentarían en el mismo grado esos fenómenos inflamatorios en comparación con una próstata de tejido benigno.

Otro estudio donde se informa sobre los resultados de AP es el trabajo de Nam, donde analiza a 75190 pacientes sometidos a biopsia prostática transrectal. Cuando compara las tasas de hospitalización -según los resultados de anatomía patológica- encuentra que los pacientes con biopsia negativa tuvieron una tasa de hospitalización de un 1.9%, frente al 0.8% de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ($p < 0.05$)¹²³.

RETENCIÓN AGUDA DE ORINA (RAO)

En el análisis de las variables cuantitativas de nuestro estudio (PSA, volumen prostático, edad e IMC) NO se encontraron diferencias significativas. De igual forma, también se apreció que los pacientes que presentaron RAO tendían a tener próstatas de mayor tamaño. Así, los pacientes con episodios de RAO tenían una media mayor de volumen prostático que los pacientes sin episodios de RAO (59.88cc vs 45.52cc), aunque sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.058$).

Cuando establecemos grupos de pacientes según el tamaño prostático encontramos que en los pacientes con próstata ≤ 40 cc apareció retención aguda de orina (RAO) en tan solo un 1.1% de los casos. Sin embargo, en los pacientes con un volumen prostático > 40 cc, la incidencia de RAO aumentó hasta un 5.3% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.026$).

Este hallazgo de nuestro estudio, que correlaciona la frecuencia de aparición de RAO con el volumen prostático ya ha sido descrito con anterioridad.

En el estudio de Chiang, con 1875 pacientes, se informa de una incidencia de RAO del 2.1%. Estableciendo 2 grupos de pacientes, según el volumen prostático, encuentra que los pacientes con un volumen prostático > 45 cc presentaron una incidencia de RAO del 5.5%, frente al 2.5% de los pacientes con próstata < 45 cc ($p: 0.019$). Para otras complicaciones evaluadas, como la hematuria, epididimitis, y sangrado rectal, el volumen prostático no se relacionó de forma significativa ($p > 0.05$)¹³⁸.

En el estudio de Raaijmakers, sobre 5802 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata, también se encuentra una asociación entre la aparición de retención aguda de orina tras la biopsia y el volumen prostático, el volumen de la zona transicional y la puntuación previa en el IPSS¹³⁸.

En la misma línea se encuentra el trabajo de Zaytoun, sobre 1438 biopsias analizadas, donde se observa que el tamaño prostático se relaciona de forma significativa con la incidencia de RAO, con una odds ratio de hasta 4.45 (IC95%: 2.01-9.84, $p < 0.001$)¹⁶³.

Cuando analizamos las variables cualitativas, los antecedentes de Diabetes Mellitus y el fármaco utilizado, no arrojaron diferencias significativas.

En este análisis destaca la incidencia de RAO en relación con la enfermedad urológica previa (EUP) y con los resultados de Anatomía Patológica.

Encontramos que los pacientes con EUP presentaron, hasta en un 5.7% de los casos, episodio de RAO. En el otro lado, los pacientes sin enfermedad urológica previa solo presentaron RAO en un 1.6% de los casos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.030$).

Este hallazgo se confirmó en el estudio de regresión logística, donde los antecedentes de enfermedad urológica presentaron una relación estadísticamente significativa con la aparición de RAO ($p: 0.049$), con una odds ratio de 3.527 (IC95%:1.004-12.391). Según el coeficiente hallado los pacientes con enfermedad urológica previa –STUI en tratamiento- tienen un riesgo 3 veces mayor de padecer RAO que los pacientes sin este antecedente.

Aunque no se observaron diferencias significativas ($p: 0.066$), se encontró que los pacientes con resultado de Anatomía Patológica positivo para adenocarcinoma de próstata presentaron episodio de RAO en solo 2 ocasiones, suponiendo un 1.2% de los casos, mientras que los pacientes con resultado negativo para malignidad el porcentaje subía hasta el 4.5% de los casos (9 pacientes).

Este hallazgo va en la misma línea que los resultados descritos sobre el resultado de AP y la incidencia de dificultad miccional, aunque en esta ocasión no se apreciaron resultados estadísticamente significativos.

Respecto a otros estudios donde se analizan los posibles factores de riesgo para la aparición de RAO, podemos destacar el trabajo de Berger. En éste, sobre 5957 biopsias realizadas sobre 4303 pacientes, entre los años 1993 y 2002, se aprecia una variación en el número de cilindros obtenidos. Así, varía de 6 cilindros obtenidos en la biopsia en el período 1993-1995, 10 cilindros entre 1995 y 2000 y 15 cilindros entre 2000 y 2002. Este autor observó que el aumento del número de cilindros no se relacionó con un aumento en la incidencia de retención aguda de orina, que ocurrió en tan solo un 0.2% de los casos¹⁶⁴.

Por lo tanto, aunque la incidencia de RAO es generalmente baja (en nuestro estudio del 3.3%), un porcentaje no despreciable de pacientes experimentan dificultad miccional. Aunque la premedicación no es necesaria en la mayoría de los pacientes, el uso de alfabloqueantes en relación al procedimiento de la biopsia, podría considerarse en pacientes con mayor riesgo de padecer dificultad miccional / RAO. Estos corresponderían a pacientes con próstatas de tamaño elevado, o bien

pacientes con síntomas severos previos de dificultad miccional, identificados con puntuaciones elevadas en el IPSS, intentando así disminuir el riesgo de aparición de estas complicaciones en el vaciado vesical.

Esta idea de utilizar alfabloqueantes en pacientes sometidos a biopsia prostática ya ha sido motivo de estudio, con buenos resultados. Bozlu realiza un estudio, aleatorizado, con 66 pacientes, con un brazo de tratamiento con Tamsulosina durante 30 días y otro brazo sin Tamsulosina. Los pacientes del brazo de Tamsulosina presentaron una menor incidencia de dificultad miccional (9.09%) que los pacientes sin este tratamiento con alfabloqueante (42.42%), con una diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.001^{155}$.

En pacientes con enfermedad urológica previa, que también se han identificado como una población de riesgo para padecer RAO, el uso de alfabloqueantes no es una estrategia adecuada ya que -en su mayoría- ya toman este tratamiento de forma crónica. Si podríamos valorar otras medidas como la suspensión temporal de anticolinérgicos o de Mirabegrón, que disminuyen la contracción del detrusor vesical, en el caso de que tomaran este tipo de tratamiento de forma crónica.

También se podría insistir en las medidas higienico-dietéticas como: evitar estimulantes y la micción pausada, evitando períodos prolongados de tiempo sin realizar una micción espontánea. Además puede ser útil la restricción de medicamentos como antihistamínicos o benzodiacepinas; o incluso la indicación de antiinflamatorios de forma pausada tras la biopsia, para evitar los fenómenos inflamatorios tras las repetidas punciones que supone la biopsia prostática y que pueden favorecer esta complicación. Se necesitan otros estudios que avalen estas medidas.

6.2.6. DISCUSIÓN SOBRE RESULTADOS DEL ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

En nuestro estudio encontramos un total de 33 pacientes con bacteriuria. Trece de ellos -un 39.4% del total-, eran del grupo de Ciprofloxacino. Los 20 pacientes restantes -un 60.6%- correspondieron al grupo de Fosfomicina.

De los microorganismos aislados en los urocultivos de control realizados tras la biopsia, el más frecuente fue *Escherichia coli* (15 casos), suponiendo el 45.5% de los casos. Le sigue a distancia, *Morganella*, con 4 casos y un 12.1% de los casos. De todos los microorganismos aislados, todos fueron bacterias Gram negativas, excepto 3 casos de cultivos positivos para *Enterococcus*, lo que supone un 9.1% de los casos. En 2 ocasiones, el resultado fue de crecimiento de un bacilo Gram negativo No fermentador, sin poder determinar el género / especie.

E. coli fue el microorganismo más frecuente aislado en nuestro estudio, lo que coincide con la totalidad de los trabajos publicados. Por ejemplo, en el trabajo de Atilgan, donde se compara la eficacia de Trimetoprim-Sulfametoxazol frente a Ciprofloxacino, en la profilaxis antibiótica para la biopsia transrectal de próstata, en todos los casos el germen aislado fue *E. coli*⁴².

Según el trabajo realizado por el Sistema Nacional de Salud español, en 1998, los gérmenes más frecuentes que intervienen en las ITU son: *E. coli* y otras enterobacterias; *Enterococcus*; *Pseudomonas sp.*; *Staphylococcus saprophyticus* y *Streptococcus agalactiae*²⁰.

La *E. coli* se aísla casi en el 90% de los casos de ITU adquirida en la comunidad, seguido de *Klebsiella*, *Proteus* y *Enterococcus*¹⁶⁶. Dada la elevada tasa de resistencias a antibióticos, el tratamiento empírico de estas infecciones debería instaurarse basándose en las resistencias / sensibilidades de estos gérmenes, y teniendo en cuenta el área de influencia.

En el trabajo de Pigrau sobre infecciones del tracto urinario, publicado en 2013, se dan datos detallados sobre la epidemiología de las ITUs. En todas las ITUs, tanto complicadas como cistitis no complicadas en mujeres, la *E. coli* es el germen aislado más frecuente, llegando hasta el 79.2% de los casos (Datos obtenidos del estudio ARESC⁶⁴, seguido a mucha distancia de *Proteus Mirabilis* (4.3%), *Staphylococcus saprophyticus* (4.5%), *Enterococcus faecalis* (3.2%), *Klebsiella pneumoniae* (2.3%) y otras enterobacterias (2.5%). Es importante señalar que más del 95% de las ITUs están causadas por una única especie bacteriana, que la mayoría de las veces vienen de la propia microbiota intestinal, y que solo cuando estamos en presencia de anomalías estructurales y sobre todo en pacientes sondados e instrumentalizados, no es raro aislar más de una especie bacteriana en el urocultivo. El uso de catéteres predispone a infecciones por bacilos Gram negativos como *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* y *Pseudomonas*³².

En el estudio de sensibilidades de los gérmenes aislados, los resultados fueron:

- Penicilinas (aminopenicilinas): Resistencia en un 35.5%
- Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación: Resistencia en un 37.5%, sensibilidad en el 56.3% e intermedia en el 6.3% de los casos.
- Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación: El 100% de los casos eran sensibles.
- Quinolonas: Resistencia en un 24.1%, sensibilidad en un 62.1% e intermedia en un 13.8% de los casos.

- Fosfomicina: Resistencia en un 25% de los casos.
- Carbapenems: En el 100% de los casos los gérmenes eran sensibles.
- Cotrimoxazol: Resistencia en un 16% de los casos.

De los resultados obtenidos destacan:

- La ausencia de resistencias, en los gérmenes aislados, para cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y para la familia de los carbapenems.
- La alta tasa de resistencias a penicilinas y cefalosporinas de 1ª y 2ª generación (mayor al 35% de resistencias).
- La baja tasa de resistencias a aminoglucósidos y a Cotrimoxazol, con un 11.1% y un 16% de resistencias respectivamente.
- En cuanto a los fármacos analizados en este trabajo – quinolonas y Fosfomicina-, encontramos una tasa de resistencias similar en ambos (aproximadamente un 25%), si bien la Fosfomicina presenta una tasa de sensibilidad superior a las quinolonas (75% vs 62.1%). Esto es debido al porcentaje de sensibilidad intermedia a las quinolonas, que presentaron un 13.8% de las bacterias analizadas.

Todos los pacientes que presentaban una sensibilidad intermedia a quinolonas pertenecían al grupo de profilaxis con Ciprofloxacino. En el seguimiento de estos pacientes todos presentaron complicaciones tras la biopsia prostática: 1 paciente presentó cuadro de sepsis, 2 pacientes presentaron clínica de ITU afebril, con manejo antibiótico domiciliario y 1 paciente presentó bacteriuria asintomática. Por lo tanto, en nuestro estudio, la sensibilidad intermedia a quinolonas se comportó más bien como resistencia a dicho antibiótico.

Las bacterias aisladas en los urocultivos de los pacientes que desarrollaron infección urinaria asociada a fiebre fueron: *E.Coli* (2 casos), *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, otro Bacilo Gram negativo, todos ellos en un caso.

En la tabla 116 se exponen los microorganismos aislados según el fármaco utilizado. En ambos grupos, el microorganismo más frecuente fue la *Escherichia Coli*, con 9 casos en el grupo de Ciprofloxacino y 6 casos en el grupo de Fosfomicina. En el grupo de Ciprofloxacino no hubo casos de bacteriuria por *Klebsiella*, *Serratia* ni Bacilos Gram negativos No fermentadores.

Realizamos un análisis para valorar la influencia del fármaco utilizado con respecto a la aparición de bacteriuria y las sensibilidades del microorganismo aislado.

Como era de esperar, existe una asociación entre el tipo de antibiótico utilizado y la sensibilidad de los microorganismos aislados que causaron bacteriuria, con una significación estadística ($p < 0.05$). Sin embargo, encontramos diferentes patrones:

- ❖ De las bacterias causantes de bacteriuria, (realizados los estudios de sensibilidad a Quinolonas), en el grupo de Ciprofloxacino, la mitad eran resistentes a este fármaco; un 33.3% tenían una sensibilidad intermedia a Ciprofloxacino; y el 16.6% restante eran sensibles a este antibiótico.
- ❖ De las bacterias causantes de bacteriuria, (realizados los estudios de sensibilidad a Fosfomicina), en el grupo de Fosfomicina, el 42.9% eran resistentes a este fármaco. Se encontró, que a pesar del resultado del antibiograma, hasta un 57.1% eran sensibles a este fármaco.

Es decir, podríamos decir, que -en nuestro estudio- los resultados parecen reflejar que cuando administramos Ciprofloxacino protegemos de forma adecuada contra las bacterias sensibles a este antibiótico (tan solo un 16.6% de las bacterias aisladas en el grupo de Ciprofloxacino eran sensibles a quinolonas). Por el contrario, la administración de Fosfomicina, no protegería de forma adecuada contra las bacterias sensibles a este antibiótico, ya que hasta en un 57.1% de los casos de bacteriuria en el grupo de Fosfomicina, las bacterias aisladas eran sensibles a este antibiótico.

Para comparar nuestra tasa de resistencias encontradas con el informe europeo de vigilancia sobre resistencia antimicrobiana, encontramos una seria dificultad: En el informe de vigilancia europeo las tasas de resistencias corresponden a cada microorganismo, mientras que las tasas de resistencias de nuestro estudio, mostradas con anterioridad, son globales para todos los microorganismos aislados. Dada la baja frecuencia de cultivos positivos para cada microorganismo, tan solo merece la pena mencionar, y de hecho así lo hacemos, las resistencias encontradas en caso de la *E. coli*.

Para una visualización más gráfica exponemos en la siguiente tabla los porcentajes de resistencias de la *E. Coli* aislada en nuestro estudio, comparada con los datos de

España del informe de vigilancia europeo de 2014¹⁹, y comparada también con la globalidad de las resistencias de los diferentes microorganismos de nuestro estudio.

	<i>E. coli</i> (N.E.) Resistencias %	<i>E.Coli</i> (I.E.) Resistencias %	GLOBAL (N.E.) Resistencias %
Penicilinas(aminopenicilinas)	13.3%	64.9%	35.5%
Cefalosporinas 1ª,2ª G	6.6% Intermedio:13.3%	No evaluado	37.5% Intermedio:6.3%
Cefalosporinas 3ª, 4ª G	0%	12.3%	0%
Quinolonas	42.8% Intermedio:21.4%	34%	24.1% Intermedio:13.8%
Fosfomicina	0%	No evaluado	25%
Aminoglucósidos	7.6%	15.1%	11.1%
Carbapenems	0%	0.1%	0%
Cotrimoxazol	28.5%	No evaluado	16%

Tabla 129 – Resistencias encontradas de los microorganismos aislados en nuestro estudio y en el informe de vigilancia europeo sobre resistencias microbianas.

(N.E.): Nuestro Estudio; (I.E.): Informe Europeo sobre resistencia antimicrobiana

Dada las elevadas tasas de resistencia a antibióticos, el tratamiento empírico contra estas enterobacterias debería instaurarse según el tipo de gérmenes y sus sensibilidades, características del área de influencia. Según las diferentes sensibilidades/resistencias de los gérmenes aislados en nuestro trabajo, y los datos aportados de otros trabajos, se podrían resaltar algunos aspectos sobre el uso de la profilaxis antibiótica, en nuestro medio, en la biopsia transrectal de próstata.

En primer lugar, habría que señalar que No es aconsejable, el uso de aminopenicilinas ni cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, dada la alta tasa de resistencias encontradas.

Las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, así como los aminoglucósidos, presentan una baja tasa de resistencias, por lo que podrían ser utilizados en casos de riesgo elevado de infección.

Los carbapenems son los antibióticos más eficaces en la actualidad, en nuestro medio, para la infección por enterobacterias. Tanto en nuestro estudio como en el informe de vigilancia europeo, la sensibilidad es prácticamente del 100%, pero su uso debe ser especialmente restringido. En el estudio de Samarinas, con 110 pacientes, donde compara el uso de Meropenem 1 g IV previo a la biopsia (55

casos) frente a Ciprofloxacino oral en régimen de 3 días (55 casos), los resultados observados reflejan una mayor eficacia del Meropenem. En el grupo de Ciprofloxacino se dieron 9 casos de fiebre asociada a síntomas del tracto urinario inferior (16.3% de los casos), frente a 1 solo caso (1.2%) en el grupo de Meropenem, con una diferencia significativa ($p < 0.001$). En su estudio solo tuvieron 1 caso de sepsis y fue dentro del grupo de Ciprofloxacino⁵⁵. Pero esta superioridad del Meropenem, a nuestro entender, no justificaría su uso como profilaxis antibiótica estándar previa a la biopsia de próstata. Sabemos por experiencia, que un uso desproporcionado y/o descontrolado de un antibiótico conlleva a la aparición y aumento de las resistencias a este fármaco, y en la actualidad no nos podemos permitir el perder o disminuir la eficacia de esta herramienta terapéutica. De hecho, el aumento en su utilización, en el ámbito hospitalario, está generando la aparición de cepas superresistentes que suponen una auténtica alarma sanitaria^{58,59}.

El uso de Cotrimoxazol (Trimetoprim-Sulfametoxazol), en nuestro medio, como profilaxis en la biopsia prostática podría ser adecuado. En nuestro estudio, aunque las resistencias de la *E. coli* a Cotrimoxazol eran elevadas (28.5%), si consideramos la totalidad de los microorganismos aislados en nuestro estudio, solo el 16% eran resistentes a este antibiótico. Estas resistencias son inferiores a las encontradas para quinolonas y Fosfomicina (25% aproximadamente), y por supuesto también inferior a las correspondientes para las aminopenicilinas y cefalosporinas de 1ª y 2ª generación (en torno a un 35%). En el estudio de Atilgan, ya comentado con anterioridad, donde se compara el uso de Ciprofloxacino vs Trimetoprim-Sulfametoxazol (ambos en régimen oral, durante 3 días), se concluye que ambos tratamientos son igualmente efectivos en la profilaxis antibiótica⁴².

Los gérmenes aislados en nuestro estudio presentaron una resistencia a las quinolonas que podría considerarse elevada. Así, las cepas aisladas de *E. coli* presentaron una resistencia de hasta un 42.8% a estos antibióticos, una cifra superior a la descrita en el informe de vigilancia europeo de 2014 (34%). Además, la *E. Coli* presentó hasta en un 21.4% de los casos, una sensibilidad intermedia a quinolonas, que como se ha comentado anteriormente, en su comportamiento clínico podría considerarse más bien como resistencia. Por lo tanto hablaríamos de una falta de sensibilidad a quinolonas de hasta el 64.2% en el caso de la *E. coli*. Para el global de los gérmenes aislados en los urocultivos de nuestro estudio, la resistencia baja al 24.1%, con una sensibilidad intermedia del 13.8%.

En el informe del Sistema Nacional de Salud de 1998 ya se advertía del aumento paulatino de resistencias a quinolonas de las cepas aisladas en las ITUs de *E. coli*, alcanzando una prevalencia de hasta el 50%²⁰.

A pesar del alto índice de resistencias a quinolonas, hay que señalar la adecuada eficacia de estos antibióticos. En el trabajo realizado en 2010 sobre las recomendaciones para la prescripción de antibióticos en nuestra región de Murcia, se puede apreciar esto que estamos señalando. Así, aunque la sensibilidad a Ciprofloxacino de las cepas de *E. coli* aisladas en urocultivos, en los diferentes hospitales de nuestra región, va desde el 59.8% al 72%, este antibiótico se considera de elección para las cistitis no complicadas en la mujer (junto a la Fosfomicina) y también para la ITU complicada (junto a otro antibiótico de la misma familia: el Levofloxacino) ²⁸.

En el caso de la Fosfomicina, la tasa global de resistencias de los gérmenes aislados en nuestro estudio fue del 25% (similar a la descrita para el Ciprofloxacino), si bien en el caso concreto de la *E. coli* la sensibilidad fue del 100%. Esta gran sensibilidad de la *E. coli* a la Fosfomicina también se encontró en el trabajo -recientemente comentado- realizado en la Región de Murcia, de forma que de las cepas aisladas de *E. coli* en los diferentes hospitales de la región, la sensibilidad a la Fosfomicina fluctuó entre el 96.4% al 99% de los casos. Su facilidad de uso y su alta tasa de sensibilidad han hecho que sea un fármaco muy usado en la actualidad para la ITU, siendo el antibiótico de elección (junto con el Ciprofloxacino) para la cistitis no complicada de la mujer²⁸.

En el estudio de Lista se compara la eficacia de la Fosfomicina (2 dosis) frente a Ciprofloxacino (5 días). Al igual que en nuestro estudio no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la aparición de ITU febril. Los pacientes del grupo de Fosfomicina presentaron con mayor frecuencia bacteriuria comparado con el grupo de Ciprofloxacino (8.6% vs 4.2%), con diferencias significativas ($p: 0.02$). La mayor frecuencia de bacteriuria no supuso, en el trabajo de este autor, un mayor número de tratamientos. También se observó que la probabilidad de resistencia a Ciprofloxacino en pacientes con bacteriuria en el grupo de Ciprofloxacino, fue mayor que la probabilidad de resistencia a la Fosfomicina, en el grupo de Fosfomicina (69.2 vs 41.9%; $p: 0.0004$)³⁷.

Nosotros consideramos que la eficacia de una profilaxis antibiótica para evitar el desarrollo de bacteriuria, es importante a la hora de elegir el antibiótico. Aunque la bacteriuria no implica necesariamente que el paciente desarrolle un cuadro de ITU con fiebre, sin duda la presencia de un recuento significativo de bacterias en la orina de estos pacientes supone un riesgo añadido de sufrir una infección sintomática.

En nuestro trabajo se encontró la siguiente repercusión clínica o relación entre la bacteriuria y la aparición de un cuadro clínico infeccioso, así de los 33 casos de bacteriuria encontrados:

- 6 pacientes desarrollaron infección urinaria asociada a fiebre.
 - 4 pacientes con criterios de sepsis que requirieron ingreso.
 - 2 pacientes sin criterios de sepsis, con manejo ambulatorio.

Estos pacientes, en 5 casos pertenecían al grupo de Fosfomicina y en 1 caso al grupo de Ciprofloxacino. En el paciente del grupo de Ciprofloxacino, se encontró un germen con sensibilidad intermedia a quinolonas. De los 5 casos del grupo de Fosfomicina, 2 eran resistentes a este fármaco, otros 2 eran sensibles y en el restante no se estudió la sensibilidad a este fármaco en el antibiograma.

Por lo tanto, la sensibilidad del microorganismo a la Fosfomicina, no impidió de forma significativa que el paciente desarrollara un cuadro clínico infeccioso a pesar del uso de este antibiótico.

- 12 pacientes presentaron sintomatología infecciosa sin fiebre.
- 15 pacientes No presentaron ninguna sintomatología – Bacteriuria asintomática.

También podemos señalar que de los 33 casos de bacteriuria, es decir con crecimiento bacteriano en el urocultivo, con un recuento superior a 10^3 UFC, 18 casos aparecieron en el primer urocultivo de control, realizado a los 4 días tras la biopsia. En el segundo urocultivo de control, realizado a los 25 días de la biopsia, aparecieron 15 casos nuevos de bacteriuria. Es de destacar que en todos los casos de bacteriuria que luego desarrollaron un cuadro clínico infeccioso (6 casos de IUAF y 4 casos de sepsis), el primer urocultivo de control tras la biopsia (a los 4 días) era ya positivo.

Ninguno de los pacientes que presentó un recuento significativo de UFC en el segundo urocultivo de control (25 días), pero que había tenido un primer urocultivo negativo, desarrolló un cuadro clínico infeccioso.

Es decir, según nuestro estudio, los pacientes que van a desarrollar un cuadro infeccioso, presentan un urocultivo inicial positivo, y esto puede ser un signo de que el germen es más virulento y también es reflejo de sus posibles resistencias al antibiótico utilizado en la profilaxis.

En los pacientes con urocultivos positivos, es decir, que presentaron bacteriuria, en el grupo de Ciprofloxacino, los microorganismos aislados presentaban una baja sensibilidad a este antibiótico. Este hecho parece corroborar que el aumento en el número de días del régimen de profilaxis no es una opción eficaz, ya que razonablemente el incremento de los días de tratamiento no supondría una disminución significativa de las complicaciones infecciosas. Además de estos datos ya se han comentado estudios publicados donde se informa de que el uso de monodosis no es inferior a un mayor número de días de tratamiento. Si quisiéramos ser más eficaces en la profilaxis deberíamos buscar otro tipo de antibiótico, con menor tasa de resistencias y que no supusiera un riesgo importante en el desarrollo de éstas. Según los resultados encontrados en nuestro estudio, y de acorde con las sensibilidades encontradas en otros estudios realizados en nuestro medio, podríamos aumentar la eficacia de la profilaxis antibiótica, en la biopsia transrectal de próstata, con el uso de cefalosporinas de 3ª generación o con aminoglucósidos, aunque quizás deberíamos reservar estas opciones de tratamiento para pacientes de especial riesgo elevado de infección, que según nuestro estudio y tal y como hemos desarrollado anteriormente, podrían ser los pacientes con elevado volumen prostático (> 40 cc). Quizás también deberíamos incluir aquí a pacientes añosos, por su mayor frecuencia en el desarrollo de bacteriuria, y según los resultados de otros trabajos publicados, otros pacientes de "alto riesgo" para el desarrollo de complicaciones infecciosas serían los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias de repetición o la realización de biopsias con la obtención de un número elevado de cilindros.

En el metaanálisis realizado por Lu Yang, donde incluye 22 ensayos clínicos, con un total de 3846 pacientes sometidos a biopsia de próstata, se concluyen varios datos importantes⁷²:

1º - El uso de antibiótico vs placebo, disminuye de forma significativa la incidencia de bacteriuria, bacteriemia, fiebre, ITU y hospitalización, sin incremento significativo de eventos adversos.

2º - El uso de monodosis frente a dosis múltiple, no supone un aumento significativo en la aparición de bacteriemia, fiebre, ITU y hospitalización ($p > 0.05$), si bien se apreció un aumento en la incidencia de bacteriuria ($p: 0.01$), con un riesgo relativo del 1.97 (IC 95%:1.17-3.31), en el grupo de monodosis.

3º- El uso de un antibiótico de administración sistémica no supone ninguna ventaja con respecto a la administración oral.

La realización de estudios como el nuestro creemos que es necesaria para poder realizar un mejor uso de los antibióticos, adecuándolo a las características del medio. No obstante, también es necesaria la repetición de estos estudios en el tiempo, ya que aunque nos dan una información valiosa sobre las resistencias en un área determinada, en un momento dado, estas resistencias varían a lo largo del tiempo, fundamentalmente por el uso de antibióticos.

En el estudio de Wan Song, donde se analizan 9568 pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata, de la población de Corea, entre los años 1995 y 2013, se puede ver cómo las resistencias a los distintos antibióticos varían en el tiempo. Así, si consideramos dos periodos de tiempo, 1995- 2007 vs 2008-2013, encontramos los siguientes resultados en las resistencias de la *E. coli* aislada en urocultivos:

Las tasas de resistencia a Ampicilina fueron elevadas en los dos períodos, en torno al 87%. Las tasas de resistencia a quinolonas fueron muy elevadas en los dos períodos, incluso apreciándose un aumento con el tiempo: 87.5% en 1995-2007 vs 94.5% en 2008-2013.

Las tasas de resistencia a aminoglucósidos dependen de forma importante del tipo de antibiótico utilizado. Así, la Amikacina presenta una baja tasa de resistencias que se mantiene en el tiempo (0% en 1995-2007 vs 6.4% en 2008-2013). Sin embargo en el caso de la Tobramicina las resistencias son claramente más elevadas: 42.8% en 1995-2007 vs 51.61% en 2008-2013. Por último, la Gentamicina presentó unas tasas de resistencia similares en los dos períodos, en torno al 50%.

En los dos períodos de estudio, el Imipenem presentó una tasa de resistencia del 0%.

En el caso de la Cefoxitina, una cefalosporina de 2ª generación, se aprecia un descenso en sus tasas de resistencia, quizás por una disminución también de su uso. Así, pasó de una tasa de resistencia del 50% en el primer período, al 12.9% de resistencia en el segundo. Por el contrario, la Cefepima, una cefalosporina de 3ª generación, presentó un aumento en su tasa de resistencias, pasando del 0% en 1995-2007 al 25.8% en el segundo período (2008-2013)⁶².

Por lo tanto, el tiempo es un factor determinante para las diferencias observadas de las resistencias a los distintos antibióticos, y por tanto también cabría esperar que para la frecuencia de aparición de las complicaciones infecciosas. Este hecho se pone de manifiesto en el estudio de Loeb, sobre complicaciones después de la biopsia de próstata, según los datos del SEER-Medicare. Esta autora concluye que

las complicaciones infecciosas se han incrementado en los años recientes mientras que las complicaciones no infecciosas se mantienen estables ¹²².

Cuando echamos la vista atrás y analizamos el estudio realizado por Moreno en nuestro medio, en los años 2007-2008, sobre 146 pacientes sometidos a biopsia prostática, vemos que 8 pacientes (5.5% de los casos) presentaron fiebre de origen urinario y 7 de ellos (4.8% de los casos) requirieron ingreso hospitalario¹³⁶.

En nuestro estudio, posterior en el tiempo, se aprecia un riesgo similar de aparición de complicaciones infecciosas tras la biopsia, con una incidencia de ITU febril del 5.7% frente al 5.5% en el trabajo anterior de Moreno. Por lo tanto, a pesar del aumento de las resistencias a los antibióticos que se aprecia con el paso de los años, en nuestro ámbito las complicaciones infecciosas parecen situarse en el mismo nivel.

En nuestro trabajo se incluye un urocultivo previo a la biopsia, y no se realiza dicha biopsia en caso de bacteriuria, hasta su negativización en un siguiente urocultivo. Esta medida no parece haber tenido una especial relevancia clínica.

Esto podría ser explicado si tenemos en cuenta el trabajo de Dan, donde se concluye que las cepas de *E. coli* aisladas de los pacientes con bacteriemia por ITU son genéticamente distintas de las encontradas en los pacientes que desarrollan sepsis después de una biopsia transrectal de próstata. Este autor encuentra que las bacterias aisladas de los pacientes con bacteriemia por ITU son mucho más ricas en genes de virulencia que las encontradas tras la biopsia. Estos hallazgos soportan la hipótesis de que las bacterias que causan un cuadro infeccioso/sepsis tras la biopsia de próstata derivan directamente del recto, saltándose el paso por el tracto urinario, y por lo tanto no requieren de tantos factores de virulencia para ser capaces de provocar una infección urinaria⁸⁷. Estos hallazgos confirmaban la misma hipótesis lanzada en un estudio anterior por Johnson⁸⁶.

En el estudio de Stephen Taylor se da respuesta a la importancia de la flora rectal a la hora de realizar la biopsia prostática. Este autor analiza 865 pacientes sometidos a biopsia de prostática, realizando un cultivo rectal previo, así como urocultivos antes y después del procedimiento. Encontró que de los 865 pacientes evaluados, un 19% tenían gérmenes Gram negativos resistentes a Ciprofloxacino en el cultivo rectal previo. Como era de esperar la *E. coli* fue el germen aislado más frecuente (80.9% de los casos), con una tasa de resistencia a quinolonas del 90.6%. En el estudio, 31 pacientes presentaron complicaciones infecciosas (3.6% de los casos), y de estos pacientes, hasta en el 48% de los casos tuvieron un cultivo rectal previo positivo para gérmenes resistentes al Ciprofloxacino. Concluye que el hecho de

encontrarse colonizado a nivel rectal por gérmenes resistentes al Ciprofloxacino suponía un riesgo mayor para el desarrollo de complicaciones infecciosas tras la biopsia. El uso de Ciprofloxacino en los 3 meses previos a la biopsia supuso un factor de riesgo para el desarrollo de estas cepas resistentes a nivel rectal, con una diferencia estadísticamente significativa, $p < 0.05$ ²².

Unos hallazgos similares a los descritos por Taylor ya fueron publicados anteriormente por Steensels. Este autor incluye a 236 pacientes y realiza un cultivo rectal previo a la biopsia prostática. De estos pacientes, un 22% presentaron *E. coli* resistente a fluoroquinolonas en el cultivo rectal. Durante el estudio, 7 de los 236 pacientes (3%) requirieron hospitalización por complicaciones infecciosas, y en todos los casos eran pacientes que pertenecían a ese 22% del total con cepas resistentes a fluoroquinolonas. Por lo tanto, la existencia de cepas en el cultivo rectal de *E. coli* resistentes a las fluoroquinolonas suponía un importante factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata ($p < 0.01$). También de forma similar a lo encontrado por Taylor, el uso de fluoroquinolonas en los 6 meses previos a la biopsia fue un factor de riesgo para el desarrollo de cepas resistentes de *E. coli* en el cultivo rectal ($p < 0.01$)²³.

Con estos datos, que hablan de la importancia de la existencia de cepas resistentes a nivel rectal, quedaría comprobar si su manejo supone una disminución de las complicaciones infecciosas tras la biopsia.

En 2012, Aisha Taylor publica un trabajo que viene a dar respuesta a lo comentado con anterioridad. Evalúa a 457 pacientes sometidos a biopsia de próstata, de los cuales 345 recibieron profilaxis empírica con Ciprofloxacino, mientras que a 112 pacientes se les realizó un cultivo rectal previo. De este grupo, los pacientes que presentaban bacterias sensibles a quinolonas recibían también profilaxis con Ciprofloxacino, pero los pacientes con crecimiento de organismos resistentes a fluoroquinolonas en el cultivo rectal, recibieron tratamiento dirigido según el antibiograma. De los 112 pacientes con terapia dirigida, ningún paciente presentó complicaciones infecciosas. Del grupo de profilaxis empírica (345 pacientes), en 9 casos presentaron complicaciones infecciosas (incluyendo 1 caso de sepsis), de los cuales 7 de ellos tenían gérmenes resistentes a las fluoroquinolonas en los urocultivos realizados. Por tanto, la terapia dirigida se muestra en este estudio más eficaz que la terapia empírica, con una diferencia significativa ($p: 0.12$). Además en este mismo estudio se realiza un análisis coste-eficacia, claramente a favor de la terapia dirigida ²⁵.

En 2015, esta misma autora publica otro trabajo donde evalúa la eficacia de un protocolo para disminuir las complicaciones infecciosas tras la biopsia de próstata. Este protocolo incluye: 1) realización de un cultivo rectal previo y el uso de terapia dirigida según los resultados de sensibilidades; 2) limpieza rectal previa con enema con povidona-iodada; 3) incremento en el número de días de profilaxis antibiótica. Encuentra que en el grupo previo a la implementación de este protocolo, que incluye a 5028 pacientes, un 1.19% de los casos requirieron hospitalización por complicación infecciosa tras la biopsia. Por el contrario, el grupo donde se realizó el protocolo (un total de 4087 pacientes), la tasa de hospitalización por complicación infecciosa se redujo al 0.56%, con una diferencia significativa ($p: 0.02$)¹⁶⁷.

Por lo tanto, la realización de un cultivo rectal previo a la biopsia parece una maniobra eficaz para disminuir las complicaciones infecciosas derivadas de esta prueba, pero también es conveniente señalar que a pesar de los datos tan positivos a favor de esta maniobra, otros trabajos arrojan dudas al respecto.

Así, Van Besien realiza un trabajo de revisión para intentar esclarecer si, teniendo en cuenta la prevalencia, los factores de riesgo y la relevancia clínica de la presencia de microorganismos resistentes a las fluoroquinolonas en los cultivos rectales, debería aconsejarse la profilaxis dirigida en la biopsia de próstata. De las 346 citas iniciales selecciona 19 trabajos. Evalúa varios estudios donde se compara la eficacia para reducir las complicaciones infecciosas tras la biopsia, utilizando una terapia dirigida según los resultados del cultivo rectal frente a un tratamiento empírico (con o sin cultivo rectal) o datos de controles históricos sobre tratamiento empírico. Una de las diferencias más notables se encuentra en el trabajo de Suwantararat. En este trabajo, en el grupo de tratamiento dirigido con cultivo rectal previo, tan solo en 1 caso de 202 pacientes (0.5%) apareció una complicación infecciosa. En el otro grupo, con terapia empírica sin control con cultivo rectal, aparecieron 12 complicaciones infecciosas en 132 pacientes (9.1%)¹⁶⁸. A pesar de estos resultados, Van Besien concluye que los estudios actuales sobre el uso de cultivos rectales previos a la biopsia de próstata, tienen demasiadas limitaciones y variables de confusión como para aceptar de forma definitiva esta maniobra en la práctica clínica diaria. Además es importante recordar que la utilidad de esta metodología depende en gran medida de las tasas de resistencias a fluoroquinolonas que existan en un determinado área. También se necesitan ensayos bien controlados, randomizados, a doble ciego, que garanticen una evidencia suficiente sobre la reducción de la aparición de complicaciones infecciosas utilizando la terapia dirigida, así como definir mejor los factores de riesgo ¹⁰³.

En esta misma línea se muestra el trabajo publicado recientemente por Roberts. Este autor también realiza una revisión de las publicaciones que comparan la profilaxis empírica frente a la profilaxis dirigida según los resultados del cultivo rectal. De nuevo presenta datos claramente a favor de la terapia dirigida, encontrando que en el grupo de terapia dirigida (n: 1250) las complicaciones infecciosas aparecían tan solo en el 1.2% de los casos (IC 95%: 0.8-3.1), y en el grupo de profilaxis empírica (n: 1296), aumentaba la incidencia de complicaciones infecciosas hasta el 7.8% (IC 95%: 3.7-12%). Encuentra que el riesgo de una complicación infecciosa tras la biopsia de próstata es 13 veces mayor en pacientes con gérmenes resistentes en sus cultivos rectales frente a pacientes con gérmenes sensibles. A pesar de estos datos que también hablan de los beneficios de la terapia dirigida, este autor vuelve a señalar que esta maniobra todavía debe considerarse experimental hasta que sus beneficios sean demostrados de forma robusta a través de ensayos clínicos prospectivos y randomizados. Hasta que estos estudios no se publiquen, los beneficios que parecen atribuirse a la utilización de la terapia dirigida, deberían dirigirse a aquellos pacientes que identificamos como de un alto riesgo para el desarrollo de flora rectal multirresistente, incluyendo a los pacientes con biopsias previas, antecedentes de prostatitis, ITU recurrente, uso reciente de fluoroquinolonas (al menos 12 meses previos a la biopsia), Diabetes Mellitus e inmunodeprimidos. Señala también otras estrategias en los pacientes de riesgo elevado tanto de desarrollar complicaciones infecciosas como de tener una flora rectal multirresistente, como es la utilización de enemas con povidona yodada o el uso de la biopsia transperineal ¹⁰².

6.2.7. DISCUSIÓN SOBRE RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA.

Aunque este trabajo está diseñado para evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica en la biopsia prostática, hemos incluido también los resultados sobre la eficacia clínica de la biopsia, según los resultados de Anatomía Patológica. Creemos que estos datos pueden servir de base para la realización de otros estudios y suponen una autoevaluación sobre la eficacia clínica de esta prueba en nuestro medio.

En cuanto a los resultados del estudio de Anatomía Patológica de la biopsias prostáticas realizadas, en un 54.5% de los casos (198 pacientes) la biopsia fue negativa para neoplasia, y en el restante 45.5% (165 pacientes) se evidenció la existencia de adenocarcinoma de próstata.

La mediana de PSA fue de 7,2 ng/mL, con un rango de 4.03 a 115 ng/mL.

La mediana del cociente de PSA libre/total fue de 0.16, con un rango de 0.03 a 0.83.

En un 78.4% de los casos se trataba de la primera biopsia, siendo el resto (21.6%) biopsias de repetición.

En un 81.7% de los casos (263 pacientes) el tacto rectal realizado fue normal, sin hallazgos sugestivos de malignidad. El restante 18.3% presentaba un tacto sospechoso para adenocarcinoma de próstata: 18% (58 casos) con un cT2 y un 0.3% (1 caso) para cT3.

En la prueba de T de Student para comparar las medias de las variables cuantitativas (PSA, volumen prostático, edad, cociente PSA libre/total y densidad de PSA) con respecto al resultado de anatomía patológica, aparecieron diferencias significativas para el PSA, el volumen prostático, la edad y la densidad de PSA.

Realizamos grupos de pacientes según estas variables cuantitativas:

- pacientes con $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/mL}$ vs $\text{PSA} > 10 \text{ ng/mL}$
- pacientes con volumen prostático $\leq 40 \text{ cc}$ vs $> 40 \text{ cc}$
- pacientes con edad $\leq 65 \text{ años}$ vs $> 65 \text{ años}$
- pacientes con densidad de PSA ≤ 0.2 vs densidad de PSA > 0.2

Se expusieron los resultados de anatomía patológica según tablas de contingencia y realizamos un análisis estadístico según la prueba de chi-cuadrado. Aquí encontramos que:

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de PSA (pacientes con $\text{PSA} \leq 10 \text{ ng/ml}$ vs pacientes con $\text{PSA} > 10 \text{ ng/ml}$).

Los pacientes con volumen prostático $\leq 40 \text{ cc}$ presentaron en un 59.3% de los casos una biopsia positiva para neoplasia, mientras que los pacientes con volumen $> 40 \text{ cc}$, la incidencia de adenocarcinoma era del 29.5% ($p < 0.001$).

Los pacientes con densidad de PSA ≤ 0.2 presentaron en un 34.6% de los casos una biopsia positiva, mientras que los pacientes con densidad de PSA > 0.2 , la frecuencia de biopsia positiva subió hasta el 59.2% ($p < 0.001$).

Los pacientes con edad $\leq 65 \text{ años}$ fueron diagnosticados de adenocarcinoma en un 36.1% de los casos, mientras que los pacientes $> 65 \text{ años}$, la frecuencia de biopsia positiva para adenocarcinoma fue del 54.6% ($p < 0.001$).

Otras variables analizadas fueron el tacto rectal y los antecedentes de biopsia prostática previa.

Los pacientes con tacto rectal normal tenían una biopsia positiva en el 39% de los casos, mientras que si el tacto rectal era patológico, la incidencia de adenocarcinoma subía al 71.1% ($p<0.001$).

Los pacientes a los que se les realizaba por primera vez una biopsia prostática, tenían una biopsia positiva para neoplasia en el 51.9% de los casos, mientras que en las biopsias de repetición el diagnóstico de adenocarcinoma bajaba hasta el 21.3% ($p<0.001$).

En el análisis de regresión logística se confirmó que el volumen prostático, la edad, el tacto rectal y los antecedentes de biopsia previa influyen en la aparición de un diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Hay que señalar que la presencia de un tacto rectal patológico multiplica por más de 6 veces el riesgo de adenocarcinoma en la biopsia.

Los resultados de eficacia clínica de la biopsia prostática en nuestro estudio se encuentran en concordancia con los publicados en otros estudios y publicaciones, y se asemejan a los encontrados en el estudio realizado por Escudero en nuestro medio. Este autor recogió los datos de biopsias de próstata realizadas entre 1990 y 2002, con un total de 1202 biopsias analizadas. En este estudio la incidencia de adenocarcinoma de próstata (biopsia positiva) fue del 36.96%¹⁶⁹. Este dato es algo inferior a nuestro estudio con un 45.5% de muestras positivas para adenocarcinoma. Además, en el estudio anterior la mediana de PSA fue significativamente mayor, llegando a 10.6 ng/mL, mientras que en nuestro estudio la mediana de PSA fue de 7.2 ng/mL. Llama la atención que hasta un 55% de los pacientes (323 de 578 casos) en el estudio de Escudero tenían un PSA>10 ng/mL mientras que en nuestro estudio el porcentaje de pacientes con PSA>10 ng/mL fue del 25.3% (90 de 355 casos).

Cuando comparamos si la biopsia era de inicio o de repetición encontramos que:

En el estudio de Escudero se realizó una primera biopsia a 996 pacientes (un 84% de los casos) frente a los 189 casos restantes (16%) de biopsias de repetición. En el grupo de biopsia de inicio apareció adenocarcinoma de próstata en el 38.8% de los casos, y este porcentaje bajó hasta el 26.9% en las biopsias de repetición.

En nuestro estudio las biopsias de inicio suponen el 79% de los casos (283 de 358 casos), siendo el 21% restante de los casos (75 de 358 casos) para las biopsias de repetición. Encontramos un diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en el 51.9% de los casos (147 de 283 casos) en las biopsias de inicio, mientras que en las biopsias de repetición la incidencia de adenocarcinoma baja hasta el 21.3% (16 de 75 casos).

La pérdida de rentabilidad de las biopsias de repetición con respecto a las biopsias de inicio es un hecho descrito en la literatura. Además, conforme vamos aumentando el número de biopsias en el mismo paciente, la rentabilidad va disminuyendo. Así Djavan encuentra una positividad de la biopsia prostática que va disminuyendo, de forma que para la segunda biopsia es del 10%, para la tercera del 5% y para la cuarta biopsia baja hasta el 4%¹⁷⁰.

En nuestro estudio, con el uso de 12 cilindros, encontramos una rentabilidad de la biopsia prostática que podría considerarse adecuada, según la bibliografía publicada.



CONCLUSIONES

8- CONCLUSIONES

La biopsia transrectal de próstata (BTRP) es una técnica normalmente segura y bien tolerada, pero no es un procedimiento inocuo. Las complicaciones de tipo infeccioso son las más graves y para evitarlas se recomienda el uso de antibióticos previos a la biopsia.

Existen multitud de diferentes regímenes de profilaxis antibiótica, si bien los más usados son los que incluyen la administración de fluoroquinolonas por vía oral.

El incremento en la resistencia a fluoroquinolonas, de las enterobacterias causantes de la infección tras la biopsia de próstata, está asociado a un aumento de la incidencia de complicaciones infecciosas tras esta prueba. Este hecho hace necesaria la realización de estudios para revisar las recomendaciones de profilaxis antibiótica en la biopsia prostática, ya que no está definida la alternativa más eficaz. En nuestro estudio consideramos la Fosfomicina como alternativa para la profilaxis antibiótica en los procedimientos urológicos, dada su eficacia demostrada para el tratamiento en ITUs establecidas y la alta sensibilidad a este antibiótico de las cepas aisladas de *E. coli*, que son los gérmenes que causan infecciones del tracto urinario inferior con mayor frecuencia.

En nuestro estudio se encontraron 33 casos de bacteriuria (9.3%), 14 casos de sepsis de origen urinario (3.8%) y 21 casos de infección urinaria asociada a fiebre (5.7%). En un total de 48 casos se evidenció una complicación infecciosa –evento infeccioso– durante el estudio, lo que supone un 13.1% de los casos. Todos los pacientes afectados por sepsis fueron hospitalizados, no registrándose ningún otro caso de hospitalización por complicación de la biopsia prostática transrectal. Tanto las tasas de hospitalización como la incidencia de las complicaciones infecciosas, encontradas en nuestro estudio, después de la biopsia prostática, no difieren de las encontradas en los principales estudios realizados al respecto.

De los 33 casos encontrados de bacteriuria, 13 de ellos –lo que supone un 39.4%–, correspondieron a pacientes del grupo de Ciprofloxacino 500 mg en monodosis. Los 20 pacientes restantes –un 60.6%– correspondieron al grupo de Fosfomicina 3 g, también en monodosis.

En el análisis por grupos de tratamiento (Ciprofloxacino vs Fosfomicina) NO existieron diferencias significativas, en la aparición de Bacteriuria. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la aparición de otras complicaciones

infecciosas (sepsis, infección urinaria asociada a fiebre y evento infeccioso) según el grupo de estudio.

Por lo tanto, no existe superioridad de un fármaco contra otro, lo que nos permite usar, en nuestra práctica clínica, cualquiera de estos antibióticos en la profilaxis de la biopsia de próstata, señalando la importancia por su comodidad y coste de su uso en monodosis.

De los microorganismos aislados en los urocultivos de control realizados tras la biopsia, el más frecuente fue la *Escherichia Coli* (45.5% de los casos), lo que coincide con la totalidad de los trabajos publicados. Le sigue a distancia, *Morganella*, con 4 casos y un 12.1% de los casos. De todos los microorganismos aislados, todos fueron bacterias Gram negativas, excepto 3 casos de cultivos positivos para *Enterococcus*, lo que supone un 9.1% de los casos.

De los resultados obtenidos en cuanto a resistencias de los microorganismos aislados en los urocultivos de control, destacan:

- La ausencia de resistencias, en los gérmenes aislados, para cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y para la familia de los carbapenems.
- Las tasas elevadas de resistencia a penicilinas y cefalosporinas de 1ª y 2ª generación (mayor al 35% de resistencias).
- La baja tasa de resistencias a aminoglucósidos y Cotrimoxazol, con un 11.1% y un 16% de resistencias respectivamente.
- En cuanto a los fármacos analizados en este trabajo –quinolonas y Fosfomicina-, encontramos una tasa de resistencias similar en ambos (aproximadamente un 25%), si bien la Fosfomicina presenta una tasa de sensibilidad superior a las quinolonas (75% frente a un 62.1%). Esto es debido al porcentaje de sensibilidad intermedia a las quinolonas, que presentaron un 13.8% de las bacterias analizadas.

De los gérmenes causantes de bacteriuria, en el grupo de Ciprofloxacino, la mitad eran resistentes a este fármaco, un 33.3% tenían una sensibilidad intermedia a quinolonas, y el 16.6% restante eran sensibles a esta familia de antibióticos. Todos los pacientes que presentaban una sensibilidad intermedia a quinolonas, se encontraban en el grupo de tratamiento con Ciprofloxacino, y todos presentaron complicaciones tras la biopsia prostática, por lo que en nuestro estudio la

sensibilidad intermedia a quinolonas se comportó más bien como resistencia a dicho antibiótico.

De las bacterias causantes de bacteriuria, en el grupo de Fosfomicina, el 42.9% eran resistentes a este fármaco, y el resto –un 57.1%– eran sensibles a este fármaco.

Por lo tanto, en nuestro estudio encontramos que la probabilidad de resistencia a quinolonas –en pacientes con bacteriuria– en el grupo de Ciprofloxacino, es mayor que la probabilidad de resistencia a Fosfomicina –en pacientes con bacteriuria– en el grupo de Fosfomicina. Este hallazgo también ha sido descrito en otros trabajos anteriores.

Es de destacar que todos los casos con bacteriuria que luego desarrollaron un cuadro clínico infeccioso (6 casos de IUAF y 4 casos de sepsis), presentaron ya el urocultivo positivo a los 4 días tras la biopsia. Es decir, según nuestro estudio, los pacientes que van a desarrollar un cuadro infeccioso, desde los pocos días tras la biopsia ya presentan un urocultivo positivo, con un recuento significativo.

En cuanto a las complicaciones no infecciosas, se encontraron 169 casos de hematuria (46.3%); 64 casos de hemospermia (17.5%); 23 de rectorragia (6.3%); 52 casos de dificultad miccional (14.2%) y 11 casos de retención aguda de orina (RAO), lo que supone un 3% de los casos. Ninguna de las complicaciones No infecciosas, requirió ingreso hospitalario, y tan solo en un caso de hematuria el paciente precisó asistencia en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital.

En la bibliografía existe gran discrepancia en cuanto a la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas, y en algunos trabajos publicados no se identifica ningún factor de riesgo. El número de cilindros obtenidos en la biopsia es una de las principales variables señaladas en cuanto al desarrollo de infección urinaria sintomática después de la biopsia prostática. En nuestro estudio obviamos este factor al tomar un número constante de 12 cilindros. En los análisis realizados en nuestro trabajo para determinar la asociación entre la aparición de complicaciones infecciosas, tras la biopsia de próstata, y los diferentes factores a estudio, encontramos varios datos a destacar.

Se encontró una asociación entre el volumen prostático y la edad con respecto a la aparición de bacteriuria; así como entre el volumen prostático y la aparición de cualquier evento infeccioso.

En los pacientes con un volumen prostático de hasta 40 cc apareció bacteriuria en un 6.3% de los casos y cualquier evento infeccioso en un 7.8%. Por otro lado, en

los pacientes con un volumen prostático mayor de 40 cc la bacteriuria apareció hasta en un 13.4% de los casos y cualquier evento infeccioso en un 19.4%.

De forma similar, en los pacientes con edad ≤ 65 años apareció bacteriuria en un 6.1% de los casos, mientras que en los pacientes mayores de 65 años la bacteriuria apareció hasta en un 12.4% de los casos.

Por lo tanto, en nuestro estudio se encontró que un mayor volumen prostático (> 40 cc) y una edad avanzada (> 65 años) eran factores de riesgo para la aparición de bacteriuria. También el mayor volumen prostático resultó ser un factor de riesgo para la aparición de un evento infeccioso.

También analizamos los posibles factores de riesgo asociados con la aparición de las diferentes complicaciones no infecciosas observadas en nuestro estudio. El tipo de fármaco utilizado –Ciprofloxacino 500 mg vs Fosfomicina 3 g- no estuvo asociado con ninguna complicación de forma significativa.

Cuando establecemos grupos de pacientes según el tamaño prostático encontramos que en los pacientes con próstatas de hasta 40 cc, apareció dificultad miccional en un 9.5% y RAO en tan solo un 1.1% de los casos. Sin embargo, en los pacientes con próstatas mayores de 40 cc, la incidencia de dificultad miccional aumentó hasta un 18.9% y la incidencia de RAO al 5.3% de los casos, con diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro trabajo también encontramos que los antecedentes de enfermedad urológica previa (STUI en tratamiento) era un factor determinante para la aparición de RAO. Así, encontramos que los pacientes con enfermedad urológica previa presentaron, hasta en un 5.7% de los casos, episodio de RAO; mientras que los pacientes sin enfermedad urológica previa solo presentaron RAO en un 1.6% de los casos.

La asociación entre un mayor volumen prostático y el aumento del riesgo de aparición de RAO ya había sido descrita en anteriores publicaciones.

Además, también se apreció que la edad se comportó como un factor protector para la aparición de hematuria y de hematospermia. De igual forma, el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en el estudio histológico de las muestras fue un factor protector para experimentar dificultad miccional.

En cuanto a la eficacia clínica de la biopsia prostática encontramos que en un 54.5% de los casos (198 pacientes) la biopsia fue negativa, y en el restante 45.5% (165 pacientes) se evidenció la existencia de adenocarcinoma de próstata. La

rentabilidad diagnóstica de las biopsias de repetición fue del 21.3% de los casos, claramente inferior a los casos de primera biopsia, que fue positiva en el 51.9%. Los pacientes con próstata de menor tamaño (volumen prostático $\leq 40\text{cc}$), mayor edad (> 65 años), y con un tacto rectal sospechoso, presentaron con mayor frecuencia un diagnóstico de adenocarcinoma de próstata. Entre los factores de riesgo para una biopsia positiva para neoplasia, destaca el tacto rectal patológico, que multiplica hasta por 6 veces la probabilidad de diagnóstico de un cáncer de próstata.



BIBLIOGRAFIA

9- BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Registro Nacional de Cáncer de Próstata 2010 en España. Cozar JM, Miñana B, et als. *Actas Urol Esp* 2013;37(1):12-19.
- ² Registro Nacional de Cáncer de Próstata 2010 en España. Cozar JM, Miñana B, et als. *Actas Urol Esp* 2013; 37(1): 12-19.
- ² Mottet N (chair), Bellmunt J, Briers E, et al. *Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology* 2016.
- ³ Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-74, discussion 74-75.
- ⁴ D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969-974.
- ⁵ Trilla E, Morote E. Cáncer de Próstata: Nuevas técnicas diagnósticas. *Arch Esp Urol* 2006; 59(10):945-952.
- ⁶ Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003;7(14):1-88.
- ⁷ Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006 May;175(5):1605-1612.
- ⁸ Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64(6):876-892.
- ⁹ Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on urological infections. *EAU 2015 guidelines*.
- ¹⁰ Aron, M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85(6):682-685.
- ¹¹ Briffaux R, Merlet B, Normand G, et al. Short or long schemes of antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. A multicentre prospective randomised study. *Prog Urol* 2009;19(1):39-46.
- ¹² Griffith BC, Morey AF, Li-Khan MM, et al. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. *J Urol* 2002;168(3):1021-1023.
- ¹³ Isen K, Küpeli B, Sinik Z, et al. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol* 1999;31(4):491-495.
- ¹⁴ Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998;52(4):552-558.
- ¹⁵ Lindstedt S, Lindström U, Ljunggren E, et al. Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: Impact of timing and identification of risk factors. *Eur Urol* 2006;50(4):832-837.

-
- ¹⁶ Sabbagh R, McCormack M, Péloquin F, et al. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol* 2004;11(2):2216-2219.
- ¹⁷ Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, et al. Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int* 2007;100(1):51-57.
- ¹⁸ Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr. Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology* 1998;52(4):641-643.
- ¹⁹ Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. www.ecdc.europa.eu
- ²⁰ Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22(3):57-67.
- ²¹ Cuevas O, Oteo J, Lázaro E, et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(3):664-669.
- ²² Taylor S, Margolick J, Abughosh Z, et al. Ciprofloxacin resistance in the faecal carriage of patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111(6):946-953.
- ²³ Steensels D, Slabbaert K, De Wever L, et al. Fluoroquinolone-resistant *E. coli* in intestinal flora of patients undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy—should we reassess our practices for antibiotic prophylaxis?. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(6):575-581.
- ²⁴ Hanna MY, Tremlett C, Josan G, et al. Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Enterobacteriaceae* in the intestinal flora of patients undergoing transrectal prostate biopsy in Norwich, UK. *BJU Int* 2015;116(1):131-134.
- ²⁵ Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, 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* 2012;187(4):1275-1279.
- ²⁶ Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, 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* 2013;63(3):521-527.
- ²⁷ Loeb S, Carter HB, Berndt S, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. *J Urol* 2011;186(5):1830-1834.
- ²⁸ Recomendaciones para la prescripción de ANTIBIÓTICOS. Patología infecciosa de ÁMBITO COMUNITARIO. Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia y Servicio Murciano de Salud. Mu-300-2010. Pág.30, 47, 48.
- ²⁹ Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis?. *Clin Infect Dis* 2014;58(4):101-105.
- ³⁰ Ongun S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urol Int* 2012;89(4):439-444.

-
- ³¹ Wagenlehner FM, Thomas PM, Naber KG. Fosfomycin trometamol (3,000 mg) in perioperative antibiotic prophylaxis of healthcare-associated infections after endourological interventions: a narrative review. *Urol Int* 2014;92(2):125-130.
- ³² Carlos Pigrau. *Infección del tracto urinario*. Salvat, 2013. Depósito Legal: M-20426-2011. Pág. 3-4.
- ³³ Naber KG, Schito G, Botto H, et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and antimicrobial resistance epidemiology in females with cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54(5):1164-1175.
- ³⁴ Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, et al. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol* 2008;54(6):1270-1286.
- ³⁵ Yang L, Gao L, Chen Y, et al. Prophylactic Antibiotics in Prostate Biopsy: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16(6):733-747.
- ³⁶ Sen V, Aydogdu O, Bozkurt IH, et al. The use of prophylactic single-dose fosfomycin in patients who undergo transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective, randomized, and controlled clinical study. *Can Urol Assoc J* 2015;9(11-12):863-867.
- ³⁷ Lista F, Redondo C, Meilán E, et al. Eficacia y seguridad de fosfomicina-trometamol en la profilaxis de la biopsia transrectal de la próstata: estudio prospectivo aleatorizado comparativo con Ciprofloxacino. *Actas Urol Esp* 2014; 38(6):391-396.
- ³⁸ Bateni ZH, Shahrokh H, Salimi H, et al. Single-Dose versus Multiple-Dose Ciprofloxacin plus Metronidazole Prophylaxis in Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy of the Prostate: a Randomized Controlled Trial. *Acta Med Iran* 2014;52(9):664-670.
- ³⁹ Koch CG, Li L, Hixson E, et al. Is it time to refine? An exploration and simulation of optimal antibiotic timing in general surgery. *J Am Coll Surg* 2013;217(4):628-635.
- ⁴⁰ Rhodes NJ, Gardiner BJ, Neely MN, et al. Optimal timing of oral fosfomycin administration for pre-prostate biopsy prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015;70(7):2068-2073.
- ⁴¹ Joong Won Choi, Tae Hyoung Kim, In Ho Chang, et al. Febrile Urinary Tract Infection After Prostate Biopsy and Quinolone Resistance. *Korean J Urol* 2014;55(10):660-664.
- ⁴² Atılğan D, Gençten Y, Kölükçü E, et al. Comparison between ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole in antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Turk J Urol* 2015;41(1):27-31.
- ⁴³ Volkan Bulut, Ali Feyzullah Şahin, Yavuz Balaban, et al. The efficacy of duration of prophylactic antibiotics in transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2015;41(5):906-910.
- ⁴⁴ Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85(6):682-685.
- ⁴⁵ García-Arenzana Anguera JM. Tratamiento de la prostatitis. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29(6):145-151.
- ⁴⁶ Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, et al. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* 2012;62(3):453-459.

-
- ⁴⁷ Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2010; 183(3):963-968.
- ⁴⁸ Lodeta B, Trkulja V. Septic complications and hospital admissions after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: incidence rates and outcomes in 913 consecutive biopsies. *Int Urol Nephrol* 2014;46(12):2335-2336.
- ⁴⁹ Eggener SE, Large MC, Gerber GS, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int* 2013;112(7):925-929.
- ⁵⁰ Oteo J, Campos J. Uso de quinolonas y resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(4):201-203.
- ⁵¹ Baddour LM, Hicks DV, Tayidi MM, et al. Risks factor assessment for the acquisition of fluoroquinolone-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a community-based hospital. *Microb Drug Resistant* 1995;1(3):219-222.
- ⁵² Goettsch W, Van Pelt W, Nagelkerke N, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(2):223-228.
- ⁵³ Cizman M, Orazem M, Krizan-Hergouth V, et al. Correlations between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(4):502.
- ⁵⁴ Julia V. Fiuk, Bradley C. Holland, Danuta I. Dynda and Shaheen R. Alanee. Antibiotics prophylaxis before prostate biopsy in practice: Review of online clinical guidelines. *Urol Ann* 2015;7(2):279-280.
- ⁵⁵ Samarinas M, Dimitropoulos K, Zachos I, et al. A single dose of meropenem is superior to ciprofloxacin in preventing infections after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in the era of quinolone resistance. *World J Urol* 2016; 34(11):1555-1559.
- ⁵⁶ Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):86-89.
- ⁵⁷ Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy?. *BJU Int* 2014;114:384-388.
- ⁵⁸ Kotsanas D, Wijesooriya WR, Korman TM, et al. "Down the drain": carbapenem-resistant bacteria in intensive care unit patients and handwashing sinks. *Med J Aust* 2013;198(5):267-269.
- ⁵⁹ Drew RJ, Turton JF, Hill RL, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a UK paediatric hospital. *J Hosp Infect* 2013;84(4):300-304.
- ⁶⁰ Rodríguez J, Paño JR, Alvarez L. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: Documento de Consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. EIMC-D-11-00239.

-
- ⁶¹ Cormio L, Berardi B, Callea A. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: A prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. *BJU Int* 2002;90(7):700-702.
- ⁶² Wan Song, Seol Ho Choo, Hyun Hwan Sung, et al. Incidence and Management of Extended-spectrum Beta-lactamase and Quinolone-resistant *Escherichia coli* Infections After Prostate Biopsy. *Urology* 2014;84(5):1001-1007.
- ⁶³ Horcajada JP, Busto M, Grau S, et al. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in bacteremia after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a need for changing preventive protocol. *Urology* 2009;74(6):1195-9.
- ⁶⁴ Palou J, Pigrau C, Molina I, et al. Grupo colaborador español del estudio ARESC. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin* 2011;136(1):1-7.
- ⁶⁵ Carlos Pigrau. Infección del tracto urinario. Salvat, 2013. Depósito Legal: M-20426-2011. Pág.138-141.
- ⁶⁶ Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, et al. Experience with fosfomycin for the treatment of urinary tract infections due to multi-drug resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(11):5744-5748.
- ⁶⁷ Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. The effectiveness of single-dose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Urol Int* 2012;89(4):439-444.
- ⁶⁸ Cruse PJ, Foord RI. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective study of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60(1):27-40.
- ⁶⁹ Grabe M, Botto H, Cek M, et al. Preoperative assessment of the patient and risk factors for infectious complications and tentative classification of surgical field contamination of urological procedures. *World J Urol* 2012;30(1):39-50.
- ⁷⁰ Alsaywid BS, Smith GHH. Antibiotic prophylaxis for transurethral urological surgeries: Systematic review. *Urol Ann* 2013;5(2):61-74.
- ⁷¹ Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):571-577.
- ⁷² Lu Yang, Liang Gao, Yongji Chen, et al. Prophylactic Antibiotics in Prostate Biopsy: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Surg Infect (Larchmt)* 2015;16(6):733-747.
- ⁷³ Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD006576.
- ⁷⁴ Crawford ED, Haynes AL Jr, Story MW, et al. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J Urol* 1982;127(3):449-451.
- ⁷⁵ Larsson P, Norming U, Törnblom M, et al. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy: benefits and costs. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2(2):88-90.
- ⁷⁶ Melekos MD. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. *Int Urol Nephrol* 1990;22(3):257-262.

-
- ⁷⁷ Puig J, Darnell A, Bermúdez P, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *Eur Radiol* 2006;16(4):939-943.
- ⁷⁸ Webb NR, Woo HH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int*, 2002. 89(8):824-8.
- ⁷⁹ Lipsky BA. Prostatitis and urinary tract infection in men: what's new; what's true? *Am J Med* 1999;106:327-334.
- ⁸⁰ Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, et al. Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2013;57(5):267-274.
- ⁸¹ Andreu A, Stapleton AE, Fennell C, et al. Urovirulence determinants in *Escherichia coli* strains causing prostatitis. *J Infect Dis* 1997;176:464-469.
- ⁸² Kanamaru S, Kurazono H., Ishitoya S, et al. Distribution and genetic association of putative uropathogenic virulence factors *iroN*, *iha*, *kpsMT*, *ompT* and *usp* in *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections in Japan. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2490-2493.
- ⁸³ Mitsumori K, Terai A, Yamamoto S, et al. Virulence characteristics of *Escherichia coli* in acute bacterial prostatitis. *J Infect Dis* 1999;180(4):1378-1381.
- ⁸⁴ Ruiz J, Simon K, Horcajada JP, et al. Differences in virulence factors among clinical isolates of *Escherichia coli* causing cystitis and pyelonephritis in women and prostatitis in men. *J Clin Microbiol* 2002;40(12):4445-4449.
- ⁸⁵ Terai A, Yamamoto S, Mitsumori K, et al. *Escherichia coli* virulence factors and serotypes in acute bacterial prostatitis. *Int J Urol* 1997;4(3):289-294.
- ⁸⁶ Johnson JR, Scheutz F, Ulleryd P, et al. Phylogenetic and phenotypic comparison of concurrent urine and rectal *Escherichia coli* isolates from men with febrile urinary tract infection. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):3895-3900.
- ⁸⁷ Dan M, Yairi Y, Samosav A, et al. *Escherichia coli* isolates from patients with bacteremic urinary tract infection are genetically distinct from those derived from sepsis following prostate transrectal biopsy. *Int J Med Microbiol* 2015;305(4-5):464-468.
- ⁸⁸ Issa MM, Al-Qassab UA, Hall J, et al. Formalin disinfection of biopsy needle minimizes the risk of sepsis following prostate biopsy. *J Urol* 2013;190(5):1769-75.
- ⁸⁹ Koc G, Un S, Filiz DN, et al. Does washing the biopsy needle with povidone-iodine have an effect on infection rates after transrectal prostate needle biopsy?. *Urol Int* 2010;85(2):147-151.
- ⁹⁰ Jianlong Wang, Ben Wan, Chao Li, et al. Diagnostic Yield and Complications Using a 20 Gauge Prostate Biopsy Needle versus a Standard 18 Gauge Needle: A Randomized Controlled Study. *Urol J* 2015;12(5):2329-2333.
- ⁹¹ McCormack M, Duclos A, Latour M, et al. Effect of needle size on cancer detection, pain, bleeding and infection in TRUS-guided prostate biopsies: A prospective trial. *Can Urol Assoc J* 2012;6(2):97-101.
- ⁹² Tuncel A, Aslan Y, Sezgin T, et al. Does disposable needle guide minimize infectious complications after transrectal prostate needle biopsy? *Urology* 2008;71(6):1024-7.

-
- ⁹³ Gurbuz C, Canat L, Atis G, Caskurlu T. Reducing infectious complications after transrectal prostate needle biopsy using a disposable needle guide: is it possible? *Int Braz J Urol* 2011;37(1):79-84.
- ⁹⁴ Sung Chul Kam, See Min Choi, Sol Yoon, et al. Complications of Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: Impact of Prebiopsy Enema. *Korean J Urol* 2014; 55(11):732-736.
- ⁹⁵ Park DS, Hwang JH, Choi DK, et al. Control of infective complications of transrectal prostate biopsy. *Surg Infect (Larchmt)* 2014;15(4):431-436.
- ⁹⁶ Abughosh Z, Margolick J, Goldenberg SL, et al. A prospective randomized trial of povidoneiodine prophylactic cleansing of the rectum before transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189(4):1326-1331.
- ⁹⁷ Bartoletti R, Cai T. Antibioticoprofilassi e biopsia prostatica. *Urologia* 2014; 81(4):218-221.
- ⁹⁸ Wagenlehner FM, Pilatz A, Waliszewski P, et al. Reducing infection rates after prostate biopsy. *Nat Rev Urol* 2014;11(2):80-86.
- ⁹⁹ Siriboon S, Tiengrim S, Taweemongkongsup T, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in Fecal Flora of Patients Undergoing Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy in Thailand. *Urol Int* 2012;88(2):187-193.
- ¹⁰⁰ Liss MA, Kim W, Moskowitz D, Szabo RJ. "Comparative effectiveness of targeted vs empirical antibiotic prophylaxis to prevent sepsis from Transrectal prostate biopsy: a retrospective analysis. *J Urol* 2015;194(2):397-402.
- ¹⁰¹ Cussans A, Somani BK, Basarab A, Dudderidge TJ. The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: asystematic review. *BJU Int* 2016;117(5):725-731.
- ¹⁰² Roberts MJ, Suhail A. Prostate biopsy, targeted prophylaxis and infectious complications: a critique of methods used. *BJU Int* 2016;117(5):719-721.
- ¹⁰³ Van Besien J, Uvin P, Van den Abeele AM, Merckx L. Prevalence, Risk Factors, and Clinical Relevance of Fluoroquinolone-Resistant Organisms in Rectal Cultures: Should We Target Antibiotic Prophylaxis Prior to Prostate Biopsy?. *Adv Urol* 2016;Article ID 5392107, 7 pages.
- ¹⁰⁴ Womble PR, Linsell SM, Gao Y, et al. A statewide intervention to reduce hospitalizations after prostate biopsy. *J Urol* 2015;194(2):403-409.
- ¹⁰⁵ Dai J, Leone A, Mermel L, et al. Rectal swab cultura directed antimicrobial prophylaxis for prostate biopsy and risk of postprocedure infection: a cohort study. *Urology* 2015;85(1):8-14.
- ¹⁰⁶ Abdulmajed, Shergill. The role of transperineal template biopsies of the prostate in the diagnosis of prostate cáncer: a review. *Expert Rev Med Devices* 2015;12(2):175-182.
- ¹⁰⁷ Shen PF, Zhu YC, Wei WR, et al. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2012;14(2):310-315.

-
- ¹⁰⁸ Mabeesh NJ, Lidawi G, Chen J, et al. High detection rate of significant prostate tumours in anterior zones using transperineal ultrasound-guided template saturation biopsy. *BJU Int* 2012;110(7):993–997.
- ¹⁰⁹ Dimmen M, Vlatkovic L, Hole KH, et al. Transperineal prostate biopsy detects significant cancer in patients with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels and previous negative transrectal biopsies. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):69–75.
- ¹¹⁰ Shinohara K, Nguyen H, Masic S. Management of an increasing prostate-specific antigen level after negative prostate biopsy. *Urol Clin North Am.* 2014;41(2):327–38.
- ¹¹¹ Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate. *International Journal of Urology* 2015;22(2):146–151.
- ¹¹² Chang DTS, Challacombe B, Lawrentschuk N. Transperineal biopsy of the prostate – is this the future?. *Nat Rev Urol* 2013;10(12):690–702.
- ¹¹³ Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy?. *BJU Int* 2014;114(3):384–388.
- ¹¹⁴ Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013;81(6):1142–1146.
- ¹¹⁵ Ahmed HU, Emberton M. The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. *BJU Int* 2009;104(2):269–270.
- ¹¹⁶ Simsir A, Kismali E, Mammadov R, et al. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy?. *Urol Int* 2010;84(4):395–399.
- ¹¹⁷ Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 2012;61(6):1110–1114.
- ¹¹⁸ Tal R, Livne PM, Lask DM, Baniel J. Empirical management of urinary tract infections complicating transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2003;169(5):1762–1765.
- ¹¹⁹ Suzuki M, Kawakami S, Asano T, et al. Safety of transperineal 14-core systematic prostate biopsy in diabetic men. *Int J Urol* 2009;16(12):930–935.
- ¹²⁰ Tsu JH, Ma WK, Chan WK, et al. Prevalence and predictive factors of harboring fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum β -lactamase-producing rectal flora in Hong Kong Chinese men undergoing transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 2015;85(1):15–22.
- ¹²¹ Bartoletti R, Cai T. Antibioticoprofilassi e biopsia prostatica. *Urologia* 2014;81(4):218–221.
- ¹²² Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Is Repeat Prostate Biopsy Associated with a Greater Risk of Hospitalization? Data from SEER-Medicare. *J Urol* 2013;189(3):867–870.
- ¹²³ Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013;189(1):S12–S18.

-
- ¹²⁴ Briongos LS, Gómez T, Bachiller P, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract* 2012;66(9):891-896.
- ¹²⁵ Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18(4):657-686.
- ¹²⁶ Rodríguez-Baño J, Pascual A. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6(5):671-683.
- ¹²⁷ Roberts RO, Bergstralh EJ, Besse JA, et al. Trends and risk factors for prostate biopsy complications in the pre-PSA and PSA eras, 1980 to 1997. *Urology* 2002;59(1):79-84.
- ¹²⁸ Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-74.
- ¹²⁹ Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, et al. The vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1256-1261.
- ¹³⁰ Donovan J, Hamdy F, Neal D, et al. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess* 2003; 7(14): 1-88.
- ¹³¹ Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006;175(5):1605-1612.
- ¹³² Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol* 2008;10(4): 262-280.
- ¹³³ Ghafoori M, Velayati M, Aliyari Ghasabeh M, et al. Prostate Biopsy Using Transrectal Ultrasonography; The Optimal Number of Cores Regarding Cancer Detection Rate and Complications. *Iran J Radiol* 2015;12(2):e13257.
- ¹³⁴ Toner L, Bolton DM, Lawrentschuk N. Prevention of sepsis prior to prostate biopsy. *Investig Clin Urol* 2016;57(2):94-99.
- ¹³⁵ Utrera NM, Alvarez MB, Polo JM, et al. Infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy. Analysis of our experience (Review). *Arch Esp Urol* 2011;64(7):605-610.
- ¹³⁶ Moreno C, López PA, López P, et al. Morbilidad y factores de riesgo de la biopsia transrectal prostática. *Actas Urol Esp* 2010;34(6):531-536.
- ¹³⁷ Batura D, Rao GG. The national burden of infections after prostate biopsy in England and Wales: a wake-up call for better prevention. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(2):247-249.
- ¹³⁸ Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, et al. Major complications and associated risk factors of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: a retrospective study of 1875 cases in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2007;106(11):929-34.
- ¹³⁹ Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, et al. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population based screening program. *Urology* 2002;60(5):826-830.

-
- ¹⁴⁰ Kakehi Y, Naito S; Japanese Urological Association. Complication rates of ultrasound-guided prostate biopsy: a nation-wide survey in Japan. *Int J Urol* 2008;15(4):319–321.
- ¹⁴¹ Lee SH, Chen SM, Ho CR, et al. Risk factors associated with transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy in patients with prostate cancer. *Chang Gung Med J* 2009;32(6):623–627.
- ¹⁴² Mari M. Single dose versus 5-day course of oral prulifloxacin in antimicrobial prophylaxis for transrectal prostate biopsy: single dose versus 5-day course of oral prulifloxacin in antimicrobial prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Minerva Urol Nefrol* 2007;59(1):1–10.
- ¹⁴³ Bates TS, Porter T, Gingell JC. Prophylaxis for transrectal prostatic biopsies: a randomized controlled study of intravenous co-amoxiclav given as a single dose compared with an intravenous dose followed by oral co-amoxiclav for 24 h. *Br J Urol* 1998;81(4):529–531.
- ¹⁴⁴ PuigJ, DarnellA, Bermu´dezP, MaletA, SerrateG, Bare´ M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? *EurRadiol*.2006;16:939–43Epub2006 Jan4.
- ¹⁴⁵ de Jesus CM, Correa LA, Padovani CR. Complications and risk factors in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. *Sao Paulo Med J* 2006;124(4):198–202.
- ¹⁴⁶ Rosario DJ, Lane JA, Metcalfe C, et al. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. *BMJ* 2012;344:d7894.
- ¹⁴⁷ Pinkhasov GI, Lin YK, Palmerola R, et al. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits—experience from 1000 consecutive cases. *BJU Int* 2012;110(3):369–374.
- ¹⁴⁸ Dodds PR, Boucher JD, Shield DE, et al. Are complications of transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate gland increasing? *Conn Med* 2011;75(8):453–457.
- ¹⁴⁹ Toren P, Razik R, Trachtenberg J. Catastrophic sepsis and hemorrhage following transrectal ultrasound guided prostate biopsies. *Can Urol Assoc J* 2010;4(1):E12–E14.
- ¹⁵⁰ Katsinelos P, Kountouras J, Dimitriadis G, et al. Endoclippping treatment of life-threatening rectal bleeding after prostate biopsy. *World J Gastroenterol* 2009;15(9):1130–1133.
- ¹⁵¹ Braun KP, May M, Helke C, et al. Endoscopic therapy of a massive rectal bleeding after prostate biopsy. *Int Urol Nephrol* 2007;39(4):1125–1129.
- ¹⁵² Pacios E, Esteban JM, Breton ML, et al. Endoscopic treatment of massive rectal bleeding following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41(6):561–562.
- ¹⁵³ Manoharan M, Ayyathurai R, Nieder AM, Soloway MS. Hemospermia following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(3):283–287.
- ¹⁵⁴ Lee G, Attar K, Laniado M, Karim O. Safety and detailed patterns of morbidity of transrectal ultrasound guided needle biopsy of prostate in a urologist-led unit. *Int Urol Nephrol* 2006;38(2):281–285.

-
- ¹⁵⁵ Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E, et al. Voiding impairment after prostate biopsy: does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity?. *Urology* 2003;62(6):1050–1053.
- ¹⁵⁶ de la Taille A, Antiphon P, Salomon L, et al. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology* 2003;61(6):1181–1186.
- ¹⁵⁷ Pinkstaff DM, Igel TC, Petrou SP, et al. Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year experience. *Urology* 2005;65(4):735–9.
- ¹⁵⁸ Merrick GS, Gutman S, Andreini H, et al. Prostate cancer distribution in patients diagnosed by transperineal template-guided saturation biopsy. *Eur Urol* 2007;52(3):715–724.
- ¹⁵⁹ Gershman B, Zietman AL, Feldman AS, McDougal WS. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies. *Urol Oncol* 2013;31(7):1093–1097.
- ¹⁶⁰ Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int* 2004;94(7):1014–1020.
- ¹⁶¹ Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, et al. Should warfarin or aspirin be stopped prior to prostate biopsy? An analysis of bleeding complications related to increasing sample number regimes. *Clin Radiol* 2012;67(12):e64–70.
- ¹⁶² Ecke TH, Gerullis H, Heuck CJ, et al. Does a new ultrasound probe change the complication rates of transrectal ultrasound-guided needle biopsies of the prostate? *Anticancer Res* 2010;30(7):3071–3076.
- ¹⁶³ Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, et al. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. *Urology* 2011;77(4):910–914.
- ¹⁶⁴ Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004;171(4):1478–1480; discussion 1480–1.
- ¹⁶⁵ 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* 2009;182(6):2664–2669.
- ¹⁶⁶ Del Río G. Tratamiento de las infecciones urinarias. En: *Tratamiento Antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997: 429–444.
- ¹⁶⁷ Taylor AK, Murphy AB. Preprostate Biopsy Rectal Culture and Postbiopsy Sepsis. *Urol Clin N Am* 2015;42(4):449–458.
- ¹⁶⁸ Suwantararat N, Dumford DM, Ponce-Terashima R, et al. Modification of antimicrobial prophylaxis based on rectal culture results to prevent fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infections after prostate biopsy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013;34(9):973–976.

¹⁶⁹ Escudero JF, López P, Cao E, López AI, Maluff A, López PA, et al. Eficacia clínica de la biopsia prostática. Experiencia en nuestro centro 1990-2002. *Actas Urol Esp* 2008;32(7):713-716.

¹⁷⁰ Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol* 2005;12(1):44-48.



ANEXOS



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

Fundación para Formación e Investigación
Sanitaria
D Javier Júdez Gutiérrez
C/Luis Fontes Pagán,9,1ª planta
30003 Murcia
ESPAÑA

REFERENCIA: MUH/CLIN

FECHA: 04/06/2012

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "**Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida (Versión: 3 del 25 de Mayo de 2012)**", Nº EudraCT "2012-001031-31".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Deberán enviar al CEIC de Referencia la versión del protocolo autorizada por la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

aecaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 91 8225174 / 5215
FAX: 91 8225076



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCIÓN DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/AEC

Fecha: 04/06/2012

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2012-001031-31

DESTINATARIO: Fundación para Formación e Investigación Sanitaria
Javier Júdez Gutiérrez
C/Luis Fontes Pagán,9,1ª planta
30003 Murcia
España

Vista la solicitud formulada por **Fundación para Formación e Investigación Sanitaria** para la realización del ensayo clínico número EudraCT **2012-001031-31** titulado "**Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiotica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida (Versión: 3 del 25 de Mayo de 2012)**", código de protocolo del promotor **BIPROST**, cuyo promotor es **Fundación para Formación e Investigación Sanitaria** se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 03/04/2012 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha 17/05/2012 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 01/06/2012.

A estos antecedentes de hecho les son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables,

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2012-001031-31,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Dª. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad
agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 28/05/2012, acta 05/2012 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida

Código Promotor: BIPROST **Nº EUDRACT:** 2012-001031-31

Promotor: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Monitor/CRO: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Versión Protocolo Evaluada: 2.0 17/05/12

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: GENERAL / 2.0 17/05/12

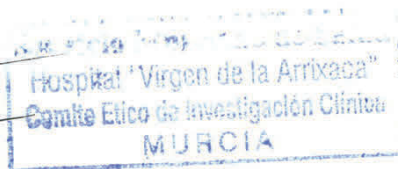
1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- 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.
- 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.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho ensayo sea realizado en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca por **el Dr. Pedro López Cubillana** como investigador principal.

Lo que firmo en Murcia, a 28 de mayo de 2012

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud, junto con los miembros de dicho Comité:

Dr. Manuel Nombela Gómez de Zamora, Dr. en Medicina, Jefe del Serv. Neurofisiología Clínica y Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia. Presidente.
Dr. J. Antonio Álvarez Gómez, Dr. en Medicina y Jefe del Serv. Anestesia. Vicepresidente.
D^a M^a Carmen Mira Sirvent, Lda. en Farmacia y Jefa del Serv. Farmacia.
D^a M^a Dolores Meroño Rivera, Diplomada Enfermería y Coord. Docencia y Calidad Enf.
D. José M. Bueno Ortiz, Facultativo Centro de Salud de Fuente Álamo.
Dr. Arturo J. Brugger Auban, Catedrático de Farmacología Clínica, especialista en Farmacología Clínica.
Dr. Francisco Javier Gil Sánchez, Dr. en Medicina y Facultativo adscrito al S^o MIV.
D. José Valverde Molina, Ldo. en Medicina, Pediatra adscrito al Hospital Los Arcos.
D. Diego Garcerán Gacía. Licenciado en Derecho.
D^a Ruth Liliana Manrique Medina, Lda. en Medicina y Cirugía, Técnico de Salud Gerencia de A. Primaria de Cartagena.
D. Francisco Sánchez Rodríguez, Ldo. en Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
D. Juan Carlos Gil Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía.
D^a Laly Gómez Sannicolás, Aux. Administrativa y Secretaria del CEIC.

CERTIFICA:

Que este comité ha evaluado la propuesta del Promotor, **para que se realice el ensayo clínico:**

CÓDIGO: BIPROST

EudraCT: 2012-001031-31

Promotor: FFIS

TÍTULO: Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de Fosfomicina vs Ciprofloxacino como profilaxis antiibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida

Considera que:

1. Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
2. La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Es adecuado el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este comité emite un **INFORME FAVORABLE** a este protocolo y a los siguientes investigadores:

Dr. Juan Moreno Avilés, S^o Urología, Hospital General Universitario Santa Lucía

Dr. Pablo Guzmán Martínez-Valls, Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor



Lo que firmo en Cartagena, a 27 de junio de 2012

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás



Hospital General Universitario
Santa Lucía
C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social



Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia



CONTRATO PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

"Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de prostata ecodirigida."

Código de Protocolo: BIPROST y Nº Eudra CT: 2012-001031-31

En Murcia, a 31 de julio de 2012

REUNIDOS:

De una parte, D. Juan Pedro Mármol Serna, con D.N.I. nº 22420496-G, Director de la **Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia**, (en adelante la Fundación), con CIF G-73338857, con domicilio social en C/ Luis Fontes Pagán, 9, 1ª Planta, 30.003 como **Promotor** del ensayo clínico a realizar en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca del Servicio Murciano de Salud.

De otra parte, D. Jose Vicente Albaladejo Andreu, con DNI nº 74169084-H, Director Gerente, en representación de la **Gerencia del Área 1- Murcia Oeste del Servicio Murciano de Salud**, de la que forma parte el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, con domicilio social en la Ctra. Madrid- Cartagena s/n, 30120, El Palmar, Murcia.

Y de otra parte, Dr. Pedro López Cubillana, con DNI 27467174E, del Servicio de Urología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, actuando como **investigador principal** responsable de la realización del ensayo clínico en el citado centro sanitario.

Todas las partes en la representación que ostentan se reconocen competencia y capacidad legal suficiente para otorgar el presente contrato, a cuyo fin y como antecedente

1

MANIFIESTAN:

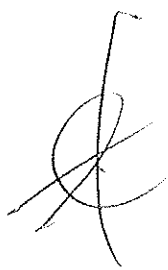
I.- Que el artículo 95 apartado 4 de la Ley General de Sanidad 14/1986, de 25 de abril dispone que el procedimiento de autorización de medicamentos asegurará que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza, estabilidad e información que marque la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones que sean de aplicación. En especial se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados.

Es de aplicación a la realización de los ensayos clínicos con medicamentos la siguiente legislación: la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano; la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y legislación de desarrollo; las disposiciones de la Declaración de Helsinki y las Normas de Buena Práctica Clínica respecto a los medicamentos en investigación de uso humano y demás disposiciones aplicables en esta materia.

II.- Que de conformidad con el Convenio de Colaboración de 28 de diciembre de 2010 antes mencionado, la Fundación llevará a cabo la tramitación, seguimiento y gestión de los fondos económicos necesarios para el desarrollo de los ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, que se realicen en los distintos Centros del Servicio Murciano de Salud.

III.- El Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca tiene conocimiento del Protocolo del Ensayo objeto de este contrato y ha prestado su conformidad para la realización del estudio, según consta en documento independiente al contrato, comprometiéndose a cumplir con sus obligaciones asistenciales y de aportación de medios humanos y materiales así como a recibir, almacenar y dispensar por sus servicios de Farmacia el producto en investigación y los productos de comparación adecuadamente.

IV.- Las partes conocen y aceptan que sólo podrá comenzar el ensayo cuando se haya obtenido el informe favorable del Comité Ético correspondiente, la conformidad de la Gerencia del Centro y la autorización



de la Agencia Española de Medicamentos, de conformidad con el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

Basándose en todo lo anteriormente expuesto, las partes acuerdan formalizar el presente contrato con sujeción a las siguientes

CLÁUSULAS:

Primera.- Objeto.

Es objeto del presente contrato, la realización en las instalaciones y con los medios del Centro Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca del ensayo clínico titulado "**Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de prostata ecodirigida**", con número EudraCT 2012-001031-31 bajo la dirección del Dr. Pedro López Cubillana como Investigador Principal, dependiente del citado centro hospitalario.

El presente contrato quedará sin efecto para el supuesto en el que la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios revoque o suspenda la autorización.

Segunda.- Duración del ensayo.

La realización del ensayo clínico tendrá una duración aproximada de 24 meses, a partir de la fecha de inclusión del primer paciente o sujeto de estudio.

La duración estimada para la inclusión de pacientes o sujetos de estudio será de 12 meses.

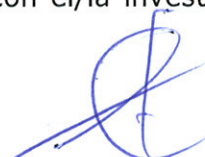
El ensayo deberá estar finalizado antes de Agosto 2014.

Tercera.- Responsabilidades del Promotor.

1.- El promotor o su representante legal habrán de estar establecidos en uno de los Estados miembros de la Unión Europea.

2.- Son obligaciones del promotor:

a) Elaborar el Protocolo y firmar junto con el/la investigador/a el mismo y sus modificaciones.





b) Proporcionar toda la información básica y clínica disponible del producto de investigación y actualizar la misma a lo largo del ensayo.

c) Efectuar la tramitación de los informes y autorizaciones pertinentes ante el Comité Ético de Investigación Clínica, Dirección del Centro y Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

d) Comunicar a las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, las modificaciones, violaciones del Protocolo o interrupciones del ensayo, y las causas o razones para ello.

e) Suministrar gratuitamente los medicamentos en investigación utilizados en el ensayo, garantizando que se han cumplido las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos en la UE incluido su Anexo 13, publicadas por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, sobre envasado, etiquetado y conservación del mismo.

Se entenderá por "medicamentos en investigación" la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener mas información sobre un uso autorizado.

f) Comunicar a las autoridades sanitarias, a los investigadores y a los Comités de Ética de la Investigación Clínica involucrados en el ensayo las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, de conformidad con lo establecido en los artículos 43 a 46 del RD 223/2004.

g) Cumplir las obligaciones económicas que se deriven del contrato de ensayo clínico.

h) Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Y en estos casos, proporcionar al investigador/a cobertura legal y económica excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

i) Designar y tutelar el trabajo del monitor del ensayo clínico. El promotor se reserva el derecho a variar el monitor del ensayo, cuando las circunstancias lo aconsejen, informando al investigador principal, a la Fundación y a la Dirección del Centro.

j) Conservar en el archivo maestro del ensayo los protocolos de fabricación y control de los lotes utilizados para el ensayo, así como conservar las muestras de cada lote hasta doce meses después de la fecha de caducidad.

k) Enviar a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, el informe anual, en su caso, el informe de suspensión, así como el informe final sobre los resultados del ensayo,



responsabilizándose junto con el investigador de la veracidad de los datos y resultados obtenidos.

l) Establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el Protocolo, las normas de buena práctica clínica y lo dispuesto en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

m) El Promotor es el responsable del fichero de la información empleada en el ensayo.

n) Las demás establecidas en el artículo 35 del mencionado Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

Cuarta.- Obligaciones del Monitor/a.

El/la Monitor/a del ensayo se responsabilizará del seguimiento directo de la realización del ensayo. Actuará con sujeción al Protocolo y, en todo caso, con estricto sometimiento a los preceptos que regulan los ensayos clínicos. Son obligaciones del Monitor/a las establecidas en el artículo 36 del Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

El Promotor se compromete a designar un monitor independiente para la realización de las tareas anteriormente señaladas.

Quinta.- Responsabilidades del investigador/a.

1.- El Investigador Principal, Dr. Pedro López Cubillana, del Servicio de Servicio de Urología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, ha sido seleccionado por el Promotor para llevar a cabo el ensayo clínico objeto de este contrato, tal y como esta especificado en el protocolo aprobado que se incorpora al mismo.

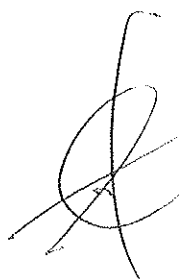
El equipo de colaboradores del investigador estará formado por la relación de colaboradores detallada en el documento que se incorpora al contrato como **Anexo I** y que incluye nombres, servicio, centro al que pertenecen y función prevista dentro del Protocolo aprobado del ensayo.

2.- El/los investigadores han acordado, con arreglo al Protocolo, incluir en el ensayo un número aproximado de 470 personas que cumplan los criterios de selección especificados.

3.- El/los investigadores son responsables de la supervisión de todos los aspectos médicos y administrativos de este ensayo clínico, así como de garantizar que las actividades relacionadas con él se ejecuten de acuerdo con las directrices establecidas en el Protocolo y sus modificaciones, con las establecidas por el Comité Ético de Investigación Clínica del Centro, con las estipulaciones del presente contrato, así como, con la normativa contenida en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, las Normas de Buena Práctica Clínica y demás normativa aplicable a la realización de Ensayos Clínicos.

4.- Son asimismo, obligaciones del investigador/a las establecidas en el artículo 37 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, y específicamente:

- a) Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
- b) Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos en investigación.
- c) Garantizar que el proceso de consentimiento informado se realiza y documenta de conformidad con lo establecido en el RD 233/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.
- d) Recoger, registrar y notificar los datos anotados en el Cuaderno de Recogida de Datos de forma correcta, y garantizar su veracidad.
Los Cuadernos de Recogida de Datos deberán estar disponibles para su revisión o retirada por parte del monitor, en las fechas previstas en el Protocolo.
- e) Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados, tanto al promotor como a la Dirección del Centro.
- f) Garantizar que todas las personas implicadas respetan la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo, así como la protección de sus datos de carácter personal.
- g) Informar regularmente al Comité Ético de Investigación Clínica de la marcha del ensayo.
- h) Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, otorgando conformidad al mismo con su firma.
- i) Cualquier otra recogida en el Real Decreto 223/2004, a cuya regulación las partes expresamente se someten, o en el marco normativo que le fuera de aplicación.





Sexta.- Consentimiento informado.

Antes de su inclusión en el ensayo se obtendrá y documentará el consentimiento informado de cada uno de los sujetos del ensayo, libremente expresado en los términos previstos en el artículo 7 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y en el artículo 8 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como demás legislación vigente.

Séptima.- Suministro del Medicamento en Investigación.

1.- Se trata de un ensayo de Investigación Clínica Independiente financiado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, según la Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se publica la Convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente.

Será el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca a través del Servicio de Farmacia, el encargado de la compra y dispensación de la medicación del ensayo conforme al presupuesto concedido con cargo a la mencionada ayuda. Las facturas por la compra de la medicación irán a nombre de la Fundación.

2.- El medicamento en investigación suministrado podrá ser utilizado sólo por el investigador principal y sus colaboradores a efectos de este ensayo, nº EudraCT 2012-000633-39, sin perjuicio del "uso compasivo".

3.- Los medicamentos en investigación del ensayo irán envasados, acondicionados y etiquetados para su perfecta identificación. El etiquetado se ajustará a lo previsto en el artículo 33 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero.

Octava.- Régimen Económico del Ensayo.

1.-El Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, contribuye a la financiación de este ensayo según consta en la Resolución de 19 de enero de 2012, por la que se resuelve la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente (Orden SPI/2885/2011 de 20 de octubre de 2011), del Ministerio de Sanidad y Política Social.

La Memoria Económica que contempla el presupuesto del ensayo a realizar en el Centro, se ajustará a la mencionada Resolución de concesión de ayuda (expediente EC11-013), formando parte inseparable de este contrato como **Anexo II**.

Dada la naturaleza de la financiación pública de este ensayo y su carácter estratégico en las líneas de investigación de la Región de Murcia, no se devenga la tasa por evaluación por parte del CEIC ni los costes indirectos derivados de su ejecución.

2.- El seguimiento del ensayo por paciente se realizará en función del reclutamiento y de las visitas realizadas a los mismos. La participación de cada paciente en el estudio tendrá una duración aproximada de 2 meses:

Visita Basal (v0): día -30

Visita 1: día 0

Visita 2: día 10

Visita 3: día 30

Los pacientes serán sometidos a seguimiento durante dos meses.

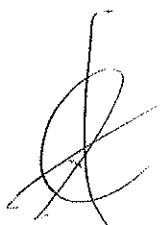
Se realizarán las siguientes pruebas extraordinarias, que serán facturadas por el hospital a la Fundación, según el listado de precios públicos vigente:

- Antibiograma
- Análisis microbiológico con identificación

3.- El cálculo del grado de realización del ensayo a efectos de facturación se notificará semestralmente por el equipo investigador a la Fundación siguiendo el mismo esquema de visitas detallado arriba.

Al tratarse de un ensayo con reclutamiento competitivo, el número de sujetos que se lleguen a incluir en el centro sanitario puede variar en función del ritmo global de inclusión en el citado centro en relación con el conjunto de centros participantes en el estudio.

4.- Las obligaciones generales y económicas derivadas del presente contrato lo son en relación exclusiva con la realización del ensayo y no podrán extenderse ni vincular de forma tácita, otro tipo de relaciones y operaciones comerciales entre el Promotor y los centros e investigadores participantes en el estudio.



5.- Ninguna de las partes intervinientes podrá realizar con otra parte interviniente o con terceros, intercambio económico de ningún tipo u otro tipo de compensación no económica relacionados con la realización del ensayo al margen de lo establecido en este contrato. Por tanto, el Promotor hace constar que no se han establecido ni se establecerán acuerdos ajenos al presente contrato con el/la investigador/a principal y sus colaboradores de los que se deriven retribuciones económicas adicionales o contraprestaciones en especie.

Novena.- Seguro y Responsabilidades.

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, el promotor del ensayo acredita haber suscrito una póliza de seguro de responsabilidad civil (Nº 130/001/008268) con la Compañía HDI HANNOVER INTERNATIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros con domicilio social en Madrid, C/ Luchana 23. El Promotor prorrogará esta póliza u otra con cobertura equivalente hasta la finalización del ensayo. La póliza cubrirá los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo pudieran resultar para las personas en que hubiera de realizarse, por un importe asegurado de DOSCIENTOS CINCUENTA MIL EUROS (250.000 €) por paciente sometido a ensayo con un límite máximo de TRES MILLONES DE EUROS (3.000.000 €) por ensayo clínico y año. Esta póliza cubre, asimismo, las responsabilidades del promotor, el investigador principal y sus colaboradores, así como las del Hospital o Centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico.

El contrato del seguro deberá ser otorgado con entidad aseguradora acreditada en España.

El Promotor se compromete a abonar las primas correspondientes que cubran la responsabilidad civil relativa al ensayo. Se adjunta copia del certificado de la contratación del seguro o documento de asunción de responsabilidades de acuerdo con el artículo 16h) del RD 223/2004, como **Anexo IV.**

Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta a ensayo durante su realización y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.



El Centro y el investigador principal se comprometen a informar al Promotor de cualquier reclamación o acción legal, real o potencial si es conocida, vinculable al ensayo.

Décima.- Equipamiento extraordinario

No se prevé equipamiento extraordinario

Undécima.- Modificaciones al Protocolo del ensayo.

Las modificaciones que se pretendan introducir en el desarrollo de este ensayo deberán contar con la tramitación previa y preceptiva que establece el artículo 25 del Real Decreto 223/2004.

Asimismo, deberá confeccionarse un anexo a la memoria económica inicialmente aprobada e incorporarse al presente contrato las estipulaciones adicionales o modificadas que resulten del cambio en el Protocolo.

Duodécima.-Suspensión del ensayo.

1.- La realización del ensayo se suspenderá o revocará, en los términos establecidos en el artículo 26 del Real Decreto 223/2004, y por las siguientes circunstancias:

- a) Violación de la Ley.
- b) Alteración de las condiciones de su autorización.
- c) Incumplimiento de los principios éticos recogidos en el artículo 60 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo.
- e) Riesgo sobrevenido o amenaza flagrante sobre la salud de los sujetos del ensayo.
- f) Riesgo para la salud pública.
- g) Incumplimiento grave de las obligaciones económicas y demás estipulaciones contenidas en el presente contrato.
- h) Si las partes estimaran que no se podrá completar el ensayo satisfactoriamente.

2.- Si la suspensión se produjese a petición razonada de las partes o por causa de fuerza mayor imponderable, se efectuaría la liquidación de las obligaciones económicas generadas hasta la fecha de suspensión,

considerando la reparación de daños a personas o cosas que pudiera resultar pertinente.

3.- En caso de finalización anticipada del ensayo, se pagarán por el promotor todas las prestaciones que hayan sido realizadas a fecha de dicha resolución.

Decimotercera.- Archivo maestro del ensayo y métodos de archivo.

De conformidad con lo dispuesto en el artículo 6 de la Orden de Sanidad y Consumo SCO/256/07, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano:

1.- La documentación relativa al ensayo clínico constituye el archivo maestro del mismo y constará de los documentos esenciales que permitan la evaluación de la realización de un ensayo clínico y de la calidad de los datos obtenidos.

2.- El archivo maestro del ensayo proporcionará la base para las auditorías que pueda realizar el auditor independiente del promotor y las inspecciones de las autoridades competentes.

3.- El contenido de los documentos esenciales deberá ajustarse al carácter específico de cada fase del ensayo clínico. Se deberán tener en cuenta las orientaciones suplementarias sobre el contenido de dichos documentos publicados por la Comisión Europea.

4.- El/la investigador/a y el promotor conservarán los documentos esenciales durante al menos 5 años tras la finalización del ensayo, o durante un periodo más largo si así lo disponen otros requisitos aplicables o por acuerdo entre las partes.

5.- Los documentos esenciales deberán archivarlos de forma que se puedan poner fácilmente a disposición de las autoridades competentes, en caso de que los soliciten.

6.- La historia clínica del sujeto del ensayo deberá ser custodiada con arreglo a lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en

materia de información y documentación clínica, y conforme al periodo máximo permitido por el hospital.

Decimocuarta.- Propiedad y Publicación de los resultados del estudio.

1.- La totalidad de los datos, resultados, descubrimientos, invenciones, métodos e información, patentable o no, realizados, obtenidos o desarrollados durante el estudio por los investigadores, sus agentes, empleados y cualquier otra persona implicada en el desarrollo del estudio serán y permanecerán de la exclusiva propiedad del promotor.

Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 3 de la presente cláusula, el/la investigador/a principal se compromete a velar porque la información a la que se tenga acceso, en relación con el ensayo, sea guardada y tratada de forma confidencial y se hace responsable de que esta obligación sea conocida y cumplida por todas las personas que hayan de tener acceso a la misma, de conformidad con lo previsto en el presente contrato.

2.- El promotor está obligado a publicar directamente los resultados del ensayo clínico, sean positivos o no. La publicación se realizará, previa supresión de cualquier información de carácter confidencial, preferentemente en revistas científicas o al menos en bases de datos de EECC, reconocidas internacionalmente. En la publicación se mencionará que el estudio está aprobado por los Comités Éticos de la Investigación Clínica pertinentes.

3. El/la investigador/a podrá presentar los resultados en una reunión científica y/o publicarlos en una revista de reconocido prestigio científico, comprometiéndose a suministrar al Promotor una copia del manuscrito u original, con la suficiente antelación, a efectos de que éste tenga oportunidad de conocer su contenido y hacer las comprobaciones oportunas. El Promotor, en un plazo máximo de 45 días a contar desde la recepción del manuscrito, debe comunicar al investigador principal, por escrito, si está de acuerdo o no con el contenido. Transcurrido este plazo sin que el Promotor haya contestado, se considerará que está de acuerdo y el/la investigador/a podrá proceder a su publicación.

Si el Promotor así lo solicita, con el fin de asegurar apropiadamente la protección de invenciones o desarrollos derivados del ensayo, el investigador principal acepta retrasar la presentación de la publicación propuesta, durante un plazo no superior a seis meses.



Queda bien entendido que el régimen aquí previsto sobre publicidad o difusión, en cualquier formato, de los resultados del ensayo objeto del presente contrato está referido, tratándose de un ensayo clínico multicéntrico, a los resultados globales del mismo, por lo que, en ningún caso, podrá tener lugar la publicación de datos o difusión con carácter previo a la finalización del ensayo en todos los centros involucrados en su realización salvo autorización previa y por escrito del Promotor.

4.-Las partes se comprometen a colaborar e informarse recíprocamente en relación con el ensayo, su seguimiento y los resultados del mismo, siguiendo a estos efectos las exigencias recogidas en el artículo 27 del Real Decreto 223/2004, de 7 de febrero.

5.- Ni el/la investigador/a ni el Promotor podrán hacer uso en la publicación de resultados de la imagen corporativa del Centro, debiendo, en el caso que resulte procedente, hacer la mención honorífica apropiada al grado de participación del Centro en el ensayo y su proyección futura.

Decimoquinta.- Confidencialidad y protección de datos personales.

1.- La intimidad y confidencialidad de los datos del paciente son derechos protegidos en la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, y en el artículo 7 de la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

2.- El/la Investigador/a principal y sus colaboradores mantendrán la confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el mismo. Se responsabilizarán de la conservación y custodia de los códigos de identificación de los sujetos, y la documentación pertinente del Estudio durante el tiempo legalmente establecido.

Así mismo, se asegurarán de que los datos que sean comunicados al Promotor sean previamente dissociados, de modo que la información que se obtenga de los mismos no pueda asociarse a persona identificada o identificable. En su virtud no proporcionará al Promotor ni tampoco, en su caso, a persona por él designada, datos de esta naturaleza, incluidas las iniciales que pudieran corresponder a tales datos.



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social



Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia



3.- El/la Investigador/a principal, sus colaboradores y el Promotor se comprometen a utilizar los datos obtenidos que fueran imprescindibles para la realización del estudio, única y exclusivamente en la medida en que resulten necesarios para la gestión, desarrollo, estudio o análisis de los resultados obtenidos a lo largo del mismo.

Decimosexta.- Naturaleza Jurídica y Jurisdicción.

Para solventar cualquier discrepancia que pudiera surgir en la aplicación o interpretación de lo establecido en el presente contrato, todas las partes se someten a la jurisdicción de los Juzgados y Tribunales de Murcia capital con renuncia al fuero que pudiera corresponderles.

En prueba de conformidad de las partes se suscribe el presente contrato por triplicado ejemplar, en el día de la fecha indicada en el encabezamiento.

**Por el Promotor,
El Director de la Fundación,**

Fdo. Juan Pedro Serna Mármol

El Gerente del H.U.V.A.,

Fdo. Jose Vicente Albaladejo Andreu

El Investigador principal,

Fdo. Dr. Pedro López Cubillana



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social



Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia



CONTRATO PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

"Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida."

Código de Protocolo: BIPROST y Nº Eudra CT: 2012-001031-31

En Murcia, a 10 de octubre de 2012

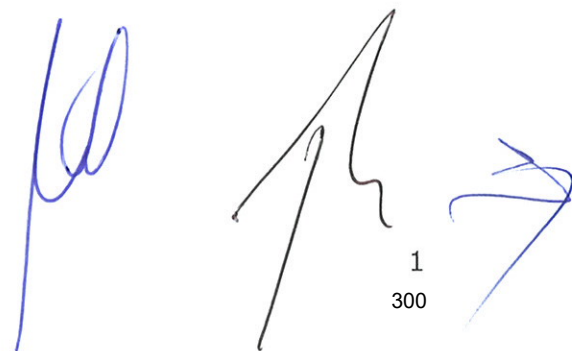
REUNIDOS:

De una parte, D. Juan Pedro Mármol Serna, con D.N.I. nº 22420496-G, Director de la **Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia**, (en adelante la Fundación), con CIF G-73338857, con domicilio social en C/ Luis Fontes Pagán, 9, 1ª Planta, 30.003 como **Promotor** del ensayo clínico a realizar en el Hospital General Universitario Hospital Santa Lucía del Servicio Murciano de Salud.

De otra parte, D. Manuel Ángel Moreno Valero, con DNI nº30421051-D, Director Gerente, en representación de la **Gerencia del Área II Cartagena**, del Servicio Murciano de Salud, (Hospitales Universitarios Santa Mª del Rosell y Santa Lucía) con sede en C/ Mezquita, s/n, Paraje Los Arcos. 30202 Santa Lucía (Cartagena), Murcia

Y de otra parte, **Dr. Juan Moreno Avilés**, con DNI 22937983Z, del Servicio de Urología del Hospital General Universitario Santa Lucía, actuando como **investigador principal** responsable de la realización del ensayo clínico en el citado centro sanitario.

Todas las partes en la representación que ostentan se reconocen competencia y capacidad legal suficiente para otorgar el presente contrato, a cuyo fin y como antecedente



1
300



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social



Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia



En prueba de conformidad de las partes se suscribe el presente contrato por triplicado ejemplar, en el día de la fecha indicada en el encabezamiento.

**Por el Promotor,
El Director de la Fundación**



Fdo. D. Juan Pedro Serna Mármol

**El Gerente del Hospital General
Universitario Santa Lucía,**

Fdo. D. Manuel Ángel Moreno Valero

El Investigador principal,

Fdo. Dr. Juan Moreno Avilés



CONTRATO PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

"Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida."

Código de Protocolo: BIPROST y Nº Eudra CT: 2012-001031-31

En Murcia, a 10 de octubre de 2012

REUNIDOS:

De una parte, D. Juan Pedro Mármol Serna, con D.N.I. nº 22420496-G, Director de la **Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia**, (en adelante la Fundación), con CIF G-73338857, con domicilio social en C/ Luis Fontes Pagán, 9, 1ª Planta, 30.003 como **Promotor** del ensayo clínico a realizar en el Hospital General Universitario Hospital Los Arcos del Servicio Murciano de Salud.

De otra parte, Dña. Maria Paz García Teruel, con DNI nº 52801735 Z, Director Gerente, en representación de la Gerencia del Área VIII del Servicio Murciano de Salud, de la que forma parte el Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor con domicilio social en Paraje Torre Octavio, 54, 30739, Pozo Aledo, (San Javier), Murcia.

Y de otra parte, Dr. Pablo L. Guzmán Martínez Valls, con DNI 27462287B, del Servicio de Urología del Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, actuando como **investigador principal** responsable de la realización del ensayo clínico en el citado centro sanitario.

Todas las partes en la representación que ostentan se reconocen competencia y capacidad legal suficiente para otorgar el presente contrato, a cuyo fin y como antecedente



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Política Social



Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia



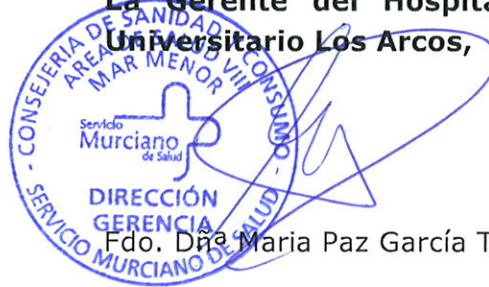
En prueba de conformidad de las partes se suscribe el presente contrato por triplicado ejemplar, en el día de la fecha indicada en el encabezamiento.

**Por el Promotor,
El Director de la Fundación**



Fdo. D. Juan Pedro Serna Marmol

**La Gerente del Hospital General
Universitario Los Arcos,**



Fdo. Dña Maria Paz García Teruel

El Investigador principal,

Fdo. Dr. Pablo L. Guzmán Martínez Valls

**ANEXO 5: CONCESIÓN DE AYUDA POR EL MINISTERIO DE
SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD**



SECRETARÍA GENERAL DE SANIDAD



**MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO INTERNO
D. G. DE FARMACIA
SALIDA
N. de Registro: 139
Fecha: 25/01/2012 11:38:46**

DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA
BÁSICA DE SERVICIOS DEL SISTEMA
NACIONAL DE SALUD FARMACIA

FECHA: 19 de enero de 2012

ASUNTO: Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente

REMITENTE:

JEFE DE AREA DE LA UNIDAD DE SUBVENCIONES PARA LA
INVESTIGACION

DIRECCION GENERAL DE CARTERA BASICA DEL SNS Y
FARMACIA

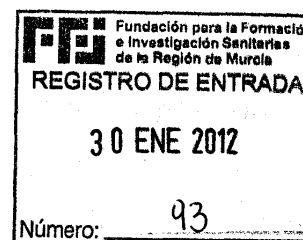
DESTINATARIO: Fundación para la Formación e Investigación SanitariaC/
Luis Fontes Pagán, 9 Edif.Emi30003 Murcia

TÍTULO: EC11-019 "Ensayo clínico aleatorizado del uso de fosfomicina trometamol frente a ciprofloxacino en la profilaxis de la biopsia transrectal de próstata."

Como continuación de la resolución del Ministerio de Sanidad y Política Social por la que se ha aprobado la relación definitiva de resultados de la convocatoria 2011 de acuerdo con lo establecido por la Orden SPI/2885/2011, de 20 de octubre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2011 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente le comunicamos lo siguiente:

- El plazo de ejecución de las ayudas es de un año de duración y comprenderá desde el **1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2012**.
- Las partidas presupuestarias concedidas para este proyecto son las siguientes:

Gastos de personal	0,00 €
Gastos de equipamiento	0,00 €
Gastos de material inventariable	0,00 €
Gastos de material fungible	70.335,00 €
Subcontratación (CRO)	20.000,00 €
Seguro	0,00 €
Adquisición/fabricación MI	0,00 €



Gastos administrativos	autorizaciones	1.500,00 €
Gastos de publicación/difusión		3.000,00 €
Otros gastos		10.000,00 €
Viajes y dietas		3.000,00 €
Subcontrataciones derivadas		0,00 €
Gastos generales		0,00 €
Costes indirectos		2.156,07 €
Total concedido		109.991,07 €

- La documentación justificativa final del proyecto se llevará a cabo a través de la presentación de cuenta justificativa con aportación de informe de auditor, que los beneficiarios deberán remitir en un plazo no superior a SEIS meses desde la finalización del plazo de ejecución. Las memorias finales científicas y económicas se presentarán a la Unidad de Subvenciones para la Investigación de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, Paseo del Prado 18-20 28014 Madrid. El incumplimiento de las obligaciones de la subvención dará lugar a su revocación y al reintegro del importe percibido más los correspondientes intereses de demora.

LA JEFE DE AREA DE LA
 UNIDAD DE SUBVENCIONES
 PARA LA INVESTIGACIÓN



Fdo. Natividad Cestafe

ANEXO 6: CERTIFICADO DE CONTRATACIÓN DE SEGURO
PARA LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO



CERTIFICADO

La Compañía **HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A.**, con domicilio en **Madrid, C/ Luchana 23,**

CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número **130/001/008268** cuyo Tomador del Seguro es **FUNDACIÓN PARA LA FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN SANITARIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA**, con domicilio social en C/ Luis Fontes Pagán, 9 – 1º (30003) MURCIA.

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada del Ensayo Clínico abajo detallado, por los daños causados en los sujetos del Ensayo Clínico, de acuerdo con el art. 61 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el cual prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de Seguro y con el art. 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, (**B. O. E de 7 de Febrero de 2004**), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y de acuerdo con las limitaciones expresamente pactadas en Póliza con el Tomador del Seguro. No obstante, la Póliza cumple con los requerimientos legales establecidos en la legislación española al día de su emisión.

Además de la Responsabilidad Civil Legal del promotor del ensayo clínico, queda amparada la Responsabilidad Civil Legal del Investigador y sus colaboradores y del Titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.

Título del ensayo: **Ensayo Clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida.**
Código de protocolo: **BIPROST**
Duración prevista ensayo: **16.07.2012 – 31.12.2013**

Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración del ensayo o de los 36 meses siguientes a la finalización del mismo.

Límite máximo asegurado por año	€ 2.500.000-
Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual):	€ 250.000-
Sublímite por daños materiales:	€ 15.000.-

De acuerdo con lo establecido en el artículo 15 de la Ley de Contrato de Seguro 50/1980, la presente póliza no tendrá validez en el caso de que la prima no se encuentre al corriente de pago en la fecha de inicio del ensayo asegurado

En caso de no ser aprobado el ensayo por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 20 de Junio de 2012.

HDI HANNOVER INTERNACIONAL ESPAÑA
SEGuros y REaseguros, S.A.

Póliza Núm: 130/001/008268

1.- Nombre y Domicilio del Tomador

FUND. FORMACION E INV. SANIT. DE MURCIA
AVENIDA INTENDENTE JORGE PALACIOS Nº 1 Piso 7

30003 MURCIA

N.I.F./C.I.F.: G73338857

Mediador:

Tipo de Póliza:

No renovable

Fecha de Efecto:

16/07/2012 a las 12 Horas

Fecha de Vencimiento:

31/12/2013

Lugar de cobro del recibo:

Domicilio del Asegurador

2.- Descripción del riesgo y situación

Véase Condiciones Especiales.

3.- Alcance de la Cobertura

Véase Condiciones Especiales.

4.- Condiciones Económicas

	Período del recibo 16/07/2012 al 31/12/2013
Prima Neta:	12.000,00 €
Impuestos:	738,00 €
Consortio:	0,00 €
Total Recibo:	12.738,00 €

El Tomador del Seguro o el Asegurado declara conocer y presta su conformidad a las Condiciones Generales y Especiales que integran el presente contrato, aceptando expresamente todas aquellas condiciones limitativas de sus derechos y de la cobertura.

En Madrid, a 21 de junio de 2012.

FEI Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Leído y conforme
El Tomador del Seguro

Por HDI HANNOVER INTERNATIONAL (ESPAÑA)
SEGUROS Y REASEGUROS, S.A.

Página Nº 1 de 5 de la Póliza Nº: 130/001/008268

Copia Devolver

HDI HANNOVER INTERNATIONAL (ESPAÑA)
SEGUROS Y REASEGUROS, S.A.
Luchana 23
28010 Madrid

Tel. 91 444 20 00
Fax 91 444 20 19
E-mail: hie@hdi.es

Banco Popular Español
Cta. Cte. 0216 1083 01 060 00412 06
IBAN ES 45 0075 1083 71 060 00412 06
SWIFT CODE: POPUESMM

1.- COBERTURA

La presente póliza cubre la Responsabilidad Civil Legal del Tomador del Seguro y/o Asegurados que se derive de la realización del ensayo clínico iniciado durante el período de vigencia de la póliza. Serán objeto de resarcimiento, según se establece en el apartado 5 del artículo 8º del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, los daños personales derivados del menoscabo en la salud o estado físico del sujeto sometido al ensayo clínico, así como los perjuicios económicos que se deriven directamente de dicho menoscabo.

Título de ensayo:

ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DE LA EFICACIA DE FOSFOMICINA VS CIPROFLOXACINO COMO PROFILAXIS ANTIBIOTICA PREVIA A BIOPSIA TRANSRECTAL DE PROSTATA ECODIRIGIDA.

Nº Protocolo:

BIPROST

ASIMISMO, ADEMÁS DE LOS DAÑOS INDICADOS ANTERIORMENTE, QUEDAN CUBIERTAS LAS RECLAMACIONES DERIVADAS DE LOS SIGUIENTES DAÑOS Y COBERTURAS:

1.1 DAÑOS MATERIALES

Está asegurada la Responsabilidad Civil por daños materiales que sufran los bienes propiedad de los sujetos sometidos al Ensayo Clínico objeto del presente seguro.

En caso de siniestro se indemnizará el valor venal del objeto dañado, entendiéndose como tal, el valor del objeto dañado en el momento anterior al siniestro descontando la depreciación por uso y atendiendo al estado de conservación y mantenimiento.

No se consideran cubiertos el dinero en metálico, valores, tarjetas de crédito, libretas de ahorro y otros documentos de valor, relojes, joyas u objetos de bisutería.

1.2 PROTECCIÓN DE DATOS

La presente póliza ampara las sanciones impuestas al Asegurado por la Agencia Española de Protección de Datos como consecuencia de una infracción calificada como LEVE, conforme al régimen sancionador establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, y al reglamento que la desarrolla.

1.3 INHABILITACIÓN PROFESIONAL

Se garantiza el pago de una indemnización mensual en el supuesto de que el Asegurado sea condenado por una sentencia judicial firme dictada por los tribunales españoles, a la pena de inhabilitación para el ejercicio de la profesión, de acuerdo con lo establecido en el Código Penal y siempre que se cumplan los siguientes requisitos:

- **Que el procedimiento judicial se siga con motivo del ejercicio profesional del profesional sanitario.**

- Que la condena al Asegurado sea consecuencia de una imprudencia profesional.

La suma asegurada para la presente cobertura queda establecida hasta un máximo de **3.000 €** al mes durante un máximo de **12 meses**. Esta renta no podrá sobrepasar en ningún caso los ingresos medios netos mensuales obtenidos o el Asegurado en el ejercicio de su actividad profesional durante los últimos doce meses inmediatamente anteriores a la condena.

En el caso de que una reclamación amparada por esta póliza se derive de una responsabilidad exclusiva, personal y directa imputable a un empleado del asegurado y dicha reclamación estuviera amparada por la póliza individual de responsabilidad civil profesional que dicho empleado tiene contratada a través del Colegio Profesional al que pertenece, la presente póliza otorgará cobertura en exceso y con franquicia igual al límite de cobertura de la mencionada póliza individual.

1.4 LIBERACIÓN DE GASTOS

La garantía de Responsabilidad Civil cubierta por este seguro se entenderá liberada de cualquier deducción por gastos judiciales o extrajudiciales que, como consecuencia de la tramitación del expediente del siniestro, se hayan producido al Asegurado, es decir, cuando aquellos gastos sumados a la indemnización satisfecha excedan de la citada garantía.

El ámbito geográfico de esta cobertura específica será sólo el territorio nacional español.

Para el resto de gastos judiciales o extrajudiciales que se irroguen en siniestros ocurridos fuera del territorio nacional el Asegurado sólo está obligado a soportar los gastos incurridos en la gestión del siniestro proporcionalmente entre el importe total de la reclamación y la suma asegurada o sublímite y ello incluso cuando se trate de varias reclamaciones o litigios derivados de un solo siniestro.

2.- PERSONAS ASEGURADAS

A los efectos del presente seguro y según se establece en el párrafo 2. del artículo 8º del Real Decreto 223 /2004 de 6 de febrero queda amparada la Responsabilidad Civil de las siguientes intervinientes en el ensayo clínico:

- El Tomador de Seguro en su calidad de promotor y/o financiador del ensayo.
- El investigador principal y de sus colaboradores.
- El Hospital o Centro donde se realice el ensayo así como la del titular del mismo.
- La Fundación del Hospital o Centro donde se realice el ensayo.
- Los Administradores y Directivos del Hospital o Centro donde se realice el ensayo.

3.- DELIMITACIÓN TEMPORAL DE LA COBERTURA

En modificación y aclaración de lo establecido en la Cláusula Tercera de las Condiciones Generales de la presente póliza,

se entiende que el siniestro ocurre en el momento en que el sujeto objeto del ensayo clínico consulta a un médico sobre los síntomas de su enfermedad, cuyo origen pueda atribuirse a la realización del ensayo.

El período máximo de cobertura para los ensayos clínicos será de hasta 36 meses después de terminado el ensayo. A los efectos de la cobertura del presente contrato, la ocurrencia del siniestro, en el sentido que se indica en el anterior párrafo primero, deberá producirse dentro del período de duración del ensayo o de los 36 meses siguientes a la finalización del mismo. Transcurrido el citado período de 36 meses cesarán los efectos de la cobertura del seguro para los ensayos clínicos.

4.- ÁMBITO TERRITORIAL

De acuerdo con lo establecido en la Cláusula Sexta de las Condiciones Generales, la cobertura se limita únicamente a **los daños sobrevenidos que tengan su origen en el ensayo clínico asegurado realizado en España y cuya reclamación se interponga también en España.**

5.- SUMAS ASEGURADAS

- A) El límite **máximo** de la suma asegurada que ampara todas las prestaciones a que se venga obligado a satisfacer el Asegurador por todas las reclamaciones que se deriven de la realización del ensayo asegurado ascenderá a **2.500.000,00€** por año de seguro.
- B) De conformidad con lo expresado en el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, se establece un sublímite en la suma asegurada **por cada sujeto sometido a ensayo de 250.000,00 €.**
- C) Por acuerdo entre las partes o declaración judicial, la suma anterior de 250.000,00 € podrá ser indemnizada en forma de renta anual con los límites establecidos en el Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero.
- D) En el supuesto de que todas las prestaciones a que venga obligado a satisfacer el Asegurador, excedieran del límite máximo asegurado de 2.500.000,00 € por año, el sublímite de indemnización por persona sometida al ensayo (250.000,00 €) quedará reducido en proporción a ese exceso.
- E) El sublímite máximo a indemnizar por los daños materiales que sufran los bienes propiedad de sujetos sometidos a ensayo ascenderá a **15.000,00 €.**

6.- PRIMA

La prima neta, en depósito y mínima aplicable al ensayo cubierto por la presente póliza asciende a 12.000,00 €. Al finalizar el mismo, el Asegurado se compromete a facilitar al Asegurador el número exacto de personas sometidas al ensayo en función de las cuales se ajustará la prima de 25,50 € por persona.

Si la prima definitiva resultase superior el Asegurado pagará al Asegurador la diferencia; si fuese inferior, la prima en depósito y mínima que el Asegurado deberá haber abonado al comienzo de este seguro quedará como definitiva para el periodo de seguro.

7.- OBLIGACIONES DEL TOMADOR DE SEGURO Y ASEGURADOS

- A) El Tomador del Seguro y/o Asegurados deberán comunicar al Asegurador cualquier modificación relevante que se produzca en el protocolo del ensayo asegurado según se establece en el artículo 25 del Real Decreto 223/2004 de 6 febrero.
- B) El Tomador del Seguro y/o Asegurados notificarán al Asegurador la suspensión del ensayo clínico en caso de que ésta sea acordada por la autoridad competente, así como su reanudación tan pronto tengan conocimiento de la misma. La forma de cumplimiento de esta obligación consistirá en el envío inmediato al Asegurador de copia de la resolución administrativa de suspensión o la de su levantamiento si procede.
- C) El investigador principal del ensayo o, en su defecto, el promotor del mismo, notificarán al Asegurador cualquier acontecimiento adverso grave o reacción adversa grave o reacción adversa inesperada según se establece en el apartado q) y r) del artículo 2 del Real Decreto 223/2004 de 6 de Febrero.

8.- EXCLUSIONES

La presente cobertura no se aplica a la Responsabilidad Civil Legal del Tomador de Seguro y/o Asegurado que dimane de:

- a) Los daños o menoscabos en la salud del sujeto sometido al ensayo cuando estos sean:
 - 1) Inherentes a la patología objeto de estudio,
 - 2) o se incluya dentro de las reacciones adversas propias de la medicación prescrita para dicha patología,
 - 3) se derive de la evolución propia de su enfermedad como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.
- b) Reclamaciones procedentes del sujeto del ensayo basadas en que el producto no alcance los fines curativos previstos.
- c) Daños congénitos o malformaciones ocasionadas en las mujeres embarazadas participantes de los ensayos.
- d) Daños genéticos y enfermedades genéticas o hereditarias, tales como las cromosopatías, metabolopatías, anomalías del óvulo, embrión o feto.
- e) Daños causados directa o indirectamente por el denominado VHI, así como las variaciones, modificaciones o mutaciones del mismo, en relación con la adquisición o transmisión del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (S.I.D.A.) o cualquier enfermedad similar, denominada de diferente forma, o bien por error diagnóstico de las citadas dolencias.

SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL POR DAÑOS CAUSADOS A TERCEROS

CONDICIONES GENERALES

CAPITULO PRELIMINAR

RÉGIMEN JURÍDICO Y DEFINICIONES

CLÁUSULA PRIMERA. Régimen Jurídico.

1. El presente Contrato de Seguro se rige por la Ley 50/1980, de 8 de octubre, de Contrato de Seguro* (LCS en lo sucesivo) en lo que tenga de imperativo y en lo no pactado por las partes en lo que tenga de dispositivo, y por lo convenido por éstas en las Condiciones Generales y Especiales del mismo. Lo previsto en estas últimas es de preferente aplicación respecto de lo establecido en las primeras, en todo aquello en que se contradigan.

2. La solicitud y el cuestionario cumplimentados por el Asegurado, así como, en su caso, la proposición del Asegurador, constituyen, en unión de esta póliza, un todo unitario, fundamento del seguro, cuya cobertura cubre exclusivamente, y dentro de los límites pactados, los riesgos en aquélla especificados.

Si el contenido de la póliza difiere de la proposición de seguro o de las cláusulas acordadas, el Tomador, en el plazo de un mes a contar desde la entrega de la póliza, podrá dirigirse al Asegurador al objeto de que subsane la divergencia existente. Transcurrido dicho plazo sin efectuar la reclamación, se estará a lo dispuesto en la póliza.

CLÁUSULA SEGUNDA. Definiciones.

A efectos del presente contrato se entenderá por:

- | | |
|--|---|
| <p>1. ASEGURADOR. Persona jurídica que asume la cobertura del riesgo pactado.</p> <p>2. TOMADOR DEL SEGURO. La persona física o jurídica que, juntamente con el Asegurador, suscribe este contrato y al que corresponden las obligaciones que del mismo deriven, salvo las que, por su naturaleza, deban ser cumplidas por el Asegurado.</p> <p>3. ASEGURADO. Persona física o jurídica, titular del interés Asegurado y cuya responsabilidad civil se halla cubierta por el seguro.</p> <p>4. TERCEROS. Cualquier persona física o jurídica distinta de:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) El Tomador del Seguro y el Asegurado. b) Los cónyuges, ascendientes y descendientes del Tomador del Seguro y del Asegurado. c) Los familiares del Tomador del Seguro y del Asegurado que convivan con ellos. d) Los socios, directivos, asalariados y personas que, de hecho o de derecho, dependan del Tomador del Seguro o del Asegurado, mientras actúen en el ámbito de dicha dependencia. | <p>5. PERJUDICADOS. Los terceros que sufran daños en su cuerpo o en sus bienes y, en general, quienes resulten legitimados para reclamar una indemnización como consecuencia del siniestro.</p> <p>6. PÓLIZA. El documento que contiene las condiciones reguladoras del seguro. Forman parte integrante de la póliza: Las Condiciones Generales, las Particulares que individualizan el riesgo, las Especiales y los Suplementos o Apéndices que se emitan a la misma para complementarla o modificarla.</p> <p>7. PRIMA. El precio del seguro. El recibo contendrá además los recargos e impuestos que sean de legal aplicación.</p> <p>8. SUMA ASEGURADA. El límite cuantitativo de la obligación del Asegurador por siniestro.</p> <p>9. SINIESTRO. Todo hecho cubierto por la póliza como consecuencia del cual se deriven daños a terceros de los que pueda resultar civilmente responsable el Asegurado.</p> <p>Se considerará que constituye un sólo y único siniestro el hecho o serie de hechos dañosos debidos a una misma causa originaria, con independencia del número de reclamantes o de reclamaciones formuladas.</p> <p>10. DAÑO PERSONAL. Muerte o lesiones corporales sufridas por personas físicas.</p> |
|--|---|

11. **DAÑO MATERIAL.** Pérdida o deterioro de cosas o de animales.
12. **PERJUICIO.** La pérdida económica que sea consecuencia directa de daños personales o materiales cubiertos.

CAPITULO PRIMERO

OBJETO Y EXTENSIÓN DEL SEGURO

CLÁUSULA TERCERA. Objeto del seguro.

Por el presente contrato, y dentro de los límites, términos y condiciones en él estipulados, el Asegurador se obliga a cubrir el riesgo del nacimiento a cargo del Asegurado de una obligación de indemnizar los daños y perjuicios causados a terceros de forma involuntaria, derivados de un hecho previsto en el contrato, de cuyas consecuencias sea aquél civilmente responsable conforme a derecho.

CLÁUSULA CUARTA. Prestaciones a cargo del Asegurador.

1. Dentro de los límites fijados en las Condiciones Generales y Especiales de la póliza serán de cuenta del Asegurador:
 - a) El pago al perjudicado o a sus derechohabientes de las indemnizaciones a que pudiera dar lugar la responsabilidad civil del Asegurado.
 - b) El pago, en su caso, de las costas y gastos judiciales o extrajudiciales inherentes al siniestro. En el supuesto de que, de acuerdo con lo previsto en la póliza, la indemnización que corresponda satisfacer al Asegurado sea inferior a la que resulte del verdadero alcance de la responsabilidad del Asegurado, tales costas y gastos se abonarán por uno y otro en la proporción que resulte entre una y otra cantidad.
 - c) La constitución de las fianzas judiciales exigidas al Asegurado para garantizar su responsabilidad civil.
2. En ningún caso serán por cuenta del Asegurador las multas o sanciones de cualquier naturaleza que se impongan al Asegurado por las autoridades administrativas o judiciales, ni de las consecuencias que se deriven de su impago.
3. Serán por cuenta del Asegurado las cantidades o porcentajes sobre las indemnizaciones que, en concepto de franquicia, hayan sido pactadas en las Condiciones Especiales del presente contrato.

CLÁUSULA QUINTA. Riesgos excluidos.

Queda excluida de la cobertura del presente seguro la responsabilidad civil derivada de:

- a) Los daños sufridos por los bienes que, por cualquier circunstancia (depósito, uso, manipulación, transporte, etc.) se hallen en poder y posesión del Asegurado o de personas de quienes haya de responder.
- b) Los daños causados a bienes sobre los que está trabajando el Asegurado o persona de quien éste sea responsable.
- c) Los daños que tengan su origen en la infracción o el incumplimiento por el Asegurado, sus representantes o empleados, de las normas que regulan la actividad o actividades objeto de la cobertura del seguro.
- d) Los daños provenientes de hechos ocurridos con motivo de guerra, civil o internacional, motín o tumulto popular, terrorismo, de terremotos e inundaciones y de otros eventos catastróficos o extraordinarios.
- e) Los daños causados por la contaminación del suelo, las aguas o la atmósfera.
- f) Los daños causados:
 - Por productos, materias y animales, ocurridos después de que su propiedad o control haya pasado a terceras personas.
 - Por los trabajos realizados o servicios prestados por el Asegurado, una vez terminados, entregados o prestados.
- g) Los daños materiales causados por incendio, explosión o agua.
- h) Los daños derivados de la energía nuclear, o de radiación o contaminación radioactiva.
- i) Los daños que deban ser objeto de cobertura por un seguro obligatorio.
- j) Del uso y circulación de vehículos de motor y de los elementos remolcados o incorporados a los mismos.
- k) Los daños causados por naves o aeronaves o cualquier otro artefacto destinados a la navegación acuática y aérea.

CLÁUSULA SEXTA. Ámbito territorial de la cobertura.

La cobertura prestada por el Asegurador en virtud del presente contrato se extiende y limita a los siniestros

ocurridos en territorio español, siempre, además, que la responsabilidad del Asegurado sea reclamada, reconocida o declarada ante o por órganos jurisdiccionales españoles.

CLÁUSULA SÉPTIMA. Concurrencia de seguros.

En el caso de que cualquiera de las personas cuya responsabilidad civil queda cubierta por el presente contrato disfrute ya de idéntica cobertura con otro u otros Aseguradores por el mismo período de tiempo, o la contrate durante la vigencia del presente seguro, el Tomador o el Asegurado quedan obligados a poner en conocimiento del Asegurador tal circunstancia.

En cuanto al régimen jurídico aplicable en tales casos, las partes se remiten a lo dispuesto en el art. 32 LCS.

CAPITULO SEGUNDO

DECLARACIÓN, AGRAVACIÓN Y DISMINUCIÓN DEL RIESGO

CLÁUSULA OCTAVA. Declaración del riesgo.

Recae sobre el Tomador del Seguro, antes de la conclusión del contrato, y en los términos señalados por el art. 10 de la LCS, el deber de declarar con exactitud todas las circunstancias relativas al riesgo que quiere asegurar. **El incumplimiento de dicho deber o la inexactitud, reserva o reticencia en su cumplimiento, dará lugar a las consecuencias que se señalan en el propio precepto.**

Quedará el Tomador exonerado de tal deber si el Asegurador no le somete cuestionario o cuando, aún sometiéndoselo, se trate de circunstancias que pueden influir en la valoración del riesgo y que no estén comprendidas en él.

CLÁUSULA NOVENA. Aggravación del riesgo.

1. El Tomador del Seguro o el Asegurado deberán, durante el curso del contrato, comunicar al Asegurador, tan pronto como les sea posible, todas las circunstancias que agraven el riesgo.

Dentro del plazo de dos meses a partir del día en que le haya sido comunicada la agravación, el Asegurador podrá proponer una modificación del contrato, que el Asegurado podrá aceptar o rechazar en el plazo de quince días. **En caso de rechazo o silencio por el Tomador, el Asegurador podrá, una vez transcurrido dicho plazo, rescindir el contrato, previa advertencia al Tomador, dándole un nuevo plazo de quince días para que conteste, transcurridos los cuales y dentro de los ocho siguientes, comunicará al Tomador la rescisión definitiva.**

2. Podrá igualmente el Asegurador rescindir el contrato comunicándolo por escrito al Asegurado dentro de un mes a partir del día en que tuvo conocimiento de la agravación del riesgo. **En el caso de que el Tomador del Seguro o el Asegurado no haya notificado esa agravación y sobreviniere un siniestro, el Asegurador queda liberado de su obligación si el Tomador o el Asegurado ha actuado con mala fe.** En otro caso, la prestación del Asegurador se reducirá en la proporción que resulte entre la prima convenida y la que se hubiere aplicado de haberse conocido la verdadera entidad del riesgo.
3. **En los casos de rescisión del contrato por agravación del riesgo, cuando ésta agravación sea imputable al Asegurado, el Asegurador hará suya la prima del período en curso.** Si dicha agravación se produce por causas ajenas a la voluntad del Asegurado, tendrá éste derecho a ser reembolsado de la parte de la prima satisfecha correspondiente al período que falte por transcurrir de la anualidad en curso.

CLÁUSULA DÉCIMA. Disminución del riesgo.

En el caso de que, durante el curso del contrato disminuyera el riesgo cubierto por el seguro, tendrá derecho el Asegurado, previa notificación al Asegurador, a que al finalizar el período en curso cubierto por la prima, se reduzca, para los períodos sucesivos, el importe de la prima en la proporción correspondiente. Si así no lo hiciera, el Asegurador tendrá derecho el Asegurado a resolver el contrato y a la devolución de la diferencia entre la prima satisfecha y la que le hubiera correspondido pagar, desde el momento de la puesta en conocimiento del Asegurador de la disminución del riesgo.

CAPITULO TERCERO

LA PRIMA.

CLÁUSULA DECIMOPRIMERA. Pago de la prima.

1. El Tomador del Seguro queda obligado al pago de la primera o única prima en el momento de la suscripción del contrato.
2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el apartado 2 de la cláusula 17, las primas sucesivas deberán hacerse efectivas a su vencimiento.

CLÁUSULA DECIMOSEGUNDA. Determinación de la prima.

En la póliza se indicará el importe de las primas devengadas por el seguro, o, en su caso, se expresará el procedimiento para su cálculo. En este último supuesto se fijará una prima provisional que tendrá el carácter de mínima, y que deberá ser satisfecha al comienzo de cada período de seguro.

El procedimiento para el cálculo y liquidación de primas regularizables se establecerá en las Condiciones Especiales.

CLÁUSULA DECIMOTERCERA. Lugar del pago de la prima.

A no ser que otra cosa se pacte en las Condiciones Especiales, el pago de la prima habrá de hacerse en el domicilio del Tomador del Seguro.

CLÁUSULA DECIMOCUARTA. Domiciliación de recibos.

Si se determina en las Condiciones Particulares la domiciliación bancaria de los recibos de prima, se aplicarán las siguientes normas:

- a) El obligado al pago de la prima entregará al Asegurador carta dirigida al establecimiento bancario o Caja de Ahorros, dando la orden oportuna al efecto.
- b) La prima se entenderá satisfecha a su vencimiento, salvo que, intentando el cobro dentro del plazo de gracia de un mes previsto en la Ley de Contrato de Seguro no existiesen fondos suficientes en la cuenta del obligado a pagarle. En este caso, el Asegurador notificará al Asegurado que tiene el recibo a su disposición en el domicilio del Asegurador y el Asegurado vendrá obligado a satisfacer la prima en dicho domicilio.
- c) Si el Asegurador dejase transcurrir el plazo de gracia sin presentar el recibo al cobro, y al hacerlo no existiesen fondos suficientes en la cuenta, aquél deberá notificar el hecho al obligado a pagar la prima, por carta certificada o un medio indubitado, concediéndole un nuevo plazo de un mes para que comunique al Asegurador la forma en que satisfará su importe. Este plazo se computará desde la recepción de la expresada carta o notificación en el último domicilio comunicado al Asegurador.

CLÁUSULA DECIMOQUINTA. Impago de las primas.

Si por culpa del tomador la primera prima no ha sido pagada o la prima única no lo ha sido a su vencimiento, el Asegurador tiene derecho a resolver el contrato o a exigir el pago de la prima debida por vía ejecutiva con base en la póliza.

En lo relativo a las demás consecuencias y efectos que se derivan del impago de las primas, se estará a lo dispuesto en el art. 15 de la LCS y a lo pactado en la cláusula 17.

CAPITULO CUARTO

DURACIÓN DEL CONTRATO

CLÁUSULA DECIMOSEXTA. Comienzo y extinción del contrato.

La cobertura del presente contrato de seguro comenzará y finalizará en la fecha y hora expresada en las Condiciones Particulares de la póliza.

También se extinguirá cuando, aun vigente el contrato, desaparezca el riesgo o el interés Asegurado. En este caso, el Asegurador hará suya la parte de prima no consumida.

CLÁUSULA DECIMOSÉPTIMA. Falta y suspensión de cobertura por impago de la prima.

1. No obstante lo estipulado en la cláusula anterior, y con independencia de la fecha en que las partes hayan suscrito el presente contrato, **la cobertura del Asegurador no comenzará hasta tanto no haya sido satisfecha la primera o única prima del seguro.** La misma regla será de aplicación a las modificaciones o adiciones que eventualmente puedan contratarse, respecto del objeto de las mismas. Se exceptúan los casos en que el impago no sea imputable al Tomador del Seguro.
2. **Cuando el impago lo sea de primas sucesivas, se estará a lo dispuesto en el párrafo segundo del art. 15 de la Ley de Contrato de Seguro respecto de la suspensión de la cobertura y extinción del contrato.**
3. Si el contrato no hubiere sido resuelto o extinguido a consecuencia del impago de la prima, la cobertura contratada tomará efecto a partir de las veinticuatro horas del día en que aquélla haya sido satisfecha.

CLÁUSULA DECIMOCTAVA. Prórroga del contrato.

No obstante lo previsto en la cláusula 16, y a no ser que cualquiera de las partes, con anterioridad a los dos meses inmediatamente anteriores al vencimiento del contrato o de cualquiera de sus prórrogas, notifique a la otra por escrito su oposición, el seguro se entenderá prorrogado por un tiempo igual al del último período de cobertura.

CLÁUSULA DECIMONOVENA. Transmisión del riesgo Asegurado.

El presente contrato vencerá de modo automático en el momento mismo en que se produzca la transmisión o cesión por cualquier otro título del riesgo Asegurado. Se exceptúa el caso en que el Asegurador y el adquirente o cesionario acuerden, por escrito, la continuación del seguro.

Lo dispuesto en el párrafo anterior se aplicará también en los casos de muerte, disolución, suspensión de pagos, quita y espera, quiebra o concurso del Tomador del Seguro o del Asegurado.

El incumplimiento de cualquiera de estos deberes facultará al Asegurador para reducir la prestación en la proporción correspondiente al agravamiento de las consecuencias económicas que se deriven del mismo, recayendo sobre el Tomador del Seguro o el Asegurado la parte del siniestro imputable a ese incumplimiento.

CAPITULO QUINTO

OBLIGACIONES DEL TOMADOR DEL SEGURO O DEL ASEGURADO EN CASO DE SINIESTRO

CLÁUSULA VIGÉSIMA. Obligación de comunicar el siniestro.

El Tomador del Seguro o el Asegurado están obligados a notificar al Asegurador la ocurrencia del siniestro dentro de un plazo máximo de siete días de haberlo conocido. **El incumplimiento de este deber facultará al Asegurador para reclamar los daños y perjuicios sufridos, salvo si se prueba que tuvo conocimiento del siniestro por otro medio.**

CLÁUSULA VIGESIMOPRIMERA. Obligación de informar acerca de las circunstancias y consecuencias del siniestro.

El Tomador del Seguro o el Asegurado están obligados a poner en conocimiento del Asegurador todas las circunstancias relativas al siniestro, así como las consecuencias conocidas del mismo.

El incumplimiento de este deber por dolo o culpa grave conllevará la liberación del Asegurador. Si no concurren tales circunstancias, el Asegurador tan sólo podrá reclamar del Tomador los daños y perjuicios sufridos.

CLÁUSULA VIGESIMOSEGUNDA. Deber de aminorar las consecuencias del siniestro.

El Asegurado y el Tomador del Seguro están obligados:

- a) A emplear todos los medios a su alcance para aminorar las consecuencias del siniestro.
- b) A adoptar todas las medidas dirigidas a facilitar su defensa frente a las reclamaciones de los terceros perjudicados.
- c) A comunicar al Asegurador a la mayor brevedad posible cualquier notificación o requerimiento judicial o extrajudicial que se le dirijan y que estén relacionados con el siniestro.

CAPITULO SEXTO

NEGOCIACIONES TRANSACCIONALES Y DEFENSA JURÍDICA

CLÁUSULA VIGESIMOTERCERA. Negociaciones transaccionales.

1. Corresponde al Asegurador llevar la dirección de todas las gestiones relacionadas con el siniestro, por lo que queda plenamente autorizado por el Tomador del Seguro y el Asegurado para, en su nombre, entablar con los eventuales perjudicados o sus derechohabientes las negociaciones que estime pertinentes dirigidas a la solución amistosa de la controversia, obligándose aquéllos a prestar al Asegurador la colaboración que a tal objeto le solicite.

Si por falta de esta colaboración se agravaren las consecuencias del siniestro o quedaren disminuidas las posibilidades de defensa del mismo, **el Asegurador podrá reclamar del Asegurado los daños y perjuicios que con tal motivo se le irroguen.**

2. De acuerdo con lo estipulado en el primer párrafo, **se prohíbe expresamente al Tomador del Seguro y a toda otra persona cuya responsabilidad se halle cubierta por el presente contrato, que por sí o por persona alguna en su nombre, admita, negocie, satisfaga o rechace reclamación alguna sin la autorización expresa del Asegurador.**

La transgresión de esta prohibición facultará al Asegurador para reducir su prestación en la proporción correspondiente al agravamiento de las consecuencias económicas que se deriven del siniestro, recayendo sobre el Tomador del Seguro o el Asegurado la parte del mismo que sea imputable a ese incumplimiento.

En el caso de que esa transgresión se produjera con la manifiesta intención de perjudicar o engañar al Asegurador, o por medio de una conducta dolosa en connivencia con los reclamantes o perjudicados, **el Asegurador quedará liberado de toda obligación a que le contraiga el presente contrato, quedando facultado para su automática resolución, con la facultad de retener la totalidad de la prima del periodo en curso.**

CLÁUSULA VIGESIMOCUARTA. Dirección jurídica frente a reclamaciones de terceros.

1. Salvo pacto en contrario, el Asegurador asumirá la dirección jurídica en todos aquellos procedimientos civiles que se sigan contra el Asegurado y que tengan por objeto una reclamación de daños y perjuicios derivados de hechos cubiertos por esta póliza. Serán de cuenta del Asegurador los gastos que se ocasionen con tal motivo.
2. A tales efectos, el Asegurador está facultado:
 - a) Para la designación del los letrados y procuradores que ostenten la defensa y representación del Asegurado en dichos procedimientos, obligándose éste a prestar la colaboración necesaria en orden a la dirección jurídica asumida por aquél.
 - b) Para la presentación, si procede, de recursos contra las resoluciones judiciales. Si el Asegurador estima improcedente la interposición de recurso contra una sentencia, lo comunicará al Asegurado, que quedará en libertad para hacerlo. En tal supuesto, los gastos originados por este recurso serán de cuenta del Asegurado, si no prospera, y del Asegurador en caso contrario.
3. La defensa jurídica del Asegurado en las causas criminales será facultad potestativa del Asegurador.
4. Queda exceptuado de lo estipulado en los apartados anteriores el supuesto en que quien reclame esté también Asegurado con el mismo Asegurador o cuando medie algún otro posible conflicto de intereses entre Asegurador y Asegurado en el procedimiento. En tales casos será de aplicación lo dispuesto en el párrafo 2º del art. 74 LCS.

CAPITULO SÉPTIMO

SUBROGACIÓN Y REPETICIÓN

CLÁUSULA VIGESIMOQUINTA. Derecho de subrogación.

1. Una vez satisfecha la indemnización y hasta el límite de la cantidad desembolsada, podrá el Asegurador, sin perjuicio de su propio derecho, ejercitar los derechos y acciones que, contra terceros corresponsables y por razón del siniestro, correspondan al Asegurado.
2. El Asegurador no podrá ejercitar en perjuicio del Asegurado los derechos en que se haya subrogado. No obstante, éste último será responsable de los perjuicios que, con sus actos u omisiones, pueda causar al derecho de subrogación de aquél.

En lo relativo al derecho de subrogación del Asegurador contra las personas señaladas en el párrafo 3º del artículo 43 de la LCS, se estará a los dispuesto en este precepto.

3. En caso de concurrencia de Asegurador y Asegurado frente a terceros responsables, el recobro obtenido se repartirá entre ambos en proporción a su respectivo interés.

CLÁUSULA VIGESIMOSEXTA. Derecho de repetición.

En el caso de que por decisión judicial se viera compelido el Asegurador a indemnizar daños a terceros, no estando obligado a ello por haber sido causados dolosamente por el Asegurado, podrá repetir contra éste las cantidades satisfechas.

CAPITULO OCTAVO

COMUNICACIONES ENTRE EL ASEGURADOR Y EL TOMADOR Y/O ASEGURADO

CLÁUSULA VIGESIMOSÉPTIMA.

Las comunicaciones dirigidas al Asegurador por el Tomador del Seguro o por el Asegurado se realizarán en el domicilio social del Asegurador, señalado en la póliza, en sus oficinas delegadas o, en su caso, a través de agente, si es afecto representante.

Las comunicaciones del Asegurador al Tomador del Seguro y, en su caso, al Asegurado, se realizarán al domicilio de éstos, recogidos en la póliza, salvo que los mismos hayan notificado fehacientemente al Asegurador el cambio de su domicilio.

Las comunicaciones que efectúe el Tomador del Seguro al agente de seguros que medie o haya mediado en el contrato surtirán los mismos efectos que si se hubiesen realizado directamente a la entidad aseguradora.

Asimismo, el pago de los recibos de prima por el Tomador del Seguro al referido agente de seguros se entenderá realizado a la entidad aseguradora, salvo que ello se haya excluido expresamente y destacado de modo especial en la póliza de seguro. El pago del importe de la prima efectuado por el Tomador del Seguro al corredor no se entenderá realizado a la entidad aseguradora, salvo que, a cambio, el corredor entregue al Tomador del Seguro el recibo de prima de la entidad aseguradora.

Nueva Legislación Aplicable al Contrato

En vigor a partir del 6 de noviembre de 2004

Póliza adaptada al Real Decreto Legislativo 6/2004, de 29 de octubre, por el que se aprueba el Texto Refundido de la Ley de Ordenación y Supervisión de los Seguros Privados, que deroga, a excepción de determinadas disposiciones, la Ley 30/1995, de 8 de noviembre, de Ordenación y Supervisión de los Seguros Privados.

Las quejas y reclamaciones podrán ser presentadas ante el "Departamento de Atención al Cliente", en cualquier oficina abierta al público de la Entidad.

Dirección postal: HDI HANNOVER INTERNATIONAL (ESPAÑA) SEGUROS Y REASEGUROS, S.A., calle Luchana, 23 – Madrid 28010.

Dirección electrónica: atencionalcliente@hdi.es

Servicio de Atención al Cliente

En vigor a partir del 24 de julio de 2004

HDI HANNOVER INTERNATIONAL (ESPAÑA) SEGUROS Y REASEGUROS, S.A., Sociedad Unipersonal, entidad aseguradora española sometida a la supervisión de la Dirección General de Seguros y Fondos de Pensiones, se ha adaptado a la Orden ECO/734/2004, de 11 de marzo, de los Departamentos y servicios de atención al cliente y el defensor del cliente de las entidades financieras, poniendo a disposición del asegurado un "Departamento de Atención al Cliente" cuyo objeto es la atención y resolución de todas aquellas quejas y reclamaciones relativas al contrato y a su ejecución, presentadas conforme se estipula en la mencionada normativa y en el Reglamento para la Defensa del Cliente de la Entidad, que junto con un modelo impreso de reclamaciones o quejas se encuentran a disposición del asegurado.

La Entidad deberá atender y resolver las quejas y reclamaciones presentadas en el plazo de dos meses desde su presentación ante el "Departamento de Atención al Cliente".

En última instancia, el perjudicado podrá dirigirse al Comisionado para la Defensa del Asegurado y del Partícipe en Planes de Pensiones, regulado por el Real Decreto 303/2004, de 20 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento de los comisionados para la defensa del cliente de los servicios financieros. La presentación de quejas o reclamaciones dirigidas al Comisionado se podrá efectuar en soporte papel o por medios informáticos, electrónicos o telemáticos en la Dirección General de Seguros y Fondos de Pensiones – Comisionado para la Defensa del Asegurado y del Partícipe en Planes de Pensiones – Paseo de la Castellana, 44. Madrid 28046. Para ello deberá acreditarse, haber formulado previa reclamación ante el Departamento de Atención al Cliente de la Entidad, habiendo sido denegada la admisión de la misma o desestimada total o parcialmente, o bien, haber transcurrido dos meses desde la fecha de presentación de la queja o reclamación sin haber sido resuelta por el mencionado Departamento.

EL TOMADOR DEL SEGURO




 Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia



HDI HANNOVER INTERNATIONAL (ESPAÑA)
SEGUROS Y REASEGUROS, S.A.



CERTIFICADO

La Compañía **HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A.**, con domicilio en **Madrid, C/ Luchana 23,**

CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número **130/001/008268** cuyo Tomador del Seguro es **FUNDACIÓN PARA LA FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN SANITARIAS DE LA REGIÓN DE MURCIA**, con domicilio social en C/ Luis Fontes Pagán, 9 – 1º (30003) MURCIA.

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada del Ensayo Clínico abajo detallado, por los daños causados en los sujetos del Ensayo Clínico, de acuerdo con el art. 61 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el cual prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de Seguro y con el art. 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, (**B. O. E de 7 de Febrero de 2004**), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y de acuerdo con las limitaciones expresamente pactadas en Póliza con el Tomador del Seguro. No obstante, la Póliza cumple con los requerimientos legales establecidos en la legislación española al día de su emisión.

Además de la Responsabilidad Civil Legal del promotor del ensayo clínico, queda amparada la Responsabilidad Civil Legal del Investigador y sus colaboradores y del Titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.

Título del ensayo: Ensayo Clínico aleatorizado controlado de la eficacia de fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida.
Código de protocolo: BIPROST
Duración prevista ensayo: 16.07.2012 – 31.12.2014

Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración del ensayo o de los 36 meses siguientes a la finalización del mismo.

Límite máximo asegurado por año	€ 2.500.000.-
Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual):	€ 250.000.-
Sublímite por daños materiales:	€ 15.000.-

De acuerdo con lo establecido en el artículo 15 de la Ley de Contrato de Seguro 50/1980, la presente póliza no tendrá validez en el caso de que la prima no se encuentre al corriente de pago en la fecha de inicio del ensayo asegurado.

Se extiende este Certificado a efectos informativos no confiriendo al solicitante ningún derecho diferente al establecido en la póliza. Los derechos y obligaciones de las partes se encuentran regulados en los términos que se establece en la póliza y en los suplementos emitidos. Este Certificado no modifica, amplía ni extiende la cobertura acordada por las partes contratantes en la póliza mencionada.

En caso de no ser aprobado el ensayo por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 29 de Enero de 2014.

HDI HANNOVER INTERNATIONAL
Cía. de Seguros y Reaseguros, S.A.

ANEXO 7: ALEATORIZACIÓN DE LOS PACIENTES

H.C.U. VIRGEN DE LA ARRIXACA

BIPROST		Grupo	CENTRO				
1,00	1,00	1,00	1,00	64,00	50,00	2,00	1,00
2,00	2,00	2,00	1,00	65,00	51,00	2,00	1,00
3,00	3,00	1,00	1,00	66,00	52,00	1,00	1,00
4,00	4,00	1,00	1,00	69,00	53,00	1,00	1,00
5,00	5,00	2,00	1,00	70,00	54,00	1,00	1,00
6,00	6,00	2,00	1,00	75,00	55,00	1,00	1,00
7,00	7,00	2,00	1,00	76,00	56,00	2,00	1,00
8,00	8,00	2,00	1,00	77,00	57,00	1,00	1,00
9,00	9,00	1,00	1,00	79,00	58,00	2,00	1,00
10,00	10,00	1,00	1,00	80,00	59,00	1,00	1,00
12,00	11,00	2,00	1,00	83,00	60,00	1,00	1,00
13,00	12,00	2,00	1,00	84,00	61,00	1,00	1,00
15,00	13,00	2,00	1,00	85,00	62,00	2,00	1,00
16,00	14,00	1,00	1,00	87,00	63,00	2,00	1,00
17,00	15,00	1,00	1,00	88,00	64,00	2,00	1,00
18,00	16,00	2,00	1,00	93,00	65,00	1,00	1,00
19,00	17,00	2,00	1,00	94,00	66,00	1,00	1,00
20,00	18,00	1,00	1,00	96,00	67,00	2,00	1,00
21,00	19,00	2,00	1,00	97,00	68,00	1,00	1,00
22,00	20,00	1,00	1,00	98,00	69,00	1,00	1,00
23,00	21,00	2,00	1,00	100,00	70,00	1,00	1,00
24,00	22,00	1,00	1,00	101,00	71,00	2,00	1,00
25,00	23,00	1,00	1,00	103,00	72,00	2,00	1,00
26,00	24,00	2,00	1,00	104,00	73,00	1,00	1,00
29,00	25,00	2,00	1,00	105,00	74,00	1,00	1,00
30,00	26,00	1,00	1,00	106,00	75,00	1,00	1,00
31,00	27,00	2,00	1,00	107,00	76,00	1,00	1,00
33,00	28,00	2,00	1,00	108,00	77,00	2,00	1,00
34,00	29,00	2,00	1,00	110,00	78,00	2,00	1,00
36,00	30,00	1,00	1,00	111,00	79,00	2,00	1,00
39,00	31,00	2,00	1,00	112,00	80,00	2,00	1,00
40,00	32,00	1,00	1,00	114,00	81,00	2,00	1,00
41,00	33,00	1,00	1,00	115,00	82,00	2,00	1,00
42,00	34,00	2,00	1,00	117,00	83,00	2,00	1,00
44,00	35,00	2,00	1,00	118,00	84,00	2,00	1,00
46,00	36,00	2,00	1,00	119,00	85,00	1,00	1,00
47,00	37,00	1,00	1,00	120,00	86,00	1,00	1,00
48,00	38,00	1,00	1,00	121,00	87,00	2,00	1,00
49,00	39,00	2,00	1,00	123,00	88,00	1,00	1,00
51,00	40,00	1,00	1,00	128,00	89,00	2,00	1,00
52,00	41,00	2,00	1,00	130,00	90,00	1,00	1,00
53,00	42,00	1,00	1,00	131,00	91,00	2,00	1,00
54,00	43,00	1,00	1,00	132,00	92,00	2,00	1,00
56,00	44,00	1,00	1,00	133,00	93,00	2,00	1,00
58,00	45,00	2,00	1,00	134,00	94,00	1,00	1,00
59,00	46,00	1,00	1,00	135,00	95,00	1,00	1,00
60,00	47,00	1,00	1,00	136,00	96,00	2,00	1,00
61,00	48,00	2,00	1,00	137,00	97,00	2,00	1,00
63,00	49,00	1,00	1,00	138,00	98,00	1,00	1,00
				140,00	99,00	1,00	1,00

141,00	100,00	2,00	1,00	234,00	150,00	2,00	1,00
142,00	101,00	1,00	1,00	235,00	151,00	2,00	1,00
143,00	102,00	2,00	1,00	236,00	152,00	1,00	1,00
145,00	103,00	1,00	1,00	238,00	153,00	2,00	1,00
146,00	104,00	2,00	1,00	239,00	154,00	2,00	1,00
147,00	105,00	1,00	1,00	245,00	155,00	1,00	1,00
149,00	106,00	1,00	1,00	246,00	156,00	1,00	1,00
155,00	107,00	1,00	1,00	247,00	157,00	2,00	1,00
156,00	108,00	1,00	1,00	249,00	158,00	1,00	1,00
158,00	109,00	1,00	1,00	251,00	159,00	2,00	1,00
160,00	110,00	2,00	1,00	252,00	160,00	1,00	1,00
162,00	111,00	2,00	1,00	254,00	161,00	1,00	1,00
164,00	112,00	2,00	1,00	255,00	162,00	2,00	1,00
166,00	113,00	1,00	1,00	257,00	163,00	2,00	1,00
167,00	114,00	1,00	1,00	259,00	164,00	2,00	1,00
170,00	115,00	2,00	1,00	261,00	165,00	2,00	1,00
172,00	116,00	1,00	1,00	262,00	166,00	2,00	1,00
173,00	117,00	1,00	1,00	264,00	167,00	1,00	1,00
174,00	118,00	2,00	1,00	266,00	168,00	2,00	1,00
176,00	119,00	1,00	1,00	267,00	169,00	1,00	1,00
178,00	120,00	1,00	1,00	270,00	170,00	2,00	1,00
180,00	121,00	1,00	1,00	271,00	171,00	2,00	1,00
184,00	122,00	1,00	1,00	272,00	172,00	2,00	1,00
185,00	123,00	1,00	1,00	274,00	173,00	2,00	1,00
186,00	124,00	2,00	1,00	275,00	174,00	2,00	1,00
187,00	125,00	1,00	1,00	276,00	175,00	1,00	1,00
188,00	126,00	2,00	1,00	281,00	176,00	2,00	1,00
189,00	127,00	2,00	1,00	282,00	177,00	1,00	1,00
191,00	128,00	2,00	1,00	283,00	178,00	1,00	1,00
192,00	129,00	2,00	1,00	284,00	179,00	1,00	1,00
196,00	130,00	1,00	1,00	285,00	180,00	1,00	1,00
198,00	131,00	1,00	1,00	286,00	181,00	2,00	1,00
199,00	132,00	1,00	1,00	288,00	182,00	1,00	1,00
200,00	133,00	2,00	1,00	293,00	183,00	1,00	1,00
202,00	134,00	2,00	1,00	294,00	184,00	1,00	1,00
203,00	135,00	1,00	1,00	295,00	185,00	2,00	1,00
205,00	136,00	2,00	1,00	296,00	186,00	2,00	1,00
208,00	137,00	1,00	1,00	299,00	187,00	1,00	1,00
210,00	138,00	2,00	1,00	300,00	188,00	1,00	1,00
211,00	139,00	2,00	1,00	303,00	189,00	2,00	1,00
212,00	140,00	2,00	1,00	304,00	190,00	2,00	1,00
215,00	141,00	2,00	1,00	305,00	191,00	1,00	1,00
219,00	142,00	2,00	1,00	306,00	192,00	2,00	1,00
220,00	143,00	1,00	1,00	307,00	193,00	2,00	1,00
226,00	144,00	1,00	1,00	308,00	194,00	1,00	1,00
227,00	145,00	2,00	1,00	309,00	195,00	2,00	1,00
229,00	146,00	1,00	1,00	310,00	196,00	2,00	1,00
230,00	147,00	1,00	1,00	311,00	197,00	1,00	1,00
231,00	148,00	1,00	1,00	313,00	198,00	1,00	1,00
233,00	149,00	2,00	1,00	314,00	199,00	2,00	1,00

316,00	200,00	2,00	1,00	387,00	250,00	1,00	1,00
317,00	201,00	2,00	1,00	388,00	251,00	1,00	1,00
318,00	202,00	1,00	1,00	389,00	252,00	2,00	1,00
319,00	203,00	1,00	1,00	391,00	253,00	2,00	1,00
322,00	204,00	1,00	1,00	392,00	254,00	2,00	1,00
324,00	205,00	2,00	1,00	394,00	255,00	2,00	1,00
325,00	206,00	2,00	1,00	396,00	256,00	1,00	1,00
327,00	207,00	2,00	1,00	397,00	257,00	1,00	1,00
329,00	208,00	2,00	1,00	399,00	258,00	1,00	1,00
330,00	209,00	2,00	1,00	402,00	259,00	1,00	1,00
331,00	210,00	2,00	1,00	403,00	260,00	1,00	1,00
332,00	211,00	2,00	1,00	404,00	261,00	1,00	1,00
333,00	212,00	2,00	1,00	405,00	262,00	2,00	1,00
334,00	213,00	1,00	1,00	406,00	263,00	1,00	1,00
335,00	214,00	1,00	1,00	407,00	264,00	1,00	1,00
336,00	215,00	2,00	1,00	408,00	265,00	1,00	1,00
337,00	216,00	2,00	1,00	409,00	266,00	2,00	1,00
342,00	217,00	2,00	1,00	411,00	267,00	1,00	1,00
343,00	218,00	1,00	1,00	412,00	268,00	1,00	1,00
344,00	219,00	1,00	1,00	413,00	269,00	2,00	1,00
346,00	220,00	2,00	1,00	414,00	270,00	1,00	1,00
347,00	221,00	1,00	1,00	416,00	271,00	1,00	1,00
348,00	222,00	1,00	1,00	418,00	272,00	1,00	1,00
349,00	223,00	1,00	1,00	419,00	273,00	2,00	1,00
350,00	224,00	1,00	1,00	421,00	274,00	1,00	1,00
351,00	225,00	1,00	1,00	422,00	275,00	2,00	1,00
352,00	226,00	2,00	1,00	425,00	276,00	2,00	1,00
353,00	227,00	2,00	1,00	430,00	277,00	2,00	1,00
354,00	228,00	1,00	1,00	432,00	278,00	1,00	1,00
355,00	229,00	2,00	1,00	433,00	279,00	2,00	1,00
356,00	230,00	2,00	1,00	434,00	280,00	1,00	1,00
357,00	231,00	1,00	1,00	435,00	281,00	1,00	1,00
359,00	232,00	1,00	1,00	436,00	282,00	1,00	1,00
362,00	233,00	2,00	1,00	437,00	283,00	2,00	1,00
364,00	234,00	1,00	1,00	439,00	284,00	1,00	1,00
365,00	235,00	2,00	1,00	441,00	285,00	2,00	1,00
366,00	236,00	2,00	1,00	442,00	286,00	1,00	1,00
367,00	237,00	1,00	1,00	445,00	287,00	2,00	1,00
368,00	238,00	1,00	1,00	448,00	288,00	2,00	1,00
369,00	239,00	1,00	1,00	449,00	289,00	1,00	1,00
370,00	240,00	2,00	1,00	452,00	290,00	2,00	1,00
372,00	241,00	1,00	1,00	456,00	291,00	2,00	1,00
373,00	242,00	1,00	1,00	458,00	292,00	1,00	1,00
376,00	243,00	2,00	1,00	459,00	293,00	1,00	1,00
378,00	244,00	2,00	1,00	460,00	294,00	2,00	1,00
380,00	245,00	1,00	1,00	461,00	295,00	2,00	1,00
382,00	246,00	1,00	1,00	463,00	296,00	1,00	1,00
383,00	247,00	2,00	1,00	465,00	297,00	2,00	1,00
385,00	248,00	2,00	1,00	466,00	298,00	1,00	1,00
386,00	249,00	2,00	1,00	469,00	299,00	1,00	1,00
				470,00	300,00	2,00	1,00

ALEATORIZACIÓN H. G. U. SANTA LUCÍA DE CARTAGENA

Nº de paciente		Código	CENTRO				
1	32,00	2,00	3,00	50	297,00	1,00	3,00
2	43,00	1,00	3,00	51	298,00	1,00	3,00
3	45,00	2,00	3,00	52	301,00	1,00	3,00
4	50,00	1,00	3,00	53	312,00	2,00	3,00
5	55,00	1,00	3,00	54	315,00	2,00	3,00
6	57,00	2,00	3,00	55	320,00	2,00	3,00
7	68,00	2,00	3,00	56	321,00	1,00	3,00
8	71,00	1,00	3,00	57	338,00	2,00	3,00
9	73,00	1,00	3,00	58	340,00	1,00	3,00
10	102,00	2,00	3,00	59	341,00	2,00	3,00
11	116,00	2,00	3,00	60	345,00	1,00	3,00
12	125,00	1,00	3,00	61	361,00	2,00	3,00
13	126,00	1,00	3,00	62	363,00	1,00	3,00
14	127,00	2,00	3,00	63	371,00	2,00	3,00
15	148,00	2,00	3,00	64	375,00	2,00	3,00
16	151,00	1,00	3,00	65	377,00	1,00	3,00
17	152,00	1,00	3,00	66	379,00	1,00	3,00
18	153,00	1,00	3,00	67	381,00	2,00	3,00
19	161,00	1,00	3,00	68	390,00	1,00	3,00
20	163,00	1,00	3,00	69	400,00	2,00	3,00
21	168,00	2,00	3,00	70	410,00	1,00	3,00
22	169,00	1,00	3,00	71	415,00	1,00	3,00
23	175,00	2,00	3,00	72	424,00	2,00	3,00
24	182,00	1,00	3,00	73	428,00	2,00	3,00
25	190,00	2,00	3,00	74	429,00	1,00	3,00
26	194,00	2,00	3,00	75	438,00	1,00	3,00
27	195,00	2,00	3,00	76	443,00	2,00	3,00
28	197,00	2,00	3,00	77	444,00	1,00	3,00
29	204,00	1,00	3,00	78	447,00	2,00	3,00
30	213,00	1,00	3,00	79	450,00	2,00	3,00
31	214,00	2,00	3,00	80	455,00	2,00	3,00
32	216,00	2,00	3,00	81	457,00	1,00	3,00
33	217,00	1,00	3,00	82	462,00	2,00	3,00
34	221,00	2,00	3,00	83	464,00	1,00	3,00
35	222,00	2,00	3,00	84	467,00	2,00	3,00
36	223,00	1,00	3,00	85	468,00	1,00	3,00
37	237,00	1,00	3,00				
38	240,00	2,00	3,00				
39	243,00	1,00	3,00				
40	244,00	2,00	3,00				
41	256,00	2,00	3,00				
42	258,00	1,00	3,00				
43	263,00	2,00	3,00				
44	268,00	1,00	3,00				
45	280,00	2,00	3,00				
46	289,00	1,00	3,00				
47	290,00	1,00	3,00				
48	291,00	1,00	3,00				
49	292,00	2,00	3,00				

ALEATORIZACIÓN H. G. U. LOS ARCOS DE SAN JAVIER

Nº de paciente		Grupo	Centro				
1	11,00	2,00	2,00	50	242,00	2,00	2,00
2	14,00	1,00	2,00	51	248,00	1,00	2,00
3	27,00	2,00	2,00	52	250,00	1,00	2,00
4	28,00	2,00	2,00	53	253,00	2,00	2,00
5	35,00	2,00	2,00	54	260,00	2,00	2,00
6	37,00	1,00	2,00	55	265,00	2,00	2,00
7	38,00	1,00	2,00	56	269,00	2,00	2,00
8	62,00	1,00	2,00	57	273,00	1,00	2,00
9	67,00	2,00	2,00	58	277,00	2,00	2,00
10	72,00	2,00	2,00	59	278,00	2,00	2,00
11	74,00	1,00	2,00	60	279,00	1,00	2,00
12	78,00	1,00	2,00	61	287,00	2,00	2,00
13	81,00	1,00	2,00	62	302,00	2,00	2,00
14	82,00	2,00	2,00	63	323,00	2,00	2,00
15	86,00	2,00	2,00	64	326,00	2,00	2,00
16	89,00	2,00	2,00	65	328,00	1,00	2,00
17	90,00	1,00	2,00	66	339,00	1,00	2,00
18	91,00	1,00	2,00	67	358,00	2,00	2,00
19	92,00	2,00	2,00	68	360,00	1,00	2,00
20	95,00	1,00	2,00	69	374,00	2,00	2,00
21	99,00	1,00	2,00	70	384,00	2,00	2,00
22	109,00	2,00	2,00	71	390,00	1,00	2,00
23	113,00	1,00	2,00	72	393,00	1,00	2,00
24	122,00	2,00	2,00	73	395,00	1,00	2,00
25	124,00	2,00	2,00	74	401,00	1,00	2,00
26	129,00	1,00	2,00	75	417,00	2,00	2,00
27	139,00	2,00	2,00	76	420,00	1,00	2,00
28	144,00	1,00	2,00	77	423,00	1,00	2,00
29	150,00	2,00	2,00	78	426,00	2,00	2,00
30	154,00	1,00	2,00	79	427,00	2,00	2,00
31	157,00	2,00	2,00	80	431,00	1,00	2,00
32	159,00	2,00	2,00	81	440,00	1,00	2,00
33	165,00	2,00	2,00	82	446,00	1,00	2,00
34	171,00	1,00	2,00	83	451,00	2,00	2,00
35	177,00	1,00	2,00	84	453,00	2,00	2,00
36	179,00	2,00	2,00	85	454,00	1,00	2,00
37	181,00	1,00	2,00				
38	183,00	1,00	2,00				
39	193,00	1,00	2,00				
40	201,00	1,00	2,00				
41	206,00	1,00	2,00				
42	207,00	2,00	2,00				
43	209,00	1,00	2,00				
44	218,00	2,00	2,00				
45	224,00	1,00	2,00				
46	225,00	2,00	2,00				
47	228,00	2,00	2,00				
48	232,00	2,00	2,00				
49	241,00	1,00	2,00				

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Ensayo clínico aleatorizado controlado de la eficacia de Fosfomicina vs Ciprofloxacino como profilaxis antibiótica previa a biopsia transrectal de próstata ecodirigida.

PROMOTOR:

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

CÓDIGO ESTUDIO:

BIPROST

INVESTIGADOR PRINCIPAL/CORDINADOR:

Dr. Pedro López Cubillana

Versión 3. 4 de diciembre de 2012

INFORMACIÓN CONFIDENCIAL

INSTRUCCIONES PARA EL CUMPLIMIENTO DEL CRD

- Cumplimente el cuaderno de forma clara, concisa y legible.
- Utilice terminología médica habitual.
- Evite utilizar abreviaturas y siglas.
- Utilice siempre bolígrafo negro, nunca lápiz o rotulador.
- Como código de paciente se recomienda un código numérico.
- En la parte inferior de cada hoja debe figurar la firma del investigador que haya rellenado la hoja del CRD correspondiente.
- Cada vez que se realice una corrección se debe tachar con una raya horizontal que deje ver el dato erróneo, poner al lado el dato verdadero junto con la fecha y las iniciales del investigador que realiza la corrección.
- Para un dato determinado, rellene todas las casillas disponibles, anteponiendo ceros si fuera necesario. En otros determinados casos, es suficiente únicamente marcar una determinada casilla.
- Si no se dispone de algún dato, rellene las casillas correspondientes con las siglas:
 - ND = No Disponible
 - NA = No Aplica
- Por favor, compruebe que las hojas de recogida de datos están completas y firmadas.
- La información contenida en este cuadernillo es confidencial.

BIPROST

VISITA DE SELECCIÓN

CÓDIGO DEL CENTRO: |__|__|

CÓDIGO DEL PACIENTE: |__|__||__|__|__|

FECHA: |__|__|_|__|__|_|__|__|_|__|

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SÍ	NO
Edad > 18 años		
Paciente que acude a consulta externa de hospital para biopsia prostática por antígeno prostático mayor de 4 ng/ml o por tacto rectal sospechoso de tumor.		
Consentimiento informado por escrito firmado		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SÍ	NO
Historia (confirmada o sospecha) de alergia a alguno de los fármacos incluidos en el estudio		
Historia (confirmada o sospecha) de intolerancia a alguno de los fármacos incluidos en el estudio.		
Hallazgos clínicos que sugieran infección (de cualquier origen).		
Tratamiento antibiótico en las últimas 4 semanas.		
Paciente portador de sonda vesical		
Pacientes en diálisis		
Pacientes sometidos a hemodiálisis		

Firma del Investigador Principal/Colaborador

BIPROST

CONSENTIMIENTO INFORMADO

SÍ ☐ NO ☐

Fecha del consentimiento informado: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Entrega al paciente de indicaciones para la recogida de muestras de orina:

SÍ ☐ NO ☐

ALEATORIZACIÓN DEL PACIENTE

GRUPO 1-Control: Ciprofloxacino (500 mg)

☐

GRUPO 2- Experimental: Fosfomicina trometanol (3g)

☐

Firma del Investigador Principal/Colaborador_____

Fecha_____

BIPROST

VISITA 1 BIOPSIA PROSTÁTICA. (Día 0)

CÓDIGO DEL PACIENTE: | _ | _ | | _ | _ | _ |

GRUPO 1 ☐ **GRUPO 2** ☐

FECHA: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

¿Se ha realizado el análisis de orina? SI ☐ NO ☐ Motivo: _____

Fecha del **análisis de orina:** | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Presencia de infección urinaria. SI ☐ NO ☐

Si la respuesta es SI, el paciente será excluido del estudio

Observaciones relevantes _____

¿Se ha realizado el urocultivo? SI ☐ NO ☐ Motivo: _____

Fecha del **urocultivo:** | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

¿El urocultivo es positivo? SI ☐ NO ☐

Si la respuesta es SI, el paciente será excluido del estudio

Observaciones relevantes _____

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de nacimiento: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Edad: | _ | _ |

Peso: | _ | _ | _ | , | _ | Kg

Talla: | _ | _ | _ | cm

DATOS CLÍNICOS

Enfermedad previa o de base

	SÍ	NO
ITU previa (pielonefritis, prostatitis, epididimoorquitis)		
Enfermedades urológicas		
Diabetes		
Hipertensión		

BIPROST

Procedimientos del estudio

	SÍ	NO
Reevaluación de los criterios de inclusión y de exclusión		
El paciente ha tomado el antibiótico indicado		
Realización de la biopsia prostática		
Entrega al paciente de indicaciones para la recogida de muestras de orina y para el urocultivo 3- 6 días después de la biopsia		
Entrega al paciente instrucciones para reconocer la existencia de infección urinaria y criterios de consulta en urgencias (fiebre > 38 °C o síntomas-signos de infección urinaria)		

¿El paciente ha sido retirado o ha abandonado el estudio?

No ☐

Sí ☐ Fecha: |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Motivo: _____

¿Ha existido algún acontecimiento adverso desde la visita anterior?

No ☐

Sí ☐ (Rellenar la hoja de Acontecimientos Adversos)

Medicación concomitante

Fármaco	Dosis/pauta	Fecha de inicio	Fecha de fin	Continúa

Firma del Investigador Principal/Colaborador _____ Fecha _____

BIPROST

VISITA 2.POST BIOPSIA PROSTATICA. (Día 7-8)

CÓDIGO DEL PACIENTE: | _ | _ | | _ | _ | _ |

GRUPO 1 ☐ **GRUPO 2** ☐

FECHA: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

¿Se ha realizado el análisis de orina? SI ☐ NO ☐ Motivo: _____

Fecha del **análisis de orina:** | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Presencia de infección urinaria. SI ☐ NO ☐

Observaciones relevantes _____

¿Se ha realizado el urocultivo? SI ☐ NO ☐ Motivo: _____

Fecha del **urocultivo:** | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Bacteriuria

NO ☐

SI ☐ Recuento _____ ufc/ml

El germen aislado es (**Germen 1**): _____

Estudio de sensibilidad a Antibióticos

¿Se ha realizado el antibiograma? SI ☐ NO ☐

Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicillin/Clavulonic Acid			
AmpilAmpicillin			
Cefalotin			
Cefepime			
Cefotaxime			
Ceftazidime			
Cefuroxime			
Ciprofloxacin			
Ertapenem			
Fosfomycin			

BIPROST

Gentamicin			
Imipenem			
Nitrofurantoin			
Tobramycin			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole			
Penicilina			
Levofloxacin			
Amikacin			
Cotrimoxazol			

El germen aislado es (**Germen 2**): _____

Estudio de sensibilidad a Antibióticos

¿Se ha realizado el antibiograma? SI ☐ NO ☐

Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicillin/Clavulonic Acid			
AmpilAmpicillin			
Cefalotin			
Cefepime			
Cefotaxime			
Ceftazidime			
Cefuroxime			
Ciprofloxacin			
Ertapenem			
Fosfomycin			
Gentamicin			
Imipenem			
Nitrofurantoin			
Tobramycin			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole			
Penicilina			
Levofloxacin			
Amikacin			
Cotrimoxazol			

BIPROST

El germen aislado es (**Germen 3**): _____

Estudio de sensibilidad a Antibióticos

¿Se ha realizado el antibiograma? SI ☐ NO ☐

Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicillin/Clavulonic Acid			
AmpilAmpicillin			
Cefalotin			
Cefepime			
Cefotaxime			
Ceftazidime			
Cefuroxime			
Ciprofloxacin			
Ertapenem			
Fosfomycin			
Gentamicin			
Imipenem			
Nitrofurantoin			
Tobramycin			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole			
Penicilina			
Levofloxacin			
Amikacin			
Cotrimoxazol			

Infección urinaria

NO ☐

SI ☐ Fecha: |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Sintomatología: _____

Infecciones genitourinarias asociadas a fiebre

NO ☐

SI ☐ Fecha: |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

BIPROST

Sepsis (el paciente debe reunir al menos dos de los siguientes criterios)

NO ☐Si ☐ Fecha: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o hipertermia NO ☐ SI ☐

Taquipnea (> 20 respiraciones por minuto) o $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg NO ☐ SI ☐

Taquicardia (>90 latidos por minuto) NO ☐ SI ☐

Leucocitosis o leucopenia o desviación izquierda NO ☐ SI ☐

¿Si ha presentado sepsis, se ha realizado hemocultivo?

NO ☐

Si ☐ Fecha: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Bacteriemia NO ☐ SI ☐

Complicaciones de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida

Hematuria NO ☐ SI ☐Hemospermia NO ☐ SI ☐

Rectorragia NO ☐ SI ☐

Retención urinaria NO ☐ SI ☐

Dificultad para la micción NO ☐ SI ☐

	SÍ	NO
El paciente ha tenido que ingresar en un hospital tras la biopsia		
El paciente ha precisado atención médica urgente (en domicilio o servicio de urgencias)		
El paciente ha precisado atención médica debido a una hematuria		
El paciente ha precisado atención médica debido a una rectorragia		

BIPROST

¿El paciente ha sido retirado o ha abandonado el estudio?

No ☐

Sí ☐ Fecha: |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Mótiyo:_____

¿Ha existido algún acontecimiento aduerso desde la visita anterior?

No ☐

Sí ☐ (Rellenar hoja AA)

Medicación concomitante

Fármaco	Dosis/pauta	Fecha de inicio	Fecha de fin	Continúa

Firma del Investigador Principal/Colaborador_____Fecha_____

BIPROST

VISITA 3-FINAL. (Día 28)

CÓDIGO DEL PACIENTE: | _ | _ | | _ | _ | _ |

GRUPO 1 ☐ **GRUPO 2** ☐

FECHA: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

¿Se ha realizado el análisis de orina? SI ☐ NO ☐ Motivo: _____

Fecha del **análisis de orina:** | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Presencia de infección urinaria. SI ☐ NO ☐

Observaciones relevantes _____

¿Se ha realizado el urocultivo? SI ☐ NO ☐ Motivo: _____

Fecha del **urocultivo:** | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Bacteriuria

NO ☐

SI ☐ Recuento _____ ufc/ml

El germen aislado es (**Germen 1**): _____

Estudio de sensibilidad a Antibióticos

¿Se ha realizado el antibiograma? SI ☐ NO ☐

Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicillin/Clavulonic Acid			
AmpilAmpicillin			
Cefalotin			
Cefepime			
Cefotaxime			
Ceftazidime			
Cefuroxime			
Ciprofloxacin			
Ertapenem			

BIPROST

Fosfomicin			
Gentamicin			
Imipenem			
Nitrofurantoin			
Tobramycin			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole			
Penicilina			
Levofloxacin			
Amikacin			
Cotrimoxazol			

El germen aislado es (**Germen 2**): _____

Estudio de sensibilidad a Antibióticos

¿Se ha realizado el antibiograma? SI ☐ NO ☐

Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicillin/Clavulonic Acid			
Ampicillin			
Cefalotin			
Cefepime			
Cefotaxime			
Ceftazidime			
Cefuroxime			
Ciprofloxacin			
Ertapenem			
Fosfomicin			
Gentamicin			
Imipenem			
Nitrofurantoin			
Tobramycin			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole			
Penicilina			
Levofloxacin			
Amikacin			
Cotrimoxazol			

BIPROST

El germen aislado es (**Germen 3**): _____

Estudio de sensibilidad a Antibióticos

¿Se ha realizado el antibiograma? SI ☐ NO ☐

Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicillin/Clavulonic Acid			
AmpilAmpicillin			
Cefalotin			
Cefepime			
Cefotaxime			
Ceftazidime			
Cefuroxime			
Ciprofloxacin			
Ertapenem			
Fosfomycin			
Gentamicin			
Imipenem			
Nitrofurantoin			
Tobramycin			
Trimethoprim/Sulfamethoxazole			
Penicilina			
Levofloxacin			
Amikacina			
Cotrimoxazol			

Infección urinaria

NO ☐

SI ☐ Fecha: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Sintomatología: _____

Infecciones genitourinarias asociadas a fiebre

NO ☐

SI ☐ Fecha: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

BIPROST

Sepsis (el paciente debe reunir al menos dos de los siguientes criterios)

NO ☐Si ☐ Fecha: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) o hipertermia NO ☐ SI ☐

Taquipnea (> 20 respiraciones por minuto) o $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg NO ☐ SI ☐

Taquicardia (>90 latidos por minuto) NO ☐ SI ☐

Leucocitosis o leucopenia o desviación izquierda NO ☐ SI ☐

¿Si ha presentado sepsis, se ha realizado hemocultivo?

NO ☐Si ☐ Fecha: | _ | _ | - | _ | _ | - | _ | _ | _ | _ |

Bacteriemia NO ☐ SI ☐

Complicaciones de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida

Hematuria NO ☐ SI ☐Hemospermia NO ☐ SI ☐

Rectorragia NO ☐ SI ☐

Retención urinaria NO ☐ SI ☐

Dificultad para la micción NO ☐ SI ☐

	SÍ	NO
El paciente ha tenido que ingresar en un hospital tras la biopsia		
El paciente ha precisado atención médica urgente (en domicilio o servicio de urgencias)		
El paciente ha precisado atención médica debido a una hematuria		
El paciente ha precisado atención médica debido a una rectorragia		

BIPROST

¿El paciente ha sido retirado o ha abandonado el estudio?

No ☐

Sí ☐ Fecha: |__|__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Móximo:_____

¿Ha existido algún acontecimiento adverso desde la visita anterior?

No ☐

Sí ☐ (Rellenar hoja AA)

Medicación concomitante

Fármaco	Dosis/pauta	Fecha de inicio	Fecha de fin	Continúa

RESULTADO DE LA BIOPSIA

Volumen de la próstata_____

Resultado para neoplasia maligna

Positivo ☐

Negativo ☐

Número de biopsias prostáticas anteriores a la actual_____

Firma del Investigador Principal/Colaborador_____ Fecha_____

	UNIDAD DE BACTERIOLOGIA - MICROBIOLOGIA		
	Diagnóstico de Laboratorio de las Infecciones del Tracto Urinario		
	PNT/UC-01	Revisión 01	01/02/11
			Pág. 4/14

7.1.2. Lectura de los cultivos

Se deben examinar las placas entre las 18 y 24 horas. El número de bacterias presentes en la orina se expresa como unidades formadoras de colonias por ml (UFC/ml) y cada UFC representa una bacteria viable en la muestra. Si existe crecimiento de colonias efectuar su recuento, e informarlo como UFC/ml. El recuento de colonias sigue la aproximación normal de la distribución de Poisson y así, en un recuento de 100 colonias, utilizando un asa de 0,01 ml, la cifra real es de $100 \pm 20 \times 100 \text{ UFC/ml}$ ($p=0.05$). Cada colonia que vemos en el medio equivale a 100 ufc.

Si no existe crecimiento bacteriano y el sedimento es patológico, prolongar la incubación otras 24 horas, o bien realizar una tinción de gram del sedimento de la orina centrifugada. Si en la tinción observamos el microorganismo pero no ha crecido en el cultivo se deben añadir otros medios de cultivo según lo que hayamos observado en la tinción de gram.

Igualmente, ante diagnósticos específicos (microorganismos de crecimiento lento, sospecha de patógenos inusuales como *Haemophilus spp.* en niños) la incubación debe prolongarse 24-48 horas y añadir otros medios de cultivo según la sospecha clínica.

En general se valorarán solamente orinas con uno o dos morfotipos de colonias distintos y con más de 10.000 ufc/ml (más de 100 colonias si se sembró con el asa azul de 0.01 ml) (ver excepciones en el apartado siguiente). El crecimiento será reaislado para obtener cultivos puros. Las muestras que ofrezcan más de 2 morfotipos coloniales en recuento valorable serán consideradas contaminadas (ver excepciones).

El medio CPS ID3 es un medio cromógeno para el aislamiento, recuento e identificación directa de *Escherichia coli*, *Proteus spp.* y Enterococos en un único paso, y para el recuento y aislamiento de todos los patógenos del tracto urinario. Contiene sustratos específicos de la actividad enzimática a detectar.

- **Bacilos gram negativos:**
- **Cocos gram positivos:**
- **Bacilos gram positivos:**
- **Levaduras:**

Elaborado por:

Autorizada la emisión por: Dr. M. Segovia

7.1.3. Valoración de los cultivos. Puntos de corte

Los criterios clásicos de interpretación descritos por Kass en los que se consideran significativos recuentos de ≥ 100.000 ufc/ml (corresponde a 1000 colonias con asa azul de 0.01ml y 100 colonias con asa verde de 0.001ml) se pueden aplicar a la mayoría de las muestras.

Los resultados del estudio semicuantitativo se informan de la siguiente manera:

- Negativo: (<1000 UFC/ml). Se debe indicar en el informe los límites de detección para no dar lugar a resultados erróneos.
- Negativo (ausencia de crecimiento).
- <1000 UFC/ml
- Entre 1000-10.000 UFC/ml
- >10.000 UFC/ml
- Entre 10.000 y 100.000 UFC/ml
- >100.000 UFC/ml
- Muestra contaminada: se aíslan tres o más especies bacterianas. Se recomienda enviar nueva muestra según criterio clínico.
- Se aísla estafilococo coagulasa negativo, posible contaminante. Rogamos envíen nueva muestra según criterio clínico
- Se aísla *Corinebacterium spp.* urea negativa, posible contaminante. Rogamos envíen nueva muestra según criterio clínico
- Se aísla *Streptococcus* del grupo viridans urea negativa, posible contaminante. Rogamos envíen nueva muestra según criterio clínico

Sin embargo en determinadas circunstancias se admite la existencia de infección urinaria **con recuentos muy inferiores** como son:

- Orinas obtenida por punción suprapúbica, u orina quirúrgica (ureterostomía o nefrostomía): cualquier recuento es significativo.
- Orina obtenida tras sondaje vesical: considerar recuentos de ≥ 1.000 ufc/ml en cultivo puro
- Varones: la obtención de la muestra es menos susceptible de contaminarse, son significativos recuentos de ≥ 1.000 ufc/ml
- Mujeres sintomáticas (clínica de ITU) y con leucocituria: considerar recuentos de ≥ 1.000 ufc/ml
- En el resto de los casos, incluyendo a los pacientes pediátricos en los que se usó bolsa para la recogida de la orina, los recuentos ≤ 10.000 ufc/ml se considerarán no significativos.

Las muestras con susceptibilidad de obtener **cultivos mixtos** (pacientes sondados, vejiga neurógena, mayores de 65 años, pacientes hospitalizados), deben ser valoradas con cautela y en algunas ocasiones habrá que contactar con el clínico. Se considerarán los aislados a partir de recuentos de 10.000ufc/ml. En caso de ser inferiores serán informadas como negativas. Se valorarán todos los aislados en caso de encontrar más de dos o tres aislados en recuentos de ≥ 10.000 , y se informará la identificación y sensibilidad de todos ellos. (Contactar con el clínico en caso de duda)

**ANEXO 10: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y
FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Código Protocolo BIPROST

Versión 3.0 Fecha: 3/12/2012

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DE LA EFICACIA DE FOSFOMICINA vs CIPROFLOXACINO COMO PROFILAXIS ANTIBIOTICA PREVIA A BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA ECODIRIGIDA

Código del protocolo: **BIPROST**

Nombre del Investigador: _____

Nombre del centro: _____

Número de paciente: _____

Invitación a participar en el estudio

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

Este estudio ha sido aprobado por el comité Ético de investigación Clínica correspondiente y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además puede consultar con las personas que considere oportuno.

¿Qué se propone en el estudio?

Este estudio pretende conocer cuál es el mejor antibiótico para evitar que los pacientes sometidos a biopsia de próstata sufran infecciones.

¿Quién organiza el estudio?

El estudio está organizado por el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca actuando como promotor del mismo, la Fundación para Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS).

¿Qué tengo que hacer si participo en el estudio?

Este estudio incluirá alrededor de 470 pacientes en los hospitales Virgen de la Arrixaca, Los Arcos Mar Menor y Santa Lucía.

Todos los incluidos en el estudio son pacientes que van a ser sometidos a biopsia prostática. Unos de ellos recibirán tratamiento con Ciprofloxacino ((Grupo A) y otros recibirán tratamiento con Fosfomicina trometamol (Grupo B). Tanto el ciprofloxacino como la fosfomicina son antibióticos que han sido usados durante muchos años para el tratamiento de infecciones urinarias.

La asignación a un grupo u otro de tratamiento será aleatoria lo que significa que tendrá la misma probabilidad de ser asignado a uno u otro grupo del estudio. Este estudio prevé que usted reciba un control clínico y analítico antes de la biopsia y durante el mes siguiente a la misma. Estos controles consistirán en un análisis de orina y un urocultivo

Durante todo el estudio su médico supervisará su estado y le proporcionará los cuidados terapéuticos habituales.

Abandono del estudio

Su participación en este proyecto de investigación es voluntaria y usted tiene el derecho de abandonar en cualquier momento sin penalización de ningún tipo ni pérdida de los beneficios a los que por otro lado tiene derecho. Si usted rechaza participar o elige abandonar, en ningún momento afectará al resto de sus cuidados médicos.

Riesgos

Los riesgos derivados de la biopsia prostática son los indicados en el consentimiento informado que se le ha proporcionado: se trata de la técnica estándar usada para el diagnóstico de tumor de próstata.

Las reacciones adversas recogidas en el prospecto de la Fosfomicina Trometamol son las siguientes: De forma ocasional, se han observado náuseas, pirosis y diarrea. Menos frecuentemente, se han observado reacciones alérgicas, con rash cutáneo. Estas reacciones por lo general remiten de forma espontánea y rápidamente, sin necesidad de administrar tratamiento sintomático.

Raramente han sido notificadas reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxis

Las reacciones adversas recogidas en el prospecto del Ciprofloxacino son las siguientes:

Aproximadamente entre un 5-15% de pacientes han presentado reacciones adversas durante el tratamiento con ciprofloxacino. Los efectos adversos más frecuentes se han producido a nivel del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central.

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Alteraciones gastrointestinales

Frecuentes ($>1/100, <1/10$): náuseas, diarrea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia y pérdida de apetito.

Raras ($>1/10.000, <1/1.000$): colitis pseudomembranosa.

Alteraciones del SNC

Frecuentes ($>1/100, <1/10$): mareos, cefalea, cansancio, agitación y temblor y confusión

Muy raras ($<1/10.000$): insomnio, parestesias, sudoración, ataxia, crisis convulsivas, (el umbral convulsivante en pacientes epilépticos puede verse reducido), aumento de presión intracraneal,

ansiedad, pesadillas, distress, depresión y alucinaciones y reacciones psicóticas (que a veces comportan riesgo de autolesión).

Estas reacciones en ocasiones pueden producirse con la primera dosis del fármaco. En estos casos, el tratamiento con ciprofloxacino debería suspenderse inmediatamente e instaurarse un tratamiento adecuado.

Beneficio potencial

La participación en este estudio puede no causarle beneficio personal alguno. Sin embargo, dependiendo de los resultados del estudio, su inclusión en el mismo puede proporcionar información que ayudará en el futuro a otras personas que presenten un problema médico similar para poder determinar así cuál es el tratamiento médico más útil para evitar la aparición de infección urinaria.

Confidencialidad

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, los representantes del promotor, y eventualmente las autoridades reguladoras y/o miembros de Comités Éticos de Investigación Clínica, podrán tener acceso a su historial médico, siempre bajo la más estricta confidencialidad, según las normas de la deontología médica y según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal así como en la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación clínica.

Ningún informe del estudio contendrá su nombre, y su identidad no será revelada a ninguna persona, salvo para cumplir con los objetivos del estudio, y salvo en el caso de un requisito legal o emergencia médica. Con el fin de mantener confidenciales sus datos personales, le será asignado un número de estudio cuando entre en el mismo. Este número se asignará por orden de entrada en el estudio, y solamente su médico podrá relacionar su nombre e historial médico con dicho número. Cualquier información personal que pueda permitir su identificación se archivará y procesará por ordenador por parte del promotor o por la organización designada para ello, garantizando las condiciones de seguridad que permitan evaluar los resultados del estudio. El acceso a dicha información estará restringido al personal autorizado, que deberá estar sujeto al mantenimiento de la confidencialidad y de la información. Los resultados del estudio podrán ser enviados a las autoridades reguladoras y eventualmente a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones y sus datos siempre serán tratados de manera confidencial.

Si usted decide abandonar el estudio en cualquier momento, toda la información recogida sobre usted hasta ese momento será enviada al promotor, pero en todo momento se mantendrá la confidencialidad. Puede preguntar a su médico si usted desea más información sobre el tipo de hallazgos de los resultados de sus pruebas.

Por medio de la firma de este consentimiento, usted otorga la autorización para el acceso directo a su historial médico relacionado con el estudio. Conforme a la citada Ley de Protección de Carácter

Personal, usted podrá ejercer su derecho de acceso a sus datos personales; además tendrá derecho a corregir y cancelar sus datos por motivos justificados.

Seguro del estudio

El promotor del estudio ha cumplido con todos los requisitos legales relacionados con la protección de los pacientes que participan en ensayos clínicos a través de la suscripción de una póliza de seguros específica que cubrirá cualquier daño que pueda surgir como consecuencia de su participación en el estudio.

Información adicional

Si usted tiene alguna pregunta sobre aspectos médicos relacionados con la investigación, o cualquier otra pregunta relacionada con los procedimientos del estudio, puede contactar con:

Nombre del médico _____ Número de teléfono _____

Si desea información relacionada con la investigación y con sus derechos como participante de un ensayo clínico, usted deberá contactar con:

Persona de contacto del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de su hospital.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Ensayo: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DE LA EFICACIA DE FOSFOMICINA vs CIPROFLOXACINO COMO PROFILAXIS ANTIBIOTICA PREVIA A BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA ECODIRIGIDA

Yo *(nombre y apellidos)*

-
- 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 sido informado por el Dr.

(nombre del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que me puedo retirar del estudio.
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones
 - 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

-Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y que mis datos sean recogidos y procesados de acuerdo con las especificaciones de la hoja de información adjunta.

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del Ensayo: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DE LA EFICACIA DE FOSFOMICINA vs CIPROFLOXACINO COMO PROFILAXIS ANTIBIOTICA PREVIA A BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA ECODIRIGIDA

Yo *(Nombre d l representante)*

En calidad de -----de *(Nombre 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 sido informado por el Dr.

(Nombre del investigador)

- Comprendo que su participación es voluntaria.
- Comprendo que me puede retirarse del estudio.
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones
 - 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

-Presto libremente mi conformidad para que -----
participe en el estudio y que sus datos sean recogidos y procesados de acuerdo con las especificaciones de la hoja de información adjunta.

Firma del representante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

CONSENTIMIENTO ORALANTE TESTIGOS

Título del Ensayo: ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO CONTROLADO DE LA EFICACIA DE FOSFOMICINA vs CIPROFLOXACINO COMO PROFILAXIS ANTIBIOTICA PREVIA A BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA ECODIRIGIDA

Yo *(Nombre del testigo)*

Declaro bajo mi responsabilidad que *(Nombre del paciente)* -----

-
- Ha leído la hoja de información que se le ha entregado.
 - Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
 - Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
 - Ha sido informado por el Dr.

(Nombre del investigador)

- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que se puede retirarse del estudio.
 - 1º Cuando quiera
 - 2º Sin tener que dar explicaciones
 - 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

-Presto libremente su conformidad para participar en el estudio y que sus datos sean recogidos y procesados de acuerdo con las especificaciones de la hoja de información adjunta.

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

INSTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA DE MUESTRAS DE ORINA**Material que se le entrega:**

- 2 frascos estériles
- Hoja de petición de análisis de orina.

Debe recoger 2 muestras de orina siguiendo el procedimiento que a continuación se explica y entregarlas antes de 2 horas en su Centro de Salud junto con la Hoja de solicitud de Análisis que le ha dado su médico.

Procedimiento:

- Lávese las manos
- Humedezca dos motas de algodón con agua y dos motas con jabón líquido
- Retire la piel anterior del pene y lave la zona con las motas de algodón embebidas en jabón, en sentido circular y en una sola dirección; deseche los algodones utilizados
- Enjuáguese con las motas de algodón embebidas en agua. NO TOQUE LA ZONA ASEADA.
- Seque con un apósito estéril
- Reciba el primer chorro de orina en el frasco que le fue proporcionado por el Laboratorio, llenándolo hasta la mitad; tape el frasco con precaución, evitando contaminar la muestra y/o derramarla. Repita la acción con el segundo frasco que se le ha proporcionado.

INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE TRAS LA BIOPSIA DE PRÓSTATA

Tras la realización de una biopsia de próstata puede presentar los siguientes síntomas:

- Hematuria en cantidad moderada (emisión de sangre con la orina)
- Hemospermia en cantidad moderada (emisión de sangre con el semen)
- Rectorragia en cantidad moderada (presencia de sangre en heces)
- Retención urinaria
- Dificultad para la micción

Si presenta temperatura superior a 38°C debe acudir a Urgencias del Hospital en el que se realizó la biopsia de próstata donde se pondrán en contacto con el equipo de investigación del estudio.

ANEXO 13: NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG)

CODIGO DE PROTOCOLO/Nº EUDRACT: _____ Nº PACIENTE: _____					
TIPO DE INFORME: ☐ Inicial ☐ Seguimiento Nº notificación: _____ (Rellenar sólo si es una notificación de seguimiento)					
1. INFORMACIÓN DEL CENTRO					
Investigador Principal: _____					
Persona que envía el AAG: _____				Tfno: _____	
Fax: _____		Mail: _____			
2. INFORMACIÓN DEL SUJETO					
Sexo	Edad (Al comienzo del AA)		Fecha de nacimiento	Peso (kg)	Altura (cm)
☐ Masculino ☐ Femenino	_____ Años		dd-mm-aaaa		
En caso de fallecimiento:	Fecha de exitus (dd-mm-aaaa)		Causa:		
	Se practicó autopsia: ☐ Si ☐ No ☐ Desconocido Indicar la causa de fallecimiento según la autopsia: _____				
3. HISTORIA MÉDICA RELEVANTE					
☐ Ninguna ☐ ☐ Desconocida Si necesita más espacio, utilice la página suplementaria, y marque esta casilla					
Antecedente personal	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa marcar la casilla)	Detalles		
		☐			
		☐			
		☐			
		☐			
4. MEDICACION CONCOMITANTE (Incluir aquellos tratamientos concomitantes y de base que ha tomado en las dos semanas previas a la fecha de inicio del acontecimiento adverso (AA). No incluir el tratamiento administrado para tratar el AA o aquel administrado después de la fecha de inicio del AA)					
☐ Ninguna ☐ ☐ Desconocida Si necesita más espacio, utilice la página suplementaria, y marque esta casilla					
Medicación	Indicación	Dosis	Vía	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa marcar la casilla)
					☐
					☐
					☐

CODIGO DE PROTOCOLO _____	Nº PACIENTE: _____
---------------------------	--------------------

5. PRODUCTO/MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN (Indicar el tratamiento asignado al sujeto En caso de Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla ☐

A:

Indicación:

Dosis	Vía	Frecuencia	Fecha de inicio (DD-MMM-AAAA)	Fecha de fin (si continúa marcar la casilla)
				☐

Última acción tomada con el medicamento en investigación en respuesta al acontecimiento adverso	☐ Retirado de forma permanente ☐ Disminución de la dosis ☐ Sin cambios ☐ Retirado de forma temporal ☐ Aumento de la dosis ☐ No aplica ☐ Desconocido
¿Remitió el AA al suspender el medicamento en investigación o reducir la dosis?	☐ Si ☐ No ☐ Desconocido ☐ No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos?
¿Reapareció el AA al reintroducir la medicación?	☐ Si ☐ No ☐ Desconocido ☐ No aplica En caso afirmativo: ¿Cuál de ellos?

6. ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE (AAG) (Especificar el diagnóstico o síndrome, si se conoce. Si se desconoce incluir signos y síntomas).
 Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla ☐

Acontecimiento adverso grave:

Fecha de inicio (dd-mmm-aaaa): _____		Fecha de fin: (dd-mmm-aaaa): _____	
Criterio de gravedad: ☐ Muerte ☐ Amenaza para la vida ☐ Requiere o prolonga hospitalización ☐ Incapacidad permanente o significativa ☐ Defecto de nacimiento o anomalía congénita ☐ Clínicamente relevante Si el paciente ha sido hospitalizado indicar: - Fecha de ingreso (DD-MMM-AAAA): _____ - Fecha de alta (DD-MMM-AAAA): _____	Intensidad: ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Severa	Desenlace (estado en el momento de la notificación): ☐ Recuperado (indicar fecha: dd-mm-aaaa) ☐ Recuperado con secuelas (indicar fecha: dd-mm-aaaa) ☐ Recuperándose ☐ No recuperado ☐ Desconocido	

¿Existe alguna posibilidad de que éste acontecimiento adverso esté relacionado con el medicamento en investigación?
☐ Si ☐ No

¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún tratamiento concomitante o tratamiento de base?
☐ Si ☐ No En caso afirmativo, especificar: _____

¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún procedimiento del ensayo clínico?

Si	No	En caso afirmativo, especificar:
Acontecimiento adverso grave:		
Fecha de inicio (dd-mmm-aaaa):		Fecha de fin: (dd-mmm-aaaa):
Criterio de gravedad: ☐ Muerte ☐ Amenaza para la vida ☐ Requiere o prolonga hospitalización ☐ Incapacidad permanente o significativa ☐ Defecto de nacimiento o anomalía congénita ☐ Clínicamente relevante Si el paciente ha sido <u>hospitalizado</u> indicar: - Fecha de ingreso (DD-MMM-AAAA): - Fecha de alta (DD-MMM-AAAA):	Intensidad: ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Severa	Desenlace (estado en el momento de la notificación): ☐ Recuperado ☐ Recuperado con secuelas ☐ Recuperándose ☐ No recuperado ☐ Desconocido Si el sujeto se ha recuperado (con o sin secuelas), indicar la <u>fecha de recuperación</u> (DD-MMM-AAAA):
¿Existe alguna posibilidad de que éste acontecimiento adverso esté relacionado con el medicamento en investigación ? ☐ Sí ☐ No		
¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún tratamiento concomitante o tratamiento de base ? ☐ Sí ☐ No En caso afirmativo, especificar:		
¿Existe alguna posibilidad de que el acontecimiento adverso esté relacionado con algún procedimiento del ensayo clínico? ☐ Sí ☐ No En caso afirmativo, especificar:		

CODIGO DE PROTOCOLO _____ _____	Nº PACIENTE: _____
------------------------------------	--------------------

7. NARRATIVA (Proporcionar toda la información acerca de las circunstancias, la secuencia, el diagnóstico y el tratamiento de acontecimiento y, si procede, la fecha de finalización). Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla	☐

8. DATOS DE LABORATORIO: (indicar únicamente los resultados de pruebas relevantes para documentar el AAG notificado) ☐ Si necesita más espacio, utilizar copias de esta página y marcar esta casilla			
TEST REALIZADO	FECHA TEST	RESULTADO	COMENTARIO
Firma del investigador que notifica		Fecha	

**Carta de acompañamiento: Notificación de RAGI
Medicamento en investigación autorizado en la UE**

Unidad de Registro y Tasas Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Destinatario final: Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano.

Área de Ensayos Clínicos.

Parque empresarial Las Mercedes Edif. 8

C/ Campezo 1, 28022 Madrid (España)

- Fecha :
- Promotor - Persona/organización que notifica a la AEMPS
- Nombre del medicamento en investigación al que se refieren las RAGI

RAGI agrupadas por solicitudes nº 16 de EC que se notifican en el mismo CD/DVD

		Nº Referencia RAGI	Comentarios
Nº EudraCT	RAGIs del EC en España		
	RAGIs del EC fuera de España		

		Nº Referencia RAGI	Comentarios
Nº EudraCT	RAGIs del EC en España		
	RAGIs del EC fuera de España		

** Las RAGIs del EC en España se archivarán en la carpeta 35-00 del EC al que hagan referencia. Las RAGI del EC fuera de España se archivarán en la carpeta 35-01 del EC al que hagan referencia.*

Otra información de interés sobre la notificación:

.....
.....

Por la presente confirmo que la información reflejada en esta documentación es veraz

Firma del notificador a la AEMPS

<Nombre y apellidos>|

Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance ☐ SI ☐ NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		☐ HOMBRE ☐ MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLAZ		
								☐ FALLECIMIENTO		
								☐ LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO		
								☐ HOSPITALIZACIÓN		
								☐ PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN		
								☐ INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA		
								☐ RA CLINICAMENTE RELEVANTE		
								Desenlace		
								☐ PERSISTENCIA DE LA RA		
								☐ RECUPERACIÓN SIN SECUELAS		
								☐ RECUPERACIÓN CON SECUELAS		
								☐ DESCONOCIDO		

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? ☐ SI ☐ NO ☐ NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? ☐ SI ☐ NO ☐ NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL NUEVO LA MEDICACIÓN? ADMINISTRAR DE ☐ SI ☐ NO ☐ NO PROCEDE	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)				

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME INICIAL SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO