

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**FACTORES RELACIONADOS CON EL  
PROTOCOLO DE LA BIOPSIA  
TRANSRECTAL DE PRÓSTATA QUE  
INFLUYEN EN LAS COMPLICACIONES  
ATRIBUIDAS AL PROCEDIMIENTO**

**D. Miguel Perán Teruel**

**TESIS DOCTORAL**

**Junio de 2017**



PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores relacionados con el protocolo de la biopsia transrectal de próstata que influyen en las complicaciones atribuidas al procedimiento”, realizada por D. Miguel Perán Teruel, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 20 de junio de 2017.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.



DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, DRA. D<sup>a</sup> MARÍA DE LOS ÁNGELES MUÑOZ LUCAS, LICENCIADA EN CIENCIAS QUÍMICAS, COORDINADORA DE PROCESOS DEL INSTITUTO MIXTO DE INVESTIGACIÓN DE LA DEFENSA, DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO GÓMEZ ULLA DE MADRID

CERTIFICAN:

Que D. Miguel Perán Teruel ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Factores relacionados con el protocolo de la biopsia transrectal de próstata que influyen en las complicaciones atribuidas al procedimiento”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 20 de junio de 2017.

Fdo. Prof. Dra. Dña. M.F. Lorenzo Gómez. Fdo. Prof. Dra. Dña. M.A. Muñoz Lucas.



A mi familia



## AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directoras, Dra. Lorenzo Gómez y Dra. Muñoz Lucas, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

Al Doctor Angel Gil, por su contribución indispensable a este trabajo.



## ÍNDICE

<b>I.INTRODUCCIÓN</b>	<b>21</b>
1.La próstata	<b>23</b>
1.1.Modelos anatómicos de la próstata	<b>23</b>
1.2.Relaciones anatómicas de la próstata	<b>27</b>
1.3.Influencia hormonal en la próstata	<b>28</b>
2.Cáncer de próstata	<b>30</b>
2.1.Historia natural del cáncer	<b>30</b>
2.2.Epidemiología	<b>31</b>
2.3.Etiología y factores de riesgo	<b>38</b>
2.4.Diagnóstico	<b>46</b>
2.4.1.Diagnóstico precoz	<b>46</b>
2.4.2.Tacto rectal	<b>48</b>
2.4.3.Antígeno prostático específico	<b>49</b>
2.4.4.Otros marcadores séricos de Cáncer de próstata	<b>52</b>
3.La biopsia prostática transrectal	<b>52</b>
3.1.Historia	<b>52</b>
3.2.Tipos de biopsia transrectal	<b>54</b>
3.2.1.Digitodirigida	<b>54</b>
3.2.2.Ecodirigida	<b>54</b>

3.2.3. Otros complementos de imagen	<b>57</b>
3.2.3.1.Ecografía Doppler	<b>57</b>
3.2.3.2. Elastografía	<b>58</b>
3.2.3.3. Ecografía con contraste (CEUS)	<b>61</b>
3.2.3.3. Métodos de cuantificación ecográfica. Histoscanning.	<b>63</b>
3.2.4. Resonancia Magnética	<b>65</b>
3.2.4.1.Resonancia Magnética Morfológica	<b>67</b>
3.2.4.2.Resonancia Magnética Multiparamétrica	<b>69</b>
3.2.4.3.Detección Multiparamétrica	<b>72</b>
3.2.4.4.Combinación de La Resonancia Magnética con parámetros clínicos	<b>74</b>
3.2.4.5.Fusión Resonancia Magnética/Ecografía	<b>74</b>
3.2.4.6. Protocolo de RMN multiparamétrica en el diagnóstico de Cancer de próstata	<b>76</b>
3.3.Preparación para la realización de la biopsia transrectal de próstata	<b>78</b>
3.3.1.Preparación del recto	<b>78</b>
3.3.2.Guías desechables	<b>78</b>
3.3.3. Profilaxis Antibiótica	<b>78</b>
3.3.4.Técnicas de Anestesia-Sedación	<b>79</b>
3.3.5.Posición del paciente	<b>81</b>
3.4.Número de cilindros	<b>81</b>

3.5.Rebiopsias	<b>83</b>
3.6.Biopsia por saturación	<b>83</b>
3.7.Limitaciones de la biopsia de próstata	<b>84</b>
4.Profilaxis antibiótica para la biopsia prostática transrectal	<b>85</b>
4.1.Introducción	<b>85</b>
4.2.Evidencia Científica	<b>86</b>
4.3.Microorganismos implicados en las infecciones urinarias postbiopsia	<b>86</b>
4.4. Factores dependientes del fármaco utilizado como profilaxis	<b>86</b>
4.4.1.Tipo de antibiótico utilizado	<b>87</b>
4.4.2.Inicio de la profilaxis antibiótica	<b>88</b>
4.4.3.Tipo de pauta utilizada	<b>88</b>
4.4.4.Duración de la pauta utilizada	<b>89</b>
4.5.Factores dependientes del paciente	<b>89</b>
4.5.1.Pacientes de alto riesgo	<b>89</b>
4.5.2.Factores geográficos	<b>89</b>
4.5.3.Pacientes con coagulopatías	<b>89</b>
4.6. Resistencias	<b>90</b>
5.Complicaciones de la biopsia prostática transrectal	<b>92</b>
5.1.No infecciosas	<b>93</b>

5.1.1.Hemorragia	<b>93</b>
5.1.1.1.Hematuria	<b>93</b>
5.1.1.2.Rectorragia	<b>93</b>
5.1.1.3.Hemospermia	<b>94</b>
5.1.2.Dolor	<b>94</b>
5.1.2.1. Factores que influyen en el dolor durante la biopsia de próstata	<b>97</b>
5.1.3 Síntomas del tracto urinario inferior	<b>99</b>
5.1.3.1.Retención aguda de orina	<b>99</b>
5.1.3.2.Disfunción eréctil	<b>100</b>
5.1.4.Reacciones Vagales	<b>100</b>
5.2.Infecciosas	<b>101</b>
5.2.1.Factores que influyen en las complicaciones infecciosas	<b>101</b>
5.2.1.Leves	<b>101</b>
5.2.2.Graves	<b>101</b>
5.3.Mortalidad de la biopsia de próstata	<b>103</b>
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>105</b>
<b>III.MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>111</b>
1.Generalidades	<b>111</b>
2.Instalaciones	<b>111</b>

3.Método	<b>112</b>
3.1.Selección muestral	<b>112</b>
3.2.Diseño	<b>112</b>
3.3.Grupos de estudio	<b>112</b>
3.4.Variables estudiadas	<b>113</b>
4.Consentimientos informados	<b>115</b>
5.Análisis estadístico	<b>115</b>
6.Conflicto de intereses	<b>116</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>117</b>
1.Edad.	<b>119</b>
1.01.Edad en muestra general.	<b>119</b>
1.02.Edad en grupos GA, GB, GC	<b>119</b>
1.03.Edad en grupo GA.	<b>120</b>
1.03.1.Edad en subgrupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>120</b>
1.04.Edad en grupo GB.	<b>120</b>
1.04.1.Edad en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5	<b>122</b>
1.05.Edad en grupo GC	<b>124</b>
1.05.1.Edad en grupos GC1, GC2, GC3, GC4	<b>124</b>
2.Antígeno prostático total.	<b>126</b>

2.01 Antígeno prostático total en muestra general.	<b>126</b>
2.02. Antígeno prostático total en Subgrupos GA, GB, GC	<b>126</b>
2.03. Antígeno prostático total en grupo GA.	<b>128</b>
2.03.1. Antígeno prostático total en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>130</b>
2.04. Antígeno prostático total en grupo GB.	<b>130</b>
2.04.1. Antígeno prostático total en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5	<b>130</b>
2.05. Antígeno prostático total en grupo GC	<b>132</b>
2.05.1. Antígeno prostático en grupos GC1, GC2, GC3, GC4	<b>132</b>
3. Índice de Masa Corporal	<b>134</b>
3.01. Índice de Masa Corporal en muestra general.	<b>134</b>
3.02. Índice de Masa Corporal en Subgrupos GA, GB, GC	<b>134</b>
3.03. Índice de Masa Corporal en grupo GA.	<b>134</b>
3.03.1 Índice de Masa Corporal en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>134</b>
3.04. Índice de Masa Corporal en grupo GB.	<b>134</b>
3.04.1 Índice de Masa Corporal en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5	<b>134</b>
3.05. Índice de Masa Corporal en grupo GC.	<b>135</b>
3.05.1. Índice de Masa Corporal en grupos GC1, GC2, GC3, GC4	<b>136</b>
4. Volumen prostático (cc)	<b>136</b>
4.01. Volumen prostático (cc) en muestra general.	<b>141</b>

4.02.Volumen prostático (cc) en Subgrupos GA, GB, GC	<b>141</b>
4.03.Volumen prostático (cc) en grupo GA.	<b>141</b>
4.03.1.Volumen prostático (cc) en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>141</b>
4.04.Volumen prostático (cc) en grupo GB.	<b>142</b>
4.04.1.Volumen prostático (cc) en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5	<b>142</b>
4.05.Volumen prostático (cc) en grupo GC	<b>144</b>
4.05.1.Volumen prostático (cc) en grupo GC1, GC2, GC3, GC4	<b>144</b>
5.Diagnosticos Secundarios	<b>146</b>
5.01.Diagnosticos Secundarios en muestra general.	<b>146</b>
5.02.Diagnosticos Secundarios en grupos GA, GB, GC	<b>152</b>
5.03.Diagnosticos Secundarios en grupo GA.	<b>153</b>
5.03.1.Diagnosticos Secundarios en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>153</b>
5.04.Diagnosticos Secundarios en grupo GB.	<b>170</b>
5.04.1.Diagnosticos Secundarios en grupos GB1, GB2,GB3,GB4,GB5	<b>172</b>
5.05.Diagnosticos Secundarios en grupo GC	<b>187</b>
5.05.1.Diagnosticos Secundarios en grupos GC1,GC2,GC3,GC4	<b>190</b>
6.Antecedentes Quirúrgicos	<b>198</b>
6.01. Antecedentes Quirúrgicos en muestra general	<b>198</b>
6.02. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GA, GB, GC	<b>198</b>

6.03. Antecedentes Quirúrgicos en grupo GA	<b>201</b>
6.03.1. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>201</b>
6.04. Antecedentes Quirúrgicos en grupo GB	<b>210</b>
6.04.1. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5	<b>210</b>
6.05. Antecedentes Quirúrgicos en grupo GC	<b>215</b>
6.05.1. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GC1,GC2,GC3,GC4	<b>221</b>
7.Tratamiento concomitante	<b>221</b>
7.01. Tratamiento concomitante en muestra general	<b>221</b>
7.02. Tratamiento concomitante en grupos GA, GB, GC	<b>221</b>
7.03. Tratamiento concomitante en grupo GA	<b>226</b>
7.03.1. Tratamiento concomitante en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>226</b>
7.04. Tratamiento concomitante en grupo GB	<b>241</b>
7.04.1. Tratamiento concomitante en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5	<b>241</b>
7.05. Tratamiento concomitante en grupo GC	<b>257</b>
7.05.1. Tratamiento concomitante en grupos GC1,GC2,GC3,GC4	<b>257</b>
8.Resultados de AP	<b>267</b>
8.01. Resultados de AP en muestra general	<b>267</b>
8.02. Resultados de AP en grupos GA, GB, GC	<b>267</b>
8.03. Resultados de AP en grupo GA	<b>269</b>

8.03.1. Resultados de AP en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5	<b>269</b>
8.04. Resultados de AP en grupo GB	<b>271</b>
8.04.1. Resultados de AP en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5	<b>271</b>
8.05. Resultados de AP en grupo GC	<b>274</b>
8.05.1. Resultados de AP en grupos GC1,GC2,GC3,GC4	<b>345</b>
<b>V.DISCUSIÓN</b>	<b>287</b>
<b>VI.CONCLUSIONES</b>	<b>345</b>
<b>VII.BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>349</b>
<b>VIII.ANEXOS</b>	<b>378</b>



## **I.INTRODUCCIÓN**



## **1.La próstata**

### **1.1. Modelos anatómicos de la próstata**

#### *Anatomía zonal de la próstata*

La próstata es un órgano glandular del aparato genitourinario masculino, localizada anterior al recto, debajo y a la salida de la vejiga urinaria.

Es una glándula sexual accesoria que rodea a la uretra en la base de la vejiga y forma parte del sistema reproductivo del hombre (Cofey 1994, Dana, Michelin et al. 1995).

Produce secreciones, las cuales representan el principal compuesto (aproximadamente un 30%) del plasma seminal del eyaculado humano.

Una próstata sana tiene aproximadamente 3 cm de longitud, y pesa unos 20 gramos. Consta de una porción glandular que correspondería a 2/3 y una fibromuscular que sería 1/3 (Cofey 1994, Dana, Michelin et al. 1995).

La próstata y las vesículas seminales son los órganos sexuales secundarios más importantes en el varón. Su función principal es la secreción del líquido seminal, cuya utilidad primordial se centra en el transporte de los espermatozoides y la mejora de su supervivencia, facilitando con ello la fertilidad.

El crecimiento y desarrollo de la próstata es dependiente del estímulo androgénico, fundamentalmente de la testosterona producida en los testículos (Dana, Michelin et al. 1995).

Vamos a conocer más profundamente la anatomía de la próstata sana y normal, para posteriormente centrarnos y poder comprender mejor los cambios y alteraciones que sufre dicha glándula, y que puede desembocar en el tema que nos atañe, el cáncer de próstata (Dana, Michelin et al. 1995).

Embriológicamente, la próstata tiene su origen en el seno urogenital en su trayecto pelviano, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff. A partir del tercer mes y gracias al estímulo hormonal androgénico, las yemas epiteliales comienzan a separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del veru montanum y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata, bien diferenciada e individualizada, visible y distinguible incluso ya a partir del cuarto mes (Dana, Michelin et al. 1995).

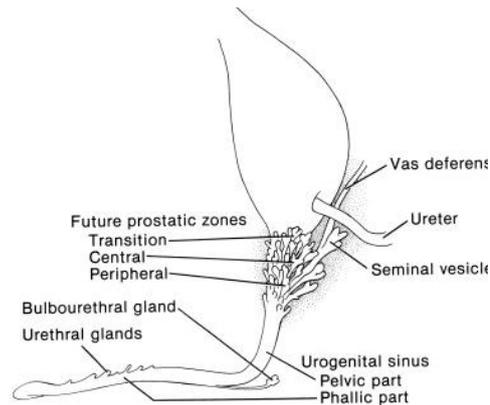


Figura 1. Desarrollo embriológico de la próstata. (Tomado de Larsen WJ. Human embryology. New York: Churchill Livingstone; 1997 (Wein, Kavoussi et al. 2012).

La primera descripción de la anatomía lobar de la próstata fue publicada por Lowsley en 1912, basándose en el estudio de glándulas embrionarias y fetales (Lowsley 1912).

Posteriormente, un acercamiento de la anatomía de la próstata fue la realizada por Huggins y Webster en 1948, que añadían a la teoría de Lowsley, la existencia de un lóbulo posterior como el lugar de origen más frecuente del cáncer de próstata (Huggins and Webster 1948).

#### **Modelo de Gil Vernet (Vernet 1953)**

En 1953, basándose en cortes histológicos de próstatas de diversos individuos, de diferentes edades vitales (fetales, infantiles y adultas) Gil Vernet propone su modelo de la anatomía de la próstata, apuesta por la no homogeneidad de esta glándula.

Este autor aboga por la división de la próstata en tres zonas, según el nivel de la desembocadura de los conductos glandulares en la uretra: próstata craneal (subdividida a su vez en dos lóbulos), próstata caudal e intermedia.

Las glándulas intraesfintéricas de Albarrán están contenidas en el esfínter interno a lo largo de la porción superior de la uretra. Las glándulas extraesfintéricas se dividen en dos lóbulos laterales infraesfintéricos y en un lóbulo medio (Vernet 1953).

#### **Modelo de McNeal (Mcneal 1968, Mcneal 1980)**

Posteriormente al trabajo de Gil Vernet, McNeal hace lo propio, y presenta su modelo de anatomía zonal de la próstata, el cual, es el que se ha aceptado internacionalmente en la actualidad como modelo de próstata estándar.

Su modelo anatómico queda dividido en cinco zonas:

- Zona Periférica.
- Zona Transicional.
- Zona Central.
- Estroma fibromuscular anterior.

- Zona de las glándulas periuretrales.

La división del modelo de McNeal se basa en la distinta apariencia citológica e histoquímica de cada una de las zonas glandulares.

Define también una uretra, que presenta una angulación de unos 35 grados en la mitad de ésta. Esta angulación divide la uretra en 2 porciones, proximal y distal, de unos 15 mm de longitud cada una, el veru montanum queda incluido en la uretra distal (Mcneal 1968, Mcneal 1980).

Los modelos de Gil Vernet y este de McNeal no son del todo opuestos ni diferentes. Algunas zonas del modelo de Gil Vernet tienen su paralelismo con aspectos del modelo de McNea (Halpern, Cochlin et al. 2002).

Sea uno u otro, lo que se tiene claro, es que se considera al veru montanum como el centro de gravedad de la próstata; se erige como el vértice del ángulo (de unos 145°) formado por la uretra proximal, y la uretra distal (Dana, Michelin et al. 1995).

Continuamos con el modelo de McNeal; éste realiza una subdivisión de la próstata en (Mcneal 1968, Mcneal 1980):

- Parte no glandular.
- Parte glandular.

La parte glandular representa un tercio de la glándula y está formada por el estroma fibromuscular, el cual está localizado en la parte anterior a la uretra prostática y es el lugar de inserción de las fibras musculares del esfínter estriado.

Los dos tercios restantes de la próstata se corresponden con la parte glandular que se localiza posterior y lateral a la uretra.

Por cada cinco unidades epiteliales existe una unidad estromal. Esta particular conformación tiene el objetivo de que el estroma debe comprimir el epitelio glandular en el momento de la eyaculación para secretar su contenido a la luz de la glándula.

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

- La vía simpática a través de las raíces espinales de D10-L1.
- La vía parasimpática a partir de las raíces nerviosas sacras S2-S4.
- La inervación somática desde S2-S4 a través de los nervios pudendos (Mcneal 1968, Mcneal 1980).

La principal inervación prostática llega vía simpática (adrenérgica), aunque la vía colinérgica (vía parasimpática) y las vías no adrenérgicas no colinérgicas también están implicadas (Mcneal 1968, Mcneal 1980).

La principal función del epitelio prostático es la producción del líquido prostático constituido mayoritariamente por una glicoproteína (PSA), imprescindible para mantener el semen con el grado de viscosidad adecuado. Normalmente, sólo un mínimo

porcentaje del PSA total producido (aproximadamente un 0.1%) es absorbido a través de las células basales y pasa a la sangre periférica (Cofey 1994, Abate-Shen and Shen 2000, Diamandis 2000, Schalken and van 2003).

La próstata es un órgano andrógeno dependiente, lo cual quiere decir que las acciones de esta glándula, están mediadas por la interacción entre el receptor androgénico y los andrógenos que viajan por el torrente sanguíneo (Schalken and van 2003).

El receptor androgénico es miembro de una superfamilia de factores de transcripción nuclear dependiente de su ligando (andrógenos) que median la acción de hormonas esteroideas y tiroideas.

Este receptor está situado en el cromosoma X (Filella, Alcover et al. 2003, Moorthi, Kathiresan et al. 2011).

Consta de tres sectores diferentes:

- Sector para activación de respuestas gen-específicas, que controla la actividad transcripcional desde el núcleo.
- Otro sector para la unión específica del ADN.
- Y un último sector de unión hormono-específica a los andrógenos (Filella, Alcover et al. 2003, Moorthi, Kathiresan et al. 2011).

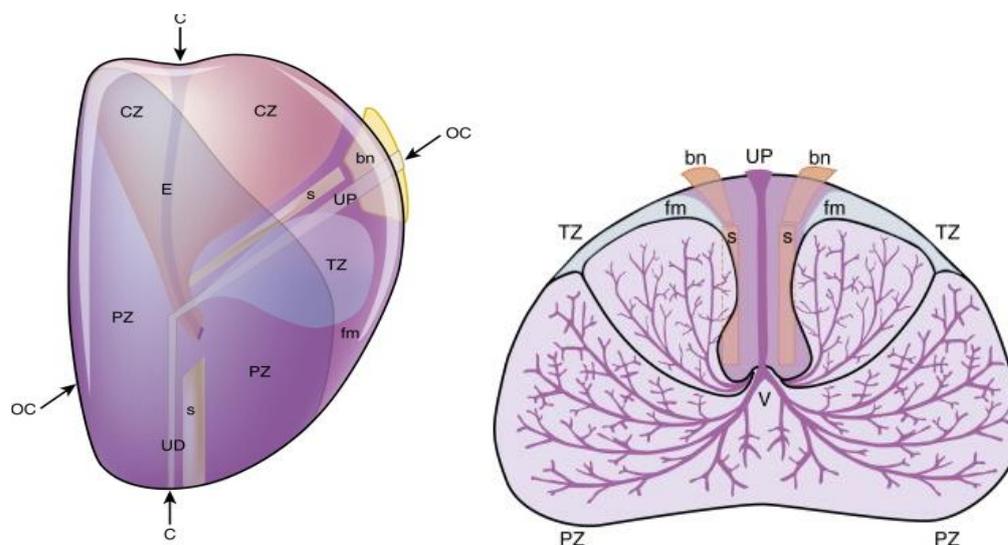


Figura 2. Topografía prostática.1. Corte sagital. Leyenda: UD: Uretra distal, UP:Uretra proximal, E: Conductos eyaculadores, bn: Cuello vesical, fm: Estroma fibromuscular anterior, s: Esfinter periprostático distal, CZ: Zona central, PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional. 2. Corte transversal. Leyenda: PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional, UP: Glándulas periuretrales, V: Verumontanum, s: Esfinter preprostático, bn: Cuello vesical (De McNeal JE, Bostwick DG: Anatomy of the prostate: implications for disease. In: Bostwick DG, ed. Pathology of the Prostate. New York, Churchill Livingstone, 1990; 2 (Wein, Kavoussi et al. 2012)).

## 1.2.Relaciones anatómicas de la próstata

La forma de la próstata se asemeja de algún modo a la de una pirámide cuya base se encuentra en contacto con el cuello vesical y su vértice, también denominado "ápex", lo hace con el esfínter uretral estriado. La superficie posterior de la misma es relativamente plana, ligeramente deprimida en su zona media, evidenciando el marcado carácter bilobulado de la glándula. Esta superficie limita posteriormente con la situación de la ampolla rectal a través de una doble capa serosa denominada "fascia de Denonvilliers". Más lateralmente, la glándula descansa sobre las proyecciones anteriores del complejo muscular del elevador del ano conformadas por los vientres musculares de los músculos pubococcígeos, que junto a los vientres pubo-rectales e iliococcígeos se imbrican con los músculos obturadores internos sobre las paredes laterales de la pelvis a cada lado. Esta situación de "protección anatómica" en la pelvis menor del varón, proporcionada por la musculatura del complejo del elevador inferolateralmente y las estructuras óseas púbicas anterosuperiormente, hacen complejo el abordaje quirúrgico de la glándula (Jewett, Eggleston et al. 1972).

El plexo prostático dorsal de Santorini se sustenta arquitecturalmente sobre la fascia periprostática, una capa derivada embriológicamente del mesodermo. Este plexo venoso descansa principalmente sobre el estroma fibromuscular anterior en la zona de la superficie prostática anterior, pero sus ramificaciones laterales pueden hacerlo sobre las facetas dorsales de la glándula, de forma más marcada en los casos de mayor volumen glandular (Walsh and Worthington 2001). La reflexión anterolateral de la fascia periprostática determina la fascia endopélvica o fascia pélvica lateral, separada por escasos milímetros del estrato más externo del tejido conjuntivo retroperitoneal. Esta última se continúa lateralmente cubriendo los vientres del pubococcígeo a ambos lados, para colocarse posteriormente sobre la superficie interna de los músculos obturadores internos, denominándose este nivel "fascia del obturador" (Jewett, Eggleston et al. 1972).

Las glándulas bulbouretrales, glándulas de Cowper, se sitúan craneales a la situación de la membrana perineal, considerada como capa inferior del diafragma urogenital. Los vasos y los nervios pudendos pasan a través del conducto o canal de Alcock, manteniendo una posición ligeramente inferior y lateral con respecto a la ubicación del complejo esfinteriano estriado.

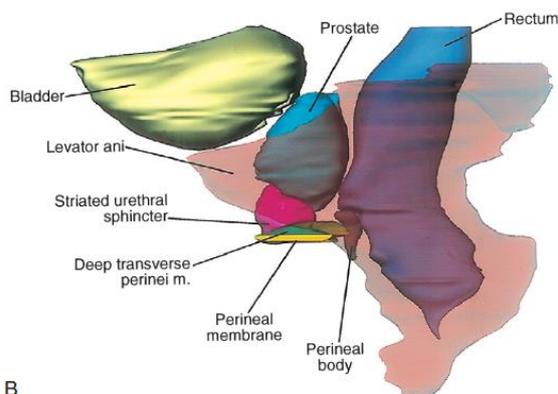


Figura 3. Relaciones topográficas de la próstata (De Brooks JD, Chao W-M, Kerr J. Male pelvic anatomy reconstructed from the visible human data set. J Urol 1998;159:868–72 (Wein, Kavoussi et al. 2012)).

## Anatomía arterial y venosa prostática

Las venas de la próstata desembocan en el plexo de Santorini. Es necesario tener una comprensión completa de estas venas para evitar el sangrado excesivo y para asegurar un campo sin sangre en la exposición de la uretra membranosa y el vértice de la próstata. La vena dorsal profunda del pene se ubica debajo de la fascia Buck entre los cuerpos cavernosos y penetra en el diafragma urogenital, para dividirse en tres ramas principales: la rama superficial y los plexos venosos laterales derecho e izquierdo (Reiner y Walsh, 1979). La rama superficial, que viaja entre los ligamentos puboprostáticos, es la vena localizada centralmente y que cubre el cuello de la vejiga y la próstata. Esta vena es fácilmente visualizada y de manera temprana en las operaciones retropúbicas y sus ramas se comunican a través de las ramas de la propia vejiga y de la fascia endopélvica. La rama superficial se encuentra fuera de la fascia prostática anterior.

El tronco común y plexos venosos laterales están cubiertos y ocultos por la fascia prostática y endopélvica. Los plexos venosos laterales atraviesan posterolateral y se comunican libremente con el pudendo, obturador y plexos vesicales. Cerca de los ligamentos pubo-prostáticos, pequeñas ramas del plexo lateral a menudo penetran en la musculatura de la pared lateral pélvica y se comunican con la vena pudenda interna. El plexo lateral interconecta con otros sistemas venosos para formar la vena vesical inferior, que desemboca en la vena ilíaca interna. Con el complejo de venas y plexos anastomosados libremente, cualquier laceración de estas estructuras friables puede dar lugar a una considerable pérdida de sangre (Reiner y Walsh, 1979).

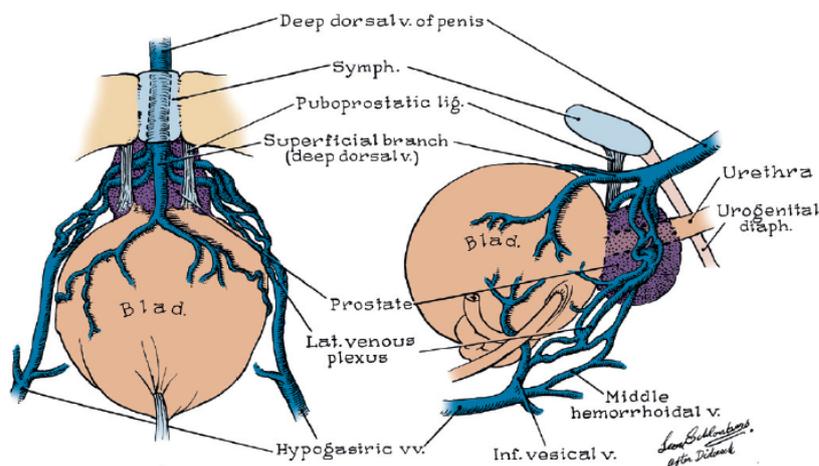


Figura 4. Abordaje anatómico en el manejo quirúrgico del plexo de Santorini (Wein, Kavoussi et al. 2012).

### 1.3. Influencia hormonal en la próstata

Las hormonas regulan la influencia del estroma sobre el epitelio glandular (Schalken and van 2003).

La que tiene mayor importancia es la testosterona, y ejerce su acción por un mecanismo de difusión por la membrana; actúa sin canales específicos sobre el receptor

androgénico; pero no actúa directamente, sino a través de su metabolito activo, la dihidrotestosterona (DHT) (Uribe 2005, Moorthi, Kathiresan et al. 2011).

Para la conversión de testosterona en DHT es necesaria la 5-alfa reductasa. Ésta es una isoenzima que se produce mayoritariamente en el estroma prostático y en menor cantidad en las células basales del epitelio (Schalken and van 2003).

Otras sustancias mediadoras, de segunda importancia, son los estrógenos.

Y podemos encontrar dos tipos de receptores estrogénicos en la glándula prostática:

-Los receptores alfa: únicamente presentes en el estroma.

-Los receptores beta: en las células secretoras luminales del epitelio (Moorthi, Kathiresan et al. 2011).

Los estrógenos pueden ser aromatizados a andrógenos en una reacción metabólica irreversible.

Ésta es parte de la génesis de la Hiperplasia Prostática Benigna (HBP), pero también lo será del Adenocarcinoma de próstata (Schalken and van 2003).

Y por último, el tercer grupo de mediadores son los factores de crecimiento, que necesitarán de receptores específicos. Los factores de crecimiento, intervienen en el efecto mitogénico de los andrógenos en el papel del crecimiento prostático.

Estos factores son péptidos solubles que actúan en la próstata sana de forma autocrina (epitelial) que es la vía secundaria en el tejido normal prostático, pero que se convierte en la vía principal en el cáncer.

Y actuarán de forma paracrina (estromal que es la vía principal en el tejido normal), iniciando una compleja cascada de eventos ( fosforilación, disociación de proteínas, dimerización o alteración de la transcripción a genes específicos....) (Uribe 2005, Moorthi, Kathiresan et al. 2011).

La próstata secreta varias proteínas como pueden ser: fosfatasa ácida, seminina, activador de plasminógeno y antígeno prostático específico (PSA) (Cofey 1994, Schalken and van 2003).

El PSA es una serin-proteasa, cuya función fisiológica es disolver el semen coagulado, que se forma por acción de las proteínas de las vesículas seminales, a los pocos minutos de la eyaculación.

Un aumento de su cantidad en la sangre acompaña frecuentemente a un crecimiento anormal de la glándula, por lo cual el PSA es el marcador más importante, hasta la fecha, para la detección del cáncer de próstata (Cofey 1994, Schalken and van 2003).

El PSA también existe en el suero en forma libre (PSA libre) o unido a inhibidores de proteasas (principalmente  $\alpha$ -1 antiqumiotripsina) (Cofey 1994, Diamandis 2000, Schalken and van 2003).

## **2.Cáncer de próstata**

El cáncer de próstata es una malignización del tejido prostático, de lento desarrollo que se caracteriza por un desequilibrio entre las reacciones de división y muerte celular de las células prostáticas (Gimeno and Piñango 1994).

Este se desarrolla en un 90% en la zona periférica, y otro 10% se desarrolla en la zona transicional y la zona central (Wang, Valenzuela et al. 1979).

Más del 90% del cáncer de próstata son adenocarcinomas que provienen de las células epiteliales secretoras. Estas contienen receptores de andrógenos en su superficie, por tanto como hemos repetido en varias ocasiones, son andrógeno dependientes (Gimeno and Piñango 1994).

### **2.1.Historia natural del cáncer de próstata**

Hoy día, la historia natural del cáncer de próstata sigue siendo un punto de desavenencias y desencuentros; sobre todo diferencias dadas por la heterogeneidad de la evolución y progresión de la enfermedad tras el diagnóstico, y diferencias en la prevalencia de ésta.

Los estudios que han llegado a conclusiones más firmes, han sido los realizados sobre basándose en el análisis de tratamiento conservador-observacional o estudios de vigilancia activa y los estudios realizados en piezas quirúrgicas y de autopsia.

Una vez diagnosticado el cáncer de próstata, su progresión es particularmente lenta.

En los casos de enfermedad metastásica, la supresión hormonal consigue controlar la enfermedad una media de 2 a 4 años, hasta que la enfermedad recidiva, y vuelve a progresar, momento desde el cual la media de supervivencia es de 1-2 años (Chodak, Thisted et al. 1994).

En los casos de enfermedad localizada la progresión de la enfermedad es mucho más lenta y la forma de manifestarse clínicamente es muy heterogénea. Esto era de lo que habíamos hablado previamente, de la diversidad de líneas celulares, con su propio camino de progresión y agresividad que nos llevará a los diversos comportamientos clínicos, múltiples y diferentes.

Distintos estudios realizados concluyen que existen diferentes factores como el grado de diferenciación celular o el volumen tumoral, que ayudan a predecir el comportamiento de la enfermedad y la supervivencia de la misma.

Chodak y Albertsen afirman que los cánceres prostáticos bien diferenciados tienen una supervivencia mucho mayor que aquellos con líneas celulares menos diferenciadas y más agresivas (McNeal 1968, Albertsen, Fryback et al. 1995).

Otros autores como Stamey o McNeal basando sus teorías en piezas de prostatectomía y autopsias, y relacionan el volumen tumoral, grado histológico y la agresividad tumoral, y demuestran que a mayor volumen tumoral mayor es el grado de indiferenciación del

tumor con lo que mayor es la probabilidad de enfermedad extraprostática (y la consiguiente menor supervivencia)(Stamey, Freiha et al. 1993, Lin and Lange 2000).

Por tanto, en resumen, en el cáncer prostático existen distintas líneas celulares, que dan lugar a diversos tipos de crecimiento, progresiones y supervivencia. Hay líneas que presentan un crecimiento lento, con escasas posibilidades de progresión y tasas de supervivencia superiores a los 10 años, mientras que otras tienen un índice de crecimiento más rápido y son más agresivas.

Por ello, los tumores formados por células con lento crecimiento y más diferenciados no se beneficiarían de un diagnóstico precoz, a diferencia de aquellos más voluminosos e indiferenciados en los que sí existe el beneficio de un diagnóstico y tratamientos precoces (Berenguer, Páez et al. 2003).

El ciclo celular se realiza de una manera especial en las células prostáticas. La mitosis es dependiente de andrógenos (en especial de DHT) y de los factores de crecimiento, excepto del TGF-B, que es antagonista del crecimiento en condiciones normales. En el estroma prostático, el complejo receptor androgénico-dihidrotestosterona activa la secreción de los factores de crecimiento, que llegan hasta el epitelio, donde inician la señal para la proliferación y supervivencia de las células epiteliales secretorias (Hanahan and Weinberg 2011).

A partir de ahí los distintos factores de crecimiento activan cascadas de activación o represión; que cuando se desarrolla el cáncer, se usarán las proteínas y genes a favor de la perpetuación de éste (Hanahan and Weinberg 2000).

En condiciones normales la función vital del epitelio glandular prostático es secretar PSA, pero cuando existe una malignización, se producirá una vía aberrante de producción de los mismos factores de crecimiento. Se producirán de modo autocrino y siempre a favor del crecimiento del tumor. El tumor usará la DHT disponible que sin embargo ya no es indispensable. El tumor será capaz de retroalimentarse en forma autocrina con factores de crecimiento sintetizados para favorecerse y al igual de otras sustancias como andrógenos suprarrenales, estrógenos y progesterona, que antes eran de menor importancia que la DHT.

Cuando ocurre la transformación a cáncer, los mecanismos paracrinos de acción en el receptor androgénico son reemplazados por un mecanismo autocrino. Las células cancerosas son cada vez menos dependientes de los factores celulares estromales (Hanahan and Folkman 1996, Hanahan and Weinberg 2000, Isaacs, Marzo et al. 2002).

## **2.2.Epidemiología del cáncer de próstata**

El cáncer es una de las enfermedades que ocupan las más altas tasas de mortalidad en el mundo, principalmente y en concreto en países en desarrollo (OMS, 2008).

Se han estimado los fallecimientos secundarios a esta causa, en aproximadamente unos 12.7 millones, y según pasa el tiempo se incrementa el número de nuevos casos de cáncer (OMS, 2008).

El cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado y la principal causa de muerte entre las mujeres, representa el 23% del total de casos de cáncer y el 14% de las muertes por dicha patología. El cáncer de pulmón es el principal tumor en los hombres, representando el 17% del total de nuevos casos de cáncer y el 23% de las muertes totales por cáncer (OMS, 2008)

Se prevé que a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2007 y 2030 (pasará de 7,9 millones a 11,5 millones de defunciones), debido en parte al crecimiento demográfico y por otro lado, a causa del envejecimiento de la población. Y así mismo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2007 a 15,5 millones en 2030 (Oliver, May et al. 2001). (OMS, 2008).

En la mayor parte de los países desarrollados el cáncer es la segunda causa principal de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares (Franks 1954). Pero así mismo, datos epidemiológicos de la última década muestran el comienzo de esta tendencia también en el mundo menos desarrollado, hablamos de los países «en transición» y países de ingresos medianos, como pueden ser América del Sur y Asia (Wynder, Mabuchi et al. 1971, Silvergauer 1987, Parkin, Bray et al. 2001).

El cáncer de pulmón es responsable del mayor número de fallecimientos que cualquier otro tipo de cáncer, y se prevé un aumento de esta tendencia hasta 2030 sino se consigue más control del hábito tabáquico de la población. El cáncer de próstata constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones (Quinn and Babb 2002).

Algunos tipos de cáncer, como los de próstata, mama y colon, son más frecuentes en los países desarrollados (Jemal, Siegel et al. 2008). Otros tipos de cáncer, como los de hígado, estómago y cuello uterino, son más frecuentes en los países en desarrollo (OMS, 2008).

Según la OMS, hasta el 2008 tanto el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata están a la cabeza de la incidencia de cánceres en hombres a nivel mundial, y con respecto a las mujeres la mayor incidencia pertenece al cáncer de mama y el cérvico uterino.

El cáncer de próstata representa en el mundo la cuarta neoplasia más frecuente en el hombre, siendo probablemente la enfermedad oncológica más prevalente.

En la actualidad, es la neoplasia visceral más frecuente en el varón y en Estados Unidos, es la segunda con mayor mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y por delante del cáncer colorrectal (Franks 1954, Parkin, Pisani et al. 1993, Hsing and Devesa 2001, Jemal, Siegel et al. 2008).

En el año 2030 el 19,6% de la población mundial será mayor de 65 años y tenemos datos, de que la probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata para los varones de 60 años es del 15%, con lo que esto nos da una idea de la dimensión que alcanzará esta enfermedad en un futuro próximo (Berenguer, Páez et al. 2003).

En España se diagnostican unos 13.300 casos anuales de cáncer de próstata, lo que representa el 13,6% de los tumores entre los hombres. Aunque la incidencia en España,

en comparación con el resto de países desarrollados, se puede considerar baja, la tendencia es a aumentar, sobre todo desde principios de los años 90.

En Europa el cáncer de próstata tiene una incidencia en autopsias del 30%, una incidencia de detección casual del 12%, una incidencia cuando ya hay manifestaciones clínicas del 4% y una mortalidad específica del 2% (Jensen, Esteve et al. 1990, Arrizabalaga and Navarro 1994, Moorthi, Kathiresan et al. 2011).

El cáncer de próstata, con exclusión del cáncer superficial de piel, es el tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres americanos (Altwein 1992). Es considerado como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, después del cáncer de pulmón.

Según la Sociedad Americana del Cáncer, durante 1993, aproximadamente 165.000 nuevos casos fueron diagnosticados, y ocurrieron más de 35.000 muertes debidas al cáncer de próstata.

Estas cifras representan el 23% de todos los cánceres diagnosticados en hombres y el 12% de todas las muertes cáncer-dependientes en varones (Cupp and Oesterling 1993). Su incidencia aumenta alrededor de un 3% anualmente (Crawford and Antoní 1993), y como consecuencia directa también su mortalidad. En los pasados 12 años la incidencia de cáncer de próstata se incrementó en un 50 %, y las muertes aumentaron un 40% (Walsh 1993).

Las tendencias de la mortalidad por cáncer de próstata varían considerablemente de un país a otro en el mundo industrializado (Helgesen, Holmberg et al. 1996). La mortalidad por cáncer prostático se ha reducido en Estados Unidos, Austria (Ilic, O'Connor et al. 2007), Reino Unido y Francia, mientras que la supervivencia a los 5 años ha aumentado en Suecia, debido probablemente a un incremento de la actividad diagnóstica y a una mayor detección de tumores no mortales (Post, Kil et al. 1999, Parnes, House et al. 2004).

El descenso de la mortalidad observado recientemente en los Estados Unidos se atribuye a menudo a la política de cribado agresivo adoptada de forma generalizada, aunque aun no hay una prueba absoluta de que el cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA) reduzca la mortalidad por cáncer de próstata (Bartsch, Horninger et al. 2001).

A pesar de la importante morbilidad y mortalidad del cáncer de próstata, su etiología es aún un mundo parcialmente desconocido. Es una enfermedad heterogénea, con una historia natural difícil de predecir (Ries, Kosary et al. 1998, Andriole, Crawford et al. 2009).

Conocer ciertos aspectos de su epidemiología, como pueden ser la disociación entre incidencia y prevalencia, las grandes diferencias étnicas y geográficas en cuanto a incidencia y mortalidad, la influencia ambiental... son fundamentales para poder identificar agentes inductores, promotores o protectores de este tipo de neoplasia, así como para definir estrategias preventivas y plantear posibles opciones terapéuticas (Ries, Kosary et al. 1998).

## Incidencia

La incidencia del cáncer de próstata ha cambiado de forma significativa en las últimas décadas. Entre los posibles factores que han provocado un aumento de la incidencia del cáncer de próstata destacan:

- Envejecimiento de la población y aumento de la esperanza de vida.  
Ya que el cáncer de próstata ocurre más frecuentemente siguiendo una relación directa al aumento de la edad, un aumento en la esperanza de vida de los varones de nuestra población, condiciona el aumento de la aparición y diagnóstico de tumores prostáticos. El cáncer de próstata se da con mayor frecuencia en hombres mayores, ya que la próstata sigue creciendo durante la mayor parte de la vida de un hombre, con lo que a partir de los 60 años con gran frecuencia, se produce una condición inocua llamada próstata "agrandada" o hipertrofia prostática benigna (HBP), mucho más común que el cáncer de próstata (Bartsch, Horninger et al. 2001).
- El cáncer de próstata es un tipo de cáncer que crece lentamente. Cuando se desarrolla muy a finales de la vida, como se produce en un alto porcentaje de casos, la repercusión de la enfermedad puede ser mínima, aumenta la incidencia. Pero muchos hombres con cáncer de próstata mueren con el tiempo de causas no relacionadas con el cáncer de próstata per sé (Bartsch, Horninger et al. 2001).
- Disminución de otras causas de mortalidad.
- Mejoras en las técnicas de diagnóstico por imagen, más métodos diagnósticos, más efectivos y eficaces, que hacen que tumores que se habrían infradiagnosticado en el pasado sean evidenciados en la actualidad.

En especial la Ecografía Transrectal, asociando la aparición de nuevos elementos de imagen (el doppler o el contraste sonográfico) protocolos de biopsia prostática ecodirigida y la determinación de los niveles del antígeno prostático específico (PSA) para un diagnóstico precoz, y el desarrollo y conocimiento de nuevas formas moleculares de este antígeno PSA (Bartsch, Horninger et al. 2001).

- Programas de detección precoz del cáncer de próstata, junto con una mayor educación sanitaria, existencia de una mayor información a las personas y/o familiares con mayor riesgo. La población está cada vez más involucrada y concienciada del mantenimiento de su salud y su calidad de vida, aumentando sus controles, analíticas y revisiones médicas, aumentando su periodicidad (Ries, Kosary et al. 1998, Andriole, Crawford et al. 2009) etc...

Los varones están teniendo con el paso de los años comportamientos más saludable. Con lo que, una persona más sana, aumenta su esperanza de vida, sus controles vitales periódicos hacen que puedan hacerse detecciones precoces de alteraciones, como en este caso nos trata, tumores prostáticos.

Aumento de las intervenciones quirúrgicas realizadas sobre enfermedades benignas de la próstata, como la hiperplasia prostática benigna, (Resección transuretral...) con un

aumento significativo del diagnóstico incidental de cáncer en estadio precoz (Ries, Kosary et al. 1998, Andriole, Crawford et al. 2009).

Esta tendencia al aumento de la incidencia, es independiente de la edad y del nivel socioeconómico, aumenta, simplemente en general.

Este tipo de tumor tiene una gran variabilidad en su incidencia, según países, poblaciones étnicas... siendo mayor en regiones occidentales desarrolladas con respecto a otras en vías de desarrollo (Grönberg 2003).

Este fenómeno plantea la hipótesis de que puedan existir factores ambientales implicados directamente en la etiología de la enfermedad.

Existen un gran número de estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos (programa SEER) que confirman el hecho de que la incidencia del cáncer de próstata es mayor en varones afro-americanos que en varones de raza blanca.

Por ejemplificar esto, en la población menor de 65 años la incidencia de la enfermedad en varones blancos-americanos se sitúa en 45/100000, siendo de 81/100000 nuevos casos en los afro-americanos (Quinn, D'Onofrio et al. 2003).

El riesgo calculado para que una persona desarrolle un cáncer clínicamente evidenciable a lo largo la vida fue de 8.7 % para hombres blancos y 9.4 % para hombres negros ( estudio del National Cancer Institute Surveillance en su Epidemiology and End Results (SEER) (1984-86) (Ries, Kosary et al. 1998, Andriole, Crawford et al. 2009).

Y el riesgo estimado de fallecer por cáncer se calculó en aproximadamente un 3 % (Quinn, D'Onofrio et al. 2003).

En Estados Unidos un hombre es diagnosticado con cáncer de próstata cada 3 minutos y una muerte como consecuencia de esta enfermedad se estima que ocurre cada 15 minutos (Wynder, Mabuchi et al. 1971).

Estas son las estadísticas puntuales de los Estados Unidos, no es una estadística generalizada, ni podemos englobar una estandarización de estos datos. Ya que parece que la incidencia del cáncer de próstata no es igual en todos los países, y dentro incluso de cada nación, existen discordancias igualmente, debido a factores como puede ser la raza.

Por ejemplo, si tomamos como referencia el factor de riesgo edad, a igual añosidad, la incidencia de este tipo de tumor en americanos, es un 50% mayor en la raza negra que en los blancos (Hutchison 1981, Silverguer 1987).

Estas estadísticas se basan en datos americanos, ya que en Europa, no se han realizado registros tan uniformes, aunque ciertamente, se puede decir, por datos aproximados, que el comportamiento de la enfermedad es similar: crecimiento moderado de la incidencia desde 1975 hasta 1986 y aumento significativo desde entonces hasta convertirse en uno de los cánceres más frecuentes en el varón europeo (Wilt 2003).

Un dato sorprendente es el aumento de las tasas de mortalidad, lo que nos indica y hace pensar, que el aumento de la incidencia no solo sea causa de un diagnóstico casual o precoz, sino que pueda también tener que ver en factores, patrones implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Ya que como hemos comentado, nos es desconocida aún la causa exacta de este tipo de cáncer, no sabemos si es posible prevenir muchos casos de esta enfermedad, o hay factores de riesgo que están fuera de nuestro control preventivo (Fernández 1994).

Las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata son la prevención primaria, el diagnóstico precoz y los avances y mejoras en las diferentes alternativas de tratamiento con intención curativa en estadios precoces. De esta manera, se ha conseguido disminuir el índice de mortalidad ajustado por edad en Estados Unidos en un 15% (Haas, Montie et al. 1994).

Estadísticas uro-oncológicas realizadas en España (1993) arrojan datos que refieren que en nuestro país la incidencia ronda el 22.8%, mientras que la media de otros países estaría en un 44.75% (Sempere, Pinzón et al.).

### Prevalencia

La prevalencia de cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la American Cancer Society estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (Mcneal 1968).

Ahora bien, la demostración histológica del cáncer de próstata no implica la presencia de manifestaciones clínicas ni de progresión de la enfermedad.

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia de que aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de prevalencia permanecían similares (Sakr, Grignon et al. 1996, Sanchez-Chapado, Olmedilla et al. 2003).

Estudios autópsicos de prevalencia realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols demuestran en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afro-americanos con independencia del grupo de edad, siempre fue más elevada en los primeros con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afro-americano (Sakr, Grignon et al. 1996,

Sanchez-Chapado, Olmedilla et al. 2003).

#### Prevalencia del cáncer de Próstata. Cáncer de próstata subclínico

Estudios realizados en autopsias objetivan que hasta un 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad; con lo que un 9,5% tendrán el riesgo de ser diagnosticados de cáncer de próstata a lo largo de su vida y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad un 3% de ellos (Mcneal 1968).

Se han encontrado signos histológicos de cáncer de próstata en el 42% de pacientes fallecidos por otras causas. Estos datos nos hacen concluir que un escaso porcentaje de pacientes con células cancerosas en la glándula presentarán manifestaciones clínicas (Mcneal 1968, McNeal, Bostwick et al. 1968, Sauvain, Palascak et al. 2006).

El cáncer de próstata tiene un crecimiento relativamente lento (tiempo de duplicación de 2 a 4 años en tumores confinados en la glándula). Existen así, tumores de bajo grado, con pequeño volumen neoplásico y no invasores, que presentarán un riesgo escaso para la salud y para la vida del huésped.

La prevalencia del cáncer de próstata clínicamente detectable no ha aumentado en los últimos años, lo que refuerza el supuesto de que la mayoría de los cánceres histológicos y/o latentes no desarrollarán enfermedad clínicamente objetivable.

Con lo que, podemos definir el cáncer de próstata insignificante o indolente como:

- Tumor limitado al órgano.
- Volumen tumoral inferior a 0,5 cc.
- Signos favorables en la biopsia (Gleason < de 6 y sin Gleason 4-5, menos de 3 cilindros afectados y ningún cilindro con más del 50% de afectación) (Epstein, Walsh et al. 1994).

Autores como Epstein y Goto estiman un valor predictivo positivo de cáncer indolente del 95% y 75%, respectivamente (Goto, Ohori et al. 1996, Kattan, Eastham et al. 2003).

Kattan también publica el desarrollo de su nomograma como modelo estadístico para predecir la presencia de cáncer indolente a partir de variables clínicas como el PSA, volumen prostático determinado por ecografía, estadio clínico y hallazgos en la biopsia prostática (Gleason, número y porcentaje de cilindros afectados, longitud total del cáncer en todos los cilindros y longitud total del tejido no canceroso) (Gao, Mohideen et al. 2000).

La necesidad de diagnosticar estos cánceres subclínicos es un gran reto para la urología actual.

Pero es muy difícil delimitar con certeza el potencial biológico del cáncer histológicamente detectable, ya que la biopsia prostática, tiene sus limitaciones y podría subestimarlos.

El desafío es ser capaces de discriminar y detectar con los medios diagnósticos disponibles aquellos cánceres localizados, agresivos y sintomáticos en los que es

posible modificar la historia natural de la enfermedad con un tratamiento local definitivo, de aquellos tumores subclínicos y poco agresivos que no precisarán tratamiento (Epstein, Walsh et al. 1994).

Con el fin de intentar salvar las limitaciones diagnósticas, aparecieron varios modelos predictivos basados en parámetros diagnósticos estándar. Nomogramas como el de Kattan podrían ser de ayuda en cuanto a discriminar este tipo de tumores y a elaborar una estrategia terapéutica adecuada.

### **2.3. Etiología y factores de riesgo**

Ya hemos repetido insistentemente que no conocemos las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; pero sí podemos decir, que se conocen ciertos factores o determinadas situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad (Alemán and García 1995).

Por ejemplo, tener antecedentes familiares de cáncer prostático, edad avanzada, la cultura occidental, raza afro-americana son situaciones de riesgo para desarrollar un cáncer prostático (Barrett-Connor, Garland et al. 1990).

Los tres factores de riesgo más conocidos y con evidencia más que demostrada son (Grönberg 2003):

- El aumento de edad.
- Origen étnico.
- Herencia.

Vamos a detenernos brevemente en cada una de ellos, para ver su implicación y/o relación con el cáncer de próstata.

#### Edad

La edad, factor primordial, principal. Como ya se ha comentado previamente, la prevalencia del cáncer prostático, en la forma que sea (latente o ya detectada clínicamente) aumenta en relación directamente proporcional con la edad, de forma más rápida que pueda ocurrir en cualquier otro tipo de cáncer.

Menos de un 1% de los casos de cáncer de próstata se diagnostican antes de los 40 años (Barrett-Connor, Garland et al. 1990). Datos derivados de estudios de autopsia muestran que entre el 30% y el 40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y aproximadamente el 70% de los hombres mayores de 70 años (Mcneal 1968, Grönberg 2003).

#### Hormonas

El cáncer prostático es un tumor andrógeno-dependiente. Estudios con animales han demostrado una alta incidencia de tumores inducidos in vivo a causa de un tratamiento crónico a base de testosterona.

Esta relación con los andrógenos, está sustentada también en otros hallazgos. El cáncer

de próstata es raro en pacientes con privación androgénica (hombres castrados antes de la pubertad) Con lo que distintos tipos de estudios han demostrado esta dependencia, existiendo entonces una relación directa entre los niveles plasmáticos de androstendiona y el desarrollo del cáncer prostático (Kyprianou and Isaacs 1988).

El mecanismo por el cual los andrógenos favorecen el desarrollo del cáncer de próstata parece encontrarse en la capacidad anabolizante, como hemos explicado en las bases moleculares del cáncer de próstata, a través del aumento de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis (Chan, Stampfer et al. 1998).

Esta dependencia androgénica ha constituido la base para el tratamiento paliativo del cáncer prostático con bloqueo androgénico.

También se ha observado una fuerte relación entre los niveles de IGF-I (*Insuline-like Growth Factor I*), ya que este factor de crecimiento, actuaría estimulando la actividad mitógena de las células epiteliales prostáticas. Pero por otro lado, los niveles de IGF-II están inversamente relacionados con el desarrollo del cáncer de próstata (Zhang, Kiel et al. 2002).

Según los resultados obtenidos en el estudio de Framingham, los hombres con aumento de densidad ósea pueden tener un riesgo mayor de desarrollar un cáncer prostático (Ross, Bernstein et al. 1986).

Y se ha relacionado la existencia de esa alta densidad ósea con la exposición mantenida a altos niveles de andrógenos, IGF-I y la ingesta de calcio.

### Raza

Los hombres afroamericanos presentan tasas más altas de cáncer prostático. Se ha intentado explicar este hecho a través de una hipótesis de diferencias hormonales.

Los hombres afroamericanos presentan unos niveles de testosterona en sangre un 13% más altos que los blancos (Ross, Bernstein et al. 1992). En otros estudios también se han objetivado diferencias en la actividad 5-alfareductasa, que podrían explicar diferencias raciales, en este caso, la baja incidencia de cáncer de próstata entre los hombres japoneses (Roach, Lu et al. 2003).

Sin embargo, cuando se ha analizado el factor raza en relación a la supervivencia de hombres con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia externa (ensayos randomizados) no se han podido sacar diferencias concluyentes, que demuestren que la raza constituya un factor pronóstico independiente cuando se estratifican los pacientes en función del grupo de riesgo y el tratamiento realizado (Breslow, Chan et al. 1977).

La frecuencia de cánceres detectados en la necropsia es aproximadamente la misma en diferentes partes del mundo (Quinn and Babb 2002). Pero esto contrasta, con que la incidencia del cáncer de próstata difiera entre las distintas zonas geográficas; por ejemplo cuando los varones japoneses emigran a Hawai, California, su riesgo aumenta, aproximándose al de los varones estadounidenses (Zaridze, Boyle et al. 1984, Kolonel, Altshuler et al. 2004). Esto entonces nos indica que hay factores exógenos que influyen

en el riesgo de progresión desde el cáncer indolente o latente al cáncer clínico (Kolonel, Altshuler et al. 2004).

Se está estudiando el por qué de estas diferencias étnicas. Se hace hipótesis de que el aumento de la incidencia en la raza negra sea que la diferencia sea sólo en la forma clínicamente evidenciable de la enfermedad, y que pudiera ser similar la prevalencia del carcinoma incidental de próstata en ambas razas.

Ya que tomando como base la mayor mortalidad por causa de cáncer de próstata entre afroamericanos, pudiera deberse a una relación con la pobreza, un déficit de información y educación sanitaria sobre el tema, difícil acceso a medios de diagnóstico avanzados... más que fuera un factor una característica racial inherente (Kolonel, Altshuler et al. 2004).

Pero otros estudios, abogan por la hipótesis, de que incluso el carcinoma de próstata latente es más prevalente en la población negra.

Habrá que seguir estudiando estas posibles discordancias de hipótesis, para tomar partido en posibles métodos de diagnóstico y/o tratamiento precoz en personas con mayores factores de riesgo.

Se concluye que los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de padecer un cáncer de próstata clínico, mientras que los factores exógenos influirán de forma importante en este riesgo.

Podemos determinar factores exógenos tales como: consumo de alimentos, modelo de conducta sexual, alcohol, radiación, exposición a determinadas sustancias... (Calle, Rodríguez et al. 2003) los explicaremos a continuación.

### Dieta

En base a un estudio prospectivo poblacional con más de 900.000 adultos se ha podido establecer una relación entre la obesidad y el riesgo de fallecer a causa de cáncer, entre ellos, en concreto, el cáncer de próstata (Chang, Huersting et al. 2001).

Se vio, que el exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos lipídicos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes, aumentando los niveles totales de hormonas sexuales y con ello el riesgo de cáncer prostático.

La leptina es una hormona relacionada con la adiposidad que se encuentra a niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina desempeña un papel en la angiogénesis, y así aumenta la relación obesidad-cáncer de próstata (Chen, Stacewicz-Sapuntzakis et al. 2001).

Ciertos investigadores recomiendan como forma de prevención del cáncer de próstata una dieta concreta baja en grasas. Realmente se desconoce cuál es la mejor dieta, pero se cree en el efecto protector de algunos alimentos:

- El tomate, rico en licopeno, que reduciría el daño oxidativo del ADN

(Giovanucci 1998, Giovannucci, Rimm et al. 2002).

– Ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante (Fincham, Hill et al. 1990).

### Tabaco

A pesar de haber realizado estudios, análisis, casos-contróles no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (Hsing, McLaughlin et al. 1991).

Pero sí, estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, sacando la conclusión de que los fumadores presentan un aumento del riesgo relativo de 1.5-2 (Merrick, Butler et al. 2004).

En un estudio reciente (sin significación estadística) realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores (Dennis, Lynch et al. 2002).

### Hipertrofia benigna de próstata

Podríamos pensar en que un agrandamiento anormal, una proliferación de tejido prostático sería precursor, o indicaría un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata.

Pero aquí exponemos varios argumentos para determinar que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos.

En primer lugar: las diferencias de ubicación dentro de la glándula prostática. Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata (según el modelo anatómico de McNeal), y la mayoría de los tumores restantes se ubican a nivel periuretral en la llamada zona de transición. Y curiosamente, la mayoría de áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional.

En segundo lugar, el principal componente de la HBP es una proliferación estromal, a diferencia de la proliferación a expensas del tejido glandular que es el que encontramos en los tumores prostáticos (Uribe 2005).

Aunque la HBP y el cáncer de próstata tienen en común una dependencia androgénica, no se ha podido demostrar una relación directa entre el desarrollo de la HBP y del cáncer de próstata.

Es probable que la existencia de síntomas miccionales obstructivos y/o irritativos derivados de una HBP, hagan que el sujeto acuda con más frecuencia, o simplemente acuda a realizarse revisiones urológicas y, por lo tanto, por probabilidad, se diagnostiquen más cánceres prostáticos (Uribe 2005).

## Infecciones prostáticas

El término prostatitis define una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con lo que sería la definición de prostatitis desde el punto de vista de la histología.

Parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia, pero ciertamente aún es una suposición, por que no existen datos concluyentes. Estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis podría estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata (Leitzmann, Stampfer et al. 2002).

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una disminución de la incidencia del cáncer prostático, e incluso una disminución del riesgo de diseminación en pacientes ya con este tipo de tumor (Hayes, Pottern et al. 2000). Esto podría estar explicado tomando como base que en la carcinogénesis juega un papel importante la inflamación crónica del tejido; y por otro lado, la acción de algunos antiinflamatorios modificando la expresión del receptor androgénico.

Se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes personales de infección por gonorrea o sífilis (Epstein and Yang 2002).

## PIN (*Prostatic intraepithelial neoplasia*)

La neoplasia intraepitelial prostática, se entiende como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata. Presenta una gran atipia citológica que puede ir desde cambios mínimos, microscópicos, hasta un verdadero carcinoma.

Fue McNeal en 1965 quién puso sobre aviso de la posible naturaleza maligna de esta lesión y en 1985, conjuntamente con Bostwick, describieron ya los criterios diagnósticos para su reconocimiento.

Se identifica en aproximadamente 2-16.5% de las biopsias prostáticas por aguja. Se cree que cerca de un 50% de los hombres con PIN de alto grado en la biopsia, presentarán un carcinoma en subsiguientes biopsias realizadas dentro de los 2 primeros años de seguimiento (se recomienda un seguimiento cada 3-6 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada año) (Montironi, Mazzucchelli et al. 2000).

Estas características citológicas son prácticamente constantes, y ayudan a determinar y graduar el PIN.

En resumen: identificar PIN en la próstata no es indicativo de la realización de un tratamiento radical (Marzo, Putzi et al. 2001).

Previamente al estudio de PIN, se describieron ciertas zonas atróficas, identificándose como lesiones potenciales de cáncer prostático. Recientemente se han descrito lesiones atróficas, altamente proliferativas, con predominancia en la zona periférica.

Pueden aparecer junto con zonas PIN, otras veces, con frecuencia se sitúan adyacentes a pequeños carcinomas y pudiendo presentar alteraciones genéticas similares a las detectadas en lesiones PIN de alto grado y en los adenocarcinomas. Estas áreas que se asocian a un componente inflamatorio y que muestran signos fenotípicos de daño oxidativo, se han denominado atrofia inflamatoria proliferativa (PIA). Se ha sugerido que el componente inflamatorio causado por un daño oxidativo podría ser la clave del mecanismo patogénico implicado en la carcinogénesis prostática, igual que se ha visto en otros cánceres como el gástrico y el hepático, también de estirpe epitelial (Kman, Pan et al. 1997).

### Actividad sexual y vasectomía

En varios estudios, se ha asociado una mayor actividad sexual y la precocidad en el inicio de ésta, enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas a un aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, siendo la hipótesis de una infección viral, la base de explicar esta patogénesis.

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente, posiblemente, los hombres con mayor actividad sexual presenten unos niveles más elevados de testosterona en sangre, que pudieran aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático (Kyprianou and Isaacs 1988, Leitzmann, Platz et al. 2004).

Pero, un estudio prospectivo reciente ha determinado una hipótesis contraria, que estudia la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata; llegando a la conclusión de que hay una disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata en aquellos pacientes con mayor actividad sexual (Giovannucci, Tosteson et al. 1993).

No existe una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático. Se ha intentado demostrar por varios autores, pero no han podido determinar la asociación (Elgharry, Schumaker et al. 1990, Hayes, Pattern et al. 1993).

### Factores exposicionales

Existe un gran número de trabajos que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático. Pero, en ninguno de ellos se ha conseguido sacar una respuesta concluyente, parece que no existe una relación comprobada ni definitiva entre los factores estudiados y la enfermedad.

Quizás podemos hacer una mención al cadmio. Este elemento es antagonista del zinc, y el zinc es un elemento que ejerce un papel importante en la reparación del ADN alterado.

La próstata es el órgano con las mayores concentraciones de zinc del cuerpo, y se ha visto que estos niveles decaen en el cáncer de próstata y en la prostatitis (siendo normales por ejemplo en la hiperplasia benigna).

Con lo que a menor zinc en el organismo, menor posibilidades de que este repare el ADN alterado, que podría dar lugar a mutaciones genéticas que degeneren en alteraciones celulares que llevarían a células tumorales y así al cáncer de próstata (Singh, Febbo et al. 2002).

#### Factores genéticos. Cáncer de próstata hereditario.

El cáncer de próstata, como hemos explicado previamente, es uno de los tumores más con mayor heterogeneidad en cuanto a histología, clínica, evolución, progresión, diseminación... Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a unas diferencias en los patrones de expresión proteica detectables en el momento del diagnóstico (Carter, Beaty et al. 1992).

Existe un gran interés por determinar posibles factores genéticos que puedan explicar el origen, desarrollo, progresión y la refractariedad al tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Estos estudios permitirán, quizá, identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos.

En la siguiente tabla se muestran los genes asociados con cáncer de próstata (Barrett-Connor, Garland et al. 1990).

Algunos de los genes asociados con el cáncer de próstata son (Barrett-Connor, Garland et al. 1990):

- P53
- TNNB1
- AR
- KLF6
- GSTP1
- HPN,AMACR,TARP,FASN
- PDGFR, PIM1, fosfo-AKT
- Fosfo-MAPK, c-myc
- AR, NFkB, SRC1
- ERBB2, S100P, IGFBP2
- Kai1, CDH1, MKK4
- ELAC2/HPC2, RNaseL
- AR, CYPs, hOGG1

A partir del análisis de 691 hombres con cáncer de próstata localizado, se determinó que un 9% de cáncer prostático de estos pacientes estaba determinado por un alelo raro de alto riesgo y que 43% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 55 años. Se calculó que la penetrancia de ese alelo sería del 88% a los 85 años (Smith, Freije et al. 1996).

Las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales aparecen como cambios somáticos frecuentes en el cáncer prostático. Los cromosomas más frecuentemente afectados son el 8, 10, 13, 16 y 17. La pérdida del 8p aparece como un determinante precoz en el desarrollo del cáncer de próstata pues se ha podido observar de forma frecuente en lesiones intraepiteliales (PIN).

En 1996, se determinó la existencia de este alelo de alto riesgo en el brazo largo del cromosoma 1 (1q24-25). A este locus de susceptibilidad mayor se le denominó HPC1 (*hereditary prostate cancer gene 1*) (Chesire, Ewing et al. 2002).

Todavía no se han podido determinar unos genes específicos implicados en el desarrollo del cáncer de próstata. La hipermetilación de la región promotora de la glutatión transferasa se ha relacionado con el origen del cáncer de próstata. Esta lesión puede observarse en aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de próstata y el 70% de los PIN de alto grado.

La inactivación de genes supresores de tumores como *p53*, *RBI*, *p16* y *PTEN* se encuentra con frecuencia en casos de cáncer prostático avanzado. La aparición precoz de mutaciones en estos genes indicaría un pronóstico desfavorable.

La activación de la vía de la catenina parece tener importancia en un grupo de cáncer prostático en el que activaría o modificaría la acción de los andrógenos sobre la próstata (Narla, Heath et al. 2001).

En un importante número de tumores prostáticos primarios se ha descrito la inactivación por mutación y delección del gen *KLF6* en 10p15 (Carter, Bova et al. 1993).

El cáncer de próstata hereditario es un concepto clínico que se define por la existencia de alguna de las siguientes situaciones (Hanus, Zagars et al. 1999):

- Agrupamiento de 3 o más parientes en un mismo grupo familiar.
- Existencia de cáncer de próstata en 3 generaciones consecutivas de la familia paterna o materna del afectado.
- Existencia de 2 parientes afectados con manifestación clínica precoz (55 años de edad o menos).

Cuando un familiar de primer grado padece un cáncer de próstata, se duplica el riesgo como mínimo. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Entre un 5-10% de los hombres con cáncer de próstata tendrían un CPH.

De los pacientes diagnosticados antes de los 55 años, más del 40% presentarían una susceptibilidad heredada. No se han podido demostrar diferencias en cuanto a grado de histológico y estadio entre los pacientes con CPH y los pacientes con cáncer de próstata esporádico.

Si se analiza la supervivencia, la mayoría de estudios muestran resultados similares (Kupelian, Klein et al. 1997, Bova, Partin et al. 1998, Gronberg, Damber et al. 1998), aunque algunos autores señalan peor pronóstico asociado al CPH (Bratt 2002).

La característica clínica más relevante es la edad en el momento del diagnóstico.

Como promedio, el CPH se diagnostica 6-7 años antes que el cáncer de próstata esporádico; por este motivo, los pacientes con CPH tienen más años de vida potenciales y, por lo tanto, mayor probabilidad de morir por cáncer de próstata. Así, por ejemplo, un

estudio realizado en Suecia (Thompson, Goodman et al. 2003) muestra que un 50% de los hombres diagnosticados de cáncer de próstata mueren de su enfermedad. Este porcentaje aumenta hasta el 75% cuando se trata de pacientes con CPH.

El análisis de familias con CPH permite realizar estudios de ligamiento genético y la clonación de algunos de los genes implicados en el origen del cáncer de próstata. La probable herencia poligénica, la contribución de los factores ambientales y la existencia de factores genéticos adicionales que modifican el riesgo de cáncer, dificultarán el análisis genético.

### Quimioprevención.

La prevención del cáncer puede llevarse a cabo incidiendo en tres niveles posibles:

1. Reducir la exposición a toxinas ambientales.
2. Modificar aquellas conductas que puedan suponer un riesgo.
3. La administración de algún agente farmacológico a los pacientes de riesgo.

Con los conocimientos actuales de la etiología y la historia natural del cáncer de próstata, parece que la quimioprevención sería la estrategia a seguir en la prevención de este tumor. Y sobre todo el esfuerzo más importante en quimioprevención se ha centrado en la regulación hormonal del epitelio prostático.

El finasteride, un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, inhibe el paso de la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, el andrógeno primario prostático. Los resultados obtenidos en el ensayo del *Prostate Cancer Prevention Trial* concluyen que el finasteride previene o retrasa el cáncer de próstata (Schmid, Engeler et al. 2007).

## **2.4. Diagnóstico del cáncer de próstata**

### **2.4.1. Diagnóstico precoz**

Podemos definir el diagnóstico precoz en determinada población como la evaluación de varones asintomáticos (población en riesgo, antecedentes, factores hereditarios o exógenos) (Alexander 1995, Frauscher, Klauser et al. 2001, Moskalik, Carson et al. 2001).

Su objetivo está marcado por disminuir la mortalidad como consecuencia del cáncer de próstata y aumentar los años de vida ajustados por la calidad.

Podemos definir dos grupos de cribado precoz:

1. Diagnóstico precoz poblacional o colectivo: entendido éste como el cribado que forma parte de un estudio o análisis, y que lo inicia la persona encargada de dicho cribado.
2. Diagnóstico precoz oportunista: es un cribado individual, que busca la propia persona, el mismo sujeto objeto de diagnóstico es el que busca la exploración y estudio por parte del médico.

Su diagnóstico se basa, hoy día, en tres pilares diagnósticos: Tacto rectal sospechoso, nivel elevado de PSA y biopsia transrectal ecodirigida.

Diversos estudios demuestran que el uso combinado de las tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica (Alexander 1995, Frauscher, Klauser et al. 2001, Moskalik, Carson et al. 2001).

En los últimos años se está haciendo bastante crítica en el hecho del excesivo énfasis en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, el cual genera tratamientos en muchos casos innecesarios con sus consecuencias, y la consecuente connotación al paciente de tener “cáncer”, con la implicación familiar, personal, psicológica que ello supone (Rifkin, Sudakoff et al. 1993).

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” de cribado (PSA y ecografía transrectal) se han hecho en los últimos años multitud de estudios, y se han ido introduciendo nuevos métodos (ecografía transrectal en 3D, color doppler, power doppler y contraste ultrasonográfico) para completar a los usados inicialmente y que permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata (Loch, Leuschner et al. 2000, Unal, Sedelaar et al. 2000).

Según los resultados de varios ensayos actuales aleatorizados, la mayor parte de las principales sociedades urológicas, concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del cáncer de Próstata. Pero, por el contrario, la detección precoz individualizada (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas tras una buena educación e información sanitaria.

Para que tenga interés el realizar un screening de una determinada patología han de darse una serie de condiciones (Almagro 1994):

1. Que la patología a tratar constituya un grave problema sanitario por su incidencia, prevalencia, gravedad y coste económico.
2. Que existan medios de diagnóstico útil, idealmente seguro, barato y fácil de realizar.
3. Que existan tratamientos eficaces y que aplicados precozmente y en fase asintomática, aumenten la supervivencia y disminuyan la morbi-mortalidad respecto al tratamiento aplicado en fase sintomática.
4. Que el screening tenga un efecto significativo tanto cualitativo como cuantitativo sobre la esperanza de vida. Sería ideal que el tratamiento no produjese una morbilidad importante.

Aún así dos preguntas siguen sin respuesta y continúan dando lugar a controversias y a actuaciones empíricas:

1. A que edad debe iniciarse la detección precoz.
2. Cual es el intervalo para el PSA y el tacto rectal.

Por ello para ser capaces de detectar precozmente un mayor número de cánceres prostáticos es imprescindible tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

1º La necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática (Chang, Shinohara et al. 1998), aumentando fundamentalmente la rentabilidad diagnóstica del PSA.

Se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y de la zona transicional, velocidad de PSA, etc. Con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

2º Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante (Chang, Shinohara et al. 1998):

-Elementos de diagnóstico por imagen, que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar la habilidad de discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.

-La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática para conseguir una mayor tasa de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

#### **2.4.2. Tacto rectal.**

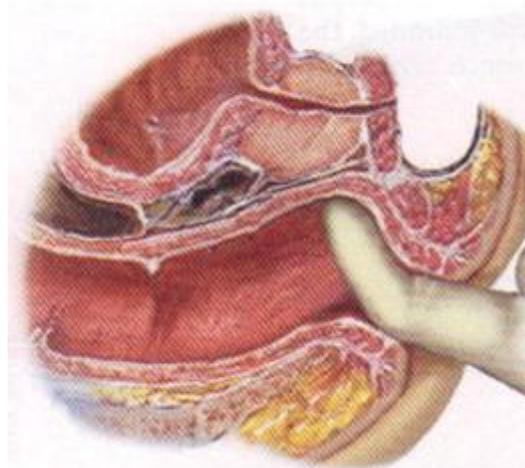
El tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata, aunque muy poco sensible. Tiene grandes limitaciones, pues el tacto es subjetivo, ya que está muy influenciado por la experiencia del clínico, correcta técnica, colaboración del paciente y nivel de sospecha (Lange and Bruce 1990). Definiciones de la lesión palpada como “grande” “pequeña” “difuso” “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica (Humphrey and Walther 1993).

Por ello podemos decir que el TR tiene baja sensibilidad y alta especificidad (aproximadamente un 82%) con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata (Gerber and Chodak 1990, Partin, Yoo et al. 1993). La sensibilidad del TR para predecir la enfermedad órgano-confinada es sólo de un 50%, cuya sensibilidad disminuye aún más en pacientes con bajos niveles de PSA.

Por ello, la determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, con lo que para el estadiaje no debe ser el único método utilizado (Yu and Hahn 2005).

La mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la glándula prostática, con lo que será posible su palpación mediante tacto rectal cuando su volumen sea mínimo de unos 2-3 cc (Richie, Catalona et al. 1993). En cuanto nuestro TR indique algún grado de sospecha, o duda, será candidato e indicación absoluta de biopsia prostática.

De 100 tactos rectales, 18 cánceres de próstata serán diagnosticados gracias a un tacto rectal sospechoso (independiente del PSA) (Richie, Catalona et al. 1993).



**Figura 5.** Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático (Balkissoon, Blossfield et al. 2009).

Para Cooner, aproximadamente el 12% de los tumores de próstata detectables tienen cifras normales del PSA y un tacto rectal anormal (Cooner, Mosley et al. 1990). En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente en un 15 %, (Andriole 1994) detectando en ellos una tasa de cáncer de próstata alrededor del 10%.

El TR puede detectar pacientes con carcinomas prostáticos que pasarían inadvertidos si el PSA fuese usado como único método de detección (un 25% de los carcinomas de próstata diagnosticados) (Andriole 1994).

La simplicidad, bajo coste, y la ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar en algunas ocasiones carcinomas de próstata potencialmente curables ayudan a defender su utilización (McNeal, Kindachuk et al. 1986). Sin embargo, el screening realizado únicamente con tacto rectal, ha sido asociado con bajas tasas de detección (Andriole 1994). El porcentaje alcanzado con el tacto rectal es del 0.78 al 1.7%, inferior al alcanzado con el PSA o la ecografía transrectal. Esto unido a la poca detección de tumores curables (con gran número de falsos positivos), y el cierto grado de incomodidad para el paciente causado por este examen, determinan que la utilización del TR como único método de screening no sea apropiado (Andriole 1994).

#### **2.4.3.El antígeno prostático específico (PSA)**

El descubrimiento y posibilidad de determinar en sangre la concentración de PSA supuso y ha supuesto una revolución en el diagnóstico del Cáncer de Próstata (Catalona, Richie et al. 1994).

Descubierto por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos (Schmidt 1992). Tiene actividad proteolítica y forma parte del grupo de las kalikreínas humanas (Crawford and Antoní 1993).

Hasta 1991, el PSA era el único marcador órgano específico (con la posible excepción de la tiroglobulina) pero no así marcador de patología prostática (Schmidt 1992, Semjonow, Brandt et al. 1996).

La función del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación, evita su coagulación y así permite liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino.

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, donde está unido a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina (Cofey 1994, Schalken and van 2003).

Los niveles de otras sustancias secretadas por la glándula prostática, por ejemplo, como la fosfatasa ácida sérica, no son casi nunca, tan sensibles como los niveles de PSA para un diagnóstico clínico determinado.

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado”, es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas (Nash and Melezinek 2000). Ya que es producido casi exclusivamente por el tejido epitelial prostático, que se puede cuantificar en suero y que presenta una alta sensibilidad, se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata.

A diferencia del tacto rectal o la ecografía transrectal, es una prueba cuantitativa, reproducible, fácilmente tolerada y aceptada por el paciente, además es barata y nos reproduce resultados independientemente del observador, prueba objetiva.

El uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, provocando una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático (Greenlee, Murray et al. 2000).

El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Como hemos dicho tiene una alta sensibilidad, pero al contrario es una prueba poco específica (influenciada por adenomas prostáticos, HBP y otras causas) (Semjonow, Brandt et al. 1996).

El rango normal lo solemos delimitar arbitrariamente entre 0-4 ng/ml, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada (Semjonow, Brandt et al. 1996).

#### Porcentaje de PSA libre. Cociente PSA libre / PSA total.

Indica qué cantidad de PSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas. Varios estudios afirman que el % de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata frente a aquellos con HBP.

Y otros, se han encargado de demostrar el beneficio potencial del PSA libre en cuanto a la reducción del número de biopsias innecesarias, hasta en un 20% con un punto de corte de PSA libre del 25%. Según la FDA, se puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del cáncer de próstata en pacientes con PSA de 4-10 ng/mL.

Autores han visto que la probabilidad de cáncer de próstata ajustado a la edad es más efectivo cuando se usa el porcentaje de PSA libre y PSA total, que el PSA de forma aislada, incluso más efectivo en diferenciar de patología benigna (Carlson, Calvanese et al. 1998).

### Velocidad del PSA

La velocidad del PSA es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo, y fue descrita por primera vez por Carter en 1992. Es un incremento anual absoluto medido en ng/ml/año (Schmid, McNeal et al. 1993).

Es un parámetro muy utilizado como seguimiento de los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata más que como propio indicador para solicitar la biopsia.

Se usa como punto de corte la cifra de 0.75-1 ng/mL/año.

### Densidad de PSA (PSAD)

Concepto definido por Benson en 1992 (Benson, Whang et al. 1992). Corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático (que se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal)

El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en el PSAD en hombres con cáncer de próstata, frente aquellos con HBP, pero no ha continuado siendo demostrado en estudios posteriores (Ohuri, Dunn et al. 1995).

### PSA específico por edad

Son intervalos creados con el fin de aumentar la sensibilidad en pacientes jóvenes y la sensibilidad en pacientes mayores, siempre con el mismo objetivo, evitar la realización de biopsias innecesarias. Es conocido que la medida del PSA es diferente con la edad, independiente de otros factores.

### **Rangos de edad-PSA**

<b>EDAD (años)</b>	<b>PSA (ng/ml)</b>
40-49	2.5
50-59	3.5
60-69	4.5
70-79	6.5

En un trabajo realizado por Carter (Carter and Coffey 1990) , en relación con cambios longitudinales en los valores del PSA en pacientes sin HBP o cáncer, no encontró

diferencias significativas con la edad, sin embargo, Babaian (Babaian, Miyashita et al. 1992) si halló una relación significativa en la cifras del PSA en relación de la edad cuando se consideraba el volumen de la glándula.

Con el paso del tiempo, se producen muchos cambios microscópicos y macroscópicos que afectan a la concentración de PSA en el suero. Independiente del tamaño, otros factores que pueden alterar sus cifras son la existencia de prostatitis subclínicas, isquemia prostática o infarto.

Pero son muchos los estudios realizados a este respecto y que confirman el aumento en la media del PSA con la edad (Collins, Lee et al. 1993, Crawford and Antoni 1993, Dalkin, Abhmana et al. 1993, Oesterling, Jacobsen et al. 1993).

#### Isoformas del PSA (Nash and Melezinek 2000)

En lo referente al PSA, existen en múltiples isoformas moleculares (Mikolajczyk, Millar et al. 2000):

- BPSA (PSA relacionado con HBP)
- PSA inactivo y el proPSA, relacionados con el CaP

En 2003, un estudio en hombres con PSA de 2-10 ng/mL demostró que el % de proPSA calculado como el proPSA, dividido por el PSA libre, fue más específico en detectar cáncer de próstata que el PSA complejo o el PSA libre en solitario (Catalona, Bartsch et al. 2003).

Otros autores demuestran que en pacientes con PSA 2,5-4 ng/mL, el %proPSA mejora al % de PSA libre en la detección del cáncer prostático y evita biopsias innecesarias (Sokoll, Chan et al. 2003).

#### **2.4.4.Otros marcadores tumorales**

Algunos nuevos biomarcadores son:

- La Kalicreína Humana glandular 2 (hK2).
- Interleukina-6, el TGF- $\beta$ 1, alfa1 quimi tripsina (Christensson, Bjork et al. 1993).
- Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (Chan, Stampfer et al. 1998).
- PCA3 (de reciente uso los últimos años por su sencilla determinación en orina).

### **3.Biopsia prostática**

#### **3.1.Historia**

En 1922 Barringer describió la biopsia prostática transperineal con aguja, siendo Ferguson en 1930 el que modificó esta técnica y utilizando una aguja del calibre 18, publicó una serie de biopsia prostática transperineal por aspiración, con obtención de tejido adecuado para el diagnóstico en más del 80% de los casos. Young describió un abordaje vía transperineal vía abierta para la obtención de biopsias prostáticas en 1926.

La primera biopsia prostática por vía transrectal fue descrita por Astraldi en el año 1937, y posteriormente se popularizó, sobre todo en la década de los años 50-60, mediante control digital. (*Astraldi A. Diagnosis of cáncer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutan Rev 1937;41: 421-7*). Esta variante fue muy criticada por la posibilidad de desplazar el nódulo sospechoso con el propio tacto rectal y temida por la contaminación que se producía, en una época donde el arsenal antibiótico disponible era limitado.

En 1960 Parry y Finelli describen la variante digito-dirigida de la biopsia transperineal, que aportaba mayor control y precisión de la dirección de la toma de biopsia. (*Parry WL y Finelly JF. Biopsy of the prostate. J Urol 1960;84:643-648*)

La incorporación de la ecografía transrectal a partir de 1960 hace que la toma de muestras por vía transperineal se abandone progresivamente. Fueron Takahashi y Ouchi en 1963 los que utilizaron los ultrasonidos para evaluar la próstata vía transrectal, aunque la pobre calidad de imagen en aquellos años, no permitió su uso clínico.

Fue en 1967 cuando Watanabe describe la utilización clínica de la ultrasonografía transrectal para el estudio prostático, utilizando transductores de 3,5 Mhz que proporcionaban imágenes aun pobres pero con cierta utilidad clínica. (*Watanabe H et al. Diagnostic application of the ultrasoundtomography for the prostate. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1968;59 (4): 273-279*). Estos, junto con los estudios realizados por Lee unos años más tarde, describen la técnica y analizan el papel de la ecografía transrectal en la toma de tejido prostático frente a la biopsia digitodirigida, observando una tasa de casos de Cáncer de próstata no diagnosticados superior al 50% con ésta última técnica, frente a una tasa superior al 78% de diagnósticos utilizando los ultrasonidos como herramienta. (*Lee F, Torp-Pedersen ST y Siders DB. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. Cancer J Clin 1989; 39(6):337-360*).

En 1968 Mc Neal describe su modelo zonal de la anatomía prostática que se correlaciona con los hallazgos anatómicos, ultrasonográficos y patológicos. (*Mc Neal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968; 49: 347-352*).

En los años sucesivos se añaden al diagnóstico de l cáncer de próstata la aparición del PSA y de sondas sonográficas transrectales de 7Mhz, que mostraban claramente la arquitectura prostática, con guías de punción diseñadas como complementos de las sondas endocavitarias.

En 1989 Hodge et al, describen por primera vez la que ha sido la técnica de referencia para la biopsia de próstata durante años. Se trata de tomar sistemáticamente 3 cilindros de cada lóbulo, correspondiendo cada uno a una localización anatómica distinta (Apex. Medio y base, parasagitales todos) y añadiendo alguno extra de una zona hipoeecogénica claramente visualizada. Con esta técnica por sextantes se consiguió incrementar en un 10% el número de cáncer de próstata diagnosticados frente a la toma de muestras dirigidas exclusivamente a áreas hipoeecogénicas. (*Hodge KK, Mc Neal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142:71-4*).

Como resultado de este trabajo, se produjo un alejamiento desde el planteamiento de biopsias dirigidas a lesiones hacia un método de muestreo sistemático de la próstata que utilizaba la ecografía transrectal para dirigir la dirección de la aguja hacia diferentes zonas anatómicas de la glándula prostática. Este protocolo se convirtió en estándar durante muchos años, en los que además, la elevación de un PSA en presencia de tacto rectal normal se había convertido en una indicación principal para la biopsia prostática, atrayendo a una población con menos lesiones palpables o visibles mediante ultrasonidos.

### **3.2 Tipos de Biopsia transrectal**

#### 3.2.1 Digito-dirigida

Actualmente en nuestro medio está en desuso, aunque nadie ha demostrado que no sea válida.

#### 3.2.2. Ecodirigida

La ecografía convencional en escala de grises proporciona una adecuada delineación anatómica entre la próstata y los tejidos circundantes, grasa periprostática y plexos venosos. Los límites entre la zona de transición-central y la zona periférica son generalmente visibles y en ocasiones es posible distinguir las zonas anatómicas de la próstata del mismo modo que fueron descritas por Mc Neal. (*Mc Neal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968; 49: 347-352.*)

Durante años la biopsia prostática por sextantes fue el gold standard para el diagnóstico de cáncer de próstata, sin embargo, el aumento del número de cilindros biópsicos a 8-12 aumenta significativamente, entre 31-43%, el porcentaje diagnóstico, especialmente si las muestras adicionales corresponden a las zonas más laterales de la próstata. (*Naya Y, Ochiai A, Troncoso P, Babaian RJ (2004). A comparison of extended biopsy and sextant biopsy schemes for predicting the pathological stage of prostate cancer. J Urol, 2004; 171:2203-2208.*) ;(*Gore JL, Shariat SF, Miles BJ et al. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. J Urol, 2001; 165: 1554-1559.*)

La ecografía convencional representa una guía indudable para la realización de la biopsia prostática cuando la lesión es visible por ultrasonografía. Algunas características ecográficas nos pueden hacer sospechar la presencia de malignidad tales como asimetría lobular o de las vesículas seminales. Las lesiones hipoecoicas han sido las más habitualmente asociadas a la presencia de cáncer, por lo que su visualización motiva a la obtención de uno o mas cilindros sobre estas lesiones. Sin embargo, entre un 35-40% de los cánceres son isoecoicos (*Shinoara K, Wheeler T, Scardino P. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. J Urol. 1989; 142 (1): 76-82.*), sumado a que la prostatitis, hiperplasia benigna de próstata, zonas de atrofia o infartos prostáticos pueden también dar una imagen ecográfica muy similar a una lesión maligna. El cáncer esta presente en el 17-57% de lesiones hipoecoicas (*Engelbrecht MR, Barentsz JO, Jager GJ, et al. Prostate cancer staging using. BJU Int 2000; 86 (Suppl 1): 123-134.*)

Por distintas razones, es complicado determinar la precisión de la biopsia sistemática; entre ellas el uso de diferentes estándares de referencia, el hecho de que frecuentemente la biopsia consiste en una mezcla de sistemática y guiada cuando se observa una lesión. Incluso cuando la prostatectomía radical se considera como standard de referencia es imposible determinar la presencia de falsos negativos.

La sensibilidad de la biopsia sistemática en la detección del cáncer varía entre 44-90% con una especificidad entre 30-75%, es decir, mediante esta técnica no es posible distinguir alrededor de la mitad de los tumores. El análisis “cilindro por cilindro” tras prostatectomía radical muestra una sensibilidad del 39-52%, especificidad 81-82%, valor predictivo positivo del 83-84% y negativo del 36-48% (Heijmink SWTPJ, Moerkkerk H, Kiemeney LALM, Witjes JA, Frauscher F, Barentsz JO. *A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. Eur Radiol, 2006;16:927-938.*)

Tanto la sensibilidad como la especificidad aumentan discretamente cuando la biopsia sistemática se dirige también a los nódulos hipoeocicos; sin embargo la precisión de la biopsia sistemática y nódulo dirigida oscula entre 41-78% y los estudios se catalogan como de alta sensibilidad o alta especificidad dependiendo de las características de la población incluida.

La ecografía transrectal constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida por la capacidad de detectar las zonas sospechosas, pero no se recomienda como test de cribaje inicial; esto es debido a que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata del 70-92%, una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo (VPP) del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata (Crawford and Antoni 1993).

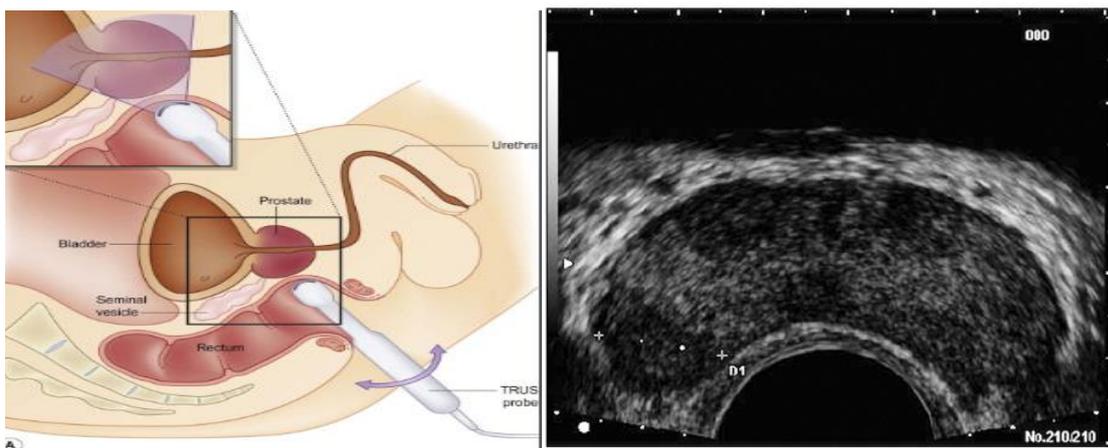


Figura 6. Ecografía transrectal. 1. Colocación del paciente e introducción de la sonda de ultrasonografía. 2. Visión ecográfica de la próstata (corte transversal) con zonas hipoeocogénicas sospechosas de tumoración (Djavan, Waldert et al. 2001).

La ETR es un método diagnóstico:

- Barato (en comparación con otros como pueden ser la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica).
- Bien tolerada e inocua para el paciente.
- Se encuentra disponible en todos los Hospitales y Servicios de Urología.
- No exige una curva de aprendizaje larga ni costosa.
- Permite la realización de la biopsia prostática ecodirigida sobre las zonas sospechosas de malignidad.

#### Patrones ultrasonográficos del cáncer de próstata.

En los primeros estudios realizados, el cáncer prostático se describía ecográficamente como una imagen hiperecogénica, heterogénea, asimétrica, ocupante de espacio y que desestructuraba los tejidos de la glándula. Posteriormente se fue descubriendo que este tipo de patrón ecográfico correspondía a tumores ya localmente avanzados y, por tanto, fácilmente diagnosticables al tacto y con el PSA.

A partir de 1985 se descubre que el cáncer de próstata organoconfinado manifiesta con frecuencia como un nódulo hipoecoico en la zona periférica de la próstata. Y en la actualidad, se asume por parte de todos los autores que no existe un único patrón claramente definido, no hay un patrón que sea común en todas las neoplasias prostáticas confirmando la gran variabilidad y heterogenicidad anatómico-ecográfica que presenta este tipo de tumor. Por tanto se puede afirmar sin ninguna duda que no todos los tumores intraprostáticos se aprecian en la ETR y que no todas las lesiones objetivadas en la ETR se corresponden con zonas neoplásicas (Shinohara, Wheeler et al. 1989, Durkan and Green 2000, Clements 2002).

#### Limitaciones de la ETR

Como cualquier elemento de diagnóstico por imagen, la ETR tiene también sus limitaciones, y como hemos dicho se define con una baja sensibilidad, especificidad y VPP (Alexander 1995).

Se trata de una técnica totalmente dependiente del examinador, es decir, con un alto índice de subjetividad y exige cierta experiencia para conseguir un óptimo rendimiento diagnóstico.

El tamaño, localización, accesibilidad y la ecoestructura de la lesión son parámetros que también influyen en la eficacia en la detección y caracterización de los tumores (Unal, Sedelaar et al. 2000).

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen, cambiará la estrategia de biopsias ecoguiadas, por biopsias eco-dirigidas, sin dejar de lado el apoyo y utilidad de la ecografía convencional.

### 3.2.3. Otros complementos de imagen

La ecografía con biopsia prostática eco-dirigida sigue siendo la técnica de imagen más utilizada en el estudio del cáncer de próstata, sin embargo aun posee una importante tasa de falsos negativos y baja especificidad. Un número importante de tumores clínicamente significativos no son disgnosticados en una primera ronda de biopsias, y son necesarias una segunda e incluso una tercera rondas para obtener un diagnóstico certero. (Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schuman CC, et al. *Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. J Urol (Internet) 2000 Apr;163 (4):1144-8; discussion 1148-9.* ) y (Keetch DW, Catalona WJ SD. *Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol. 1994; 151(6):1571-4.*)

Aun cuando se han diseñado numerosos protocolos con el objetivo de incrementar su sensibilidad y especificidad, están lejos de ser un método efectivo. La biopsia prostática aun descansa en parte, en su carácter aleatorio y sistemático.

Es necesario disponer de técnicas y complementos ecográficos más precisos, con el objetivo de sustituir a la biopsia eco-guiada sistemática por una biopsia dirigida, donde la sospecha de cáncer es alta, aumentando así el rendimiento del procedimiento, sin que ello suponga un aumento de complicaciones ni costes asociados.

#### 3.2.3.1 Ecografía Doppler

La ecografía doppler basa sus mecanismos en cambios en el metabolismo celular y en el aumento de perfusión sanguínea que coexisten en el cáncer de próstata.

Numerosos estudios han demostrado la existencia de cambios metabólicos y de perfusión en el desarrollo del cáncer de próstata (Dang CV, Semenza GL. *Oncogenic alterations of metabolism. Trends Biochem Sci (Internet).1999 Feb; 24 (2):68-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10098401>*). En estos estudios se pone de manifiesto que el aumento en la angiogénesis determina mayor densidad en la microvascularización, si bien la relación precisa entre la densidad microvascular y el estadio tumoral es todavía objeto de investigación. (Silberman MA, Partin AW, Veltri . *no with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate. Cancer. 1997;79(4):772-9*) y (Rubin M, Buyyounouski M, Bagiella E, Sharir S, Neugut A, Benson A, et al. *Microvessel density in prostate cáncer: Lack of correlation with tumor grade, pathologic stage, and clinical outcome. Urology 1999; 53(3):542-7*).

Bajo esta premisa el cáncer de próstata se caracteriza por un aumento de la vascularización comparado con el tejido normal. Además parece ser que el incremento de vascularización se asocia, además, a estadios de gleason más altos, como demuestran distintos estudios. (Nelson ED, Slotoroff CB, Gomella LG, Halpern EJ. *Targeted biopsy of the prostate: the impact of the color Doppler imaging and elastography on prostate cancer detection and gleason score. Urology 2007;70:1136-1140*) y (Zhao HX, Zhu Q, Wang ZC. *Detection of prostate cancer with three-dimensional transrectal ultrasound: correlation with biopsy results. Br J Radiol)2011 (in press). Doi: 10.1259/bjr/68418881*).

Por todo lo expuesto, la sensibilidad de detección de la técnica podría incrementarse al utilizar como herramienta la modalidad de doppler.

Además en distintos trabajos se han definido los patrones de flujo patológico tales como el aumento de flujo dentro de la lesión, alrededor de la lesión y el flujo asimétrico, en comparación con el flujo adyacente. (Rifkin MD, Alexander AA, Helinek TG MD. *Color doppler as an adjunct to prostate ultrasound. Scand J Urol Nephrol Suppl.*1991;137:85-9).

Utilizando la modalidad “power”doppler aumentamos la eficiencia que utilizando únicamente el doppler en la detección del cáncer de próstata, dada su mayor capacidad para identificar vasculatura menor a 2mm de diámetro. La diferencia entre ambas estriba en identificar la presencia de mayor flujo con el “power doppler”, a diferencia de la dirección del flujo con la modalidad “doppler”. (Takahashi S, Yamada Y, Homma Y, Horie S, Hosaka Y, Kitamura T. *Power doppler ultrasonography-directed prostate biopsy in men with elevated serum PSA levels: an evaluation of the clinical utility and limitations. Urology (internet).*2002 Aug; 60(2)248-52).

Se han publicado distintos trabajos que avalan el uso de la modalidad “power” con una sensibilidad superior al 40% y especificidad del 35% en la detección del cáncer de próstata. Aun así, parece que no es suficiente para reemplazar las biopsias eco-guiadas por biopsias eco-dirigidas. (Loch T. *Urologic imaging for localized prostate cancer in 2007. World J Urol (internet).* 2007 Apr;25(2):121-9).

### 3.2.3.2 Elastografía

La elastografía es una técnica de imagen que evalúa las propiedades vibroelásticas de los tejidos. La base de esta técnica se fundamenta en que el tejido canceroso presenta un aumento de celularidad y densidad, así como un aumento de densidad de vasos sanguíneos que comporta una menor elasticidad a la compresión digital. Esta técnica intenta detectar la presencia de tumor, basado en la rigidez tisular asociado a crecimiento tisular. (Pallwein L, Mitterberger M, Struve P, Horninger W, Aigner F, Bartsch G, et al. *Comparison of sonoelastography guided biopsy with systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. Eur Radiol (internet).* 2007 Sep;17(9):2278-85).

La elastografía fue inicialmente descrita por Ophir et al (Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. *Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrason Imaging.* 1991;13:111---34 , y posteriormente perfeccionada por Pesavento et al ).( Pesavento A, Perrey C, Krueger M, Ermert H. *A time-efficient and accurate strain estimation concept for ultrasonic elastography using iterative phase zero estimation. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 1999;46:1057---67), lo que permitió aplicarla clínicamente. Mediante esta técnica el tejido se comprime y la elasticidad tisular resultante se refleja en una imagen. Desde su invención se han descrito múltiples aplicaciones en el estudio de los tejidos del hígado, mama, próstata, tiroides, corazón, partes blandas y vasos sanguíneos. Esta modalidad diagnóstica añade información estructural a las propiedades morfológicas que nos muestra la ecografía y nos permite ser más específicos.

En un estudio prospectivo Pallwein y cols. Biopsian mediante elastografía areas sospechosas de cáncer de próstata y las comparan con muestras histológicas tras cirugía radical, alcanzando un 88% de sensibilidad con esta modalidad. Koning y cols, con una muestra mayor, alcanzaron con este método una sensibilidad del 78% en la detección del cáncer de próstata (Koning K, Scheipers U, Pesavento A, Lorenz AS, Ermert H, Sente T. *Initial experiences with realtime elastography guided biopsies of the prostate. J Urol (internet).* 2005 Jul; 174(1):115-7).

En otro estudio Pallwein y cols compararon las tasas de detección de cáncer entre biopsias eco-dirigidas usando elastografía, usando elastografía tomando 5 muestras ecodirigidas a focos sospechosos de la zona periférica en comparación con 10 biopsias ecoguiadas sistemáticas. Aunque la tasa de detección general de cáncer por paciente no fue significativamente diferente entre ambos grupos, la tasa de detección de cáncer por cilindros fue significativamente mejor en aquellos obtenidos mediante el uso de elastografía (12,7% vs 5,6%).

Existen 2 clases de sonoelastografía bien diferenciadas: la semicuantitativa (*strain elastography*) y la cuantitativa (*shear-wave elastography*):

La elastosonografía semicuantitativa adquiere primero los datos correspondientes a la anatomía tisular antes de la deformación o compresión. Posteriormente se aplica una pequeña presión mediante un compresor externo (transductor ecográfico) o una función fisiológica (respiración) y se adquiere otro mapa de la anatomía tisular (poscompresión o deformación). El desplazamiento del tejido deformado se calcula mediante la comparación de estos 2 mapas anatómicos y se refleja en un mapa de colores. (Yamakoshi Y, Sato J, Sato T. *Ultrasonic Imaging of internal vibration of soft tissue under forced vibration. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control.* 1990;37:45---53); (Parker KJ, Huang SR, Musulin RA, Lerner RM. *Tissue response to mechanical vibrations for «sonoelasticity imaging». Ultrasound Med Biol.* 1990;16:241-6)

La elastografía “shear-wave” es una modalidad ecográfica que utiliza una onda perpendicular a la dirección a la que se propaga la onda acústica. Su ventaja es la de proporcionar valores absolutos a la densidad del tejido, y es independiente de la compresión del operador, convirtiéndola en un método más estable y reproducible.

Los primeros en publicar un estudio utilizando esta modalidad fueron Zhai y cols en el año 2012. En este estudio, sobre 19 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, en 7 de ellos fue posible identificar correctamente la ubicación y el volumen del tumor al compararlos posteriormente con la pieza quirúrgica. En los 12 pacientes restantes no fue posible identificar el tumor; sin embargo en 7 de ellos el tumor era menor a 2mm. (Zhai L, Polascik TJ, Foo W-C, Rosenzweig S, Palmeri ML, Madden J, et al. *Acoustic radiation force impulse imaging of human prostates: initial in vivo demonstration. Ultrasound Med boil (internet).* 2012 Jan; 38 (1):50-61).

### Aplicaciones

La elastografía se ha comparado a la palpación manual de los tejidos, utilizada por los médicos durante siglos para ayudar en el diagnóstico clínico. La palpación manual de nódulos rígidos e irregulares en algunos tejidos como la mama y la próstata son señales de malignidad. (Barr RG, Memo R, Schaub CR. *Shear wave ultrasound elastography of*

*the prostate: initial results. Ultrasound Q. 2012;28:13---20*). Por ejemplo, el carcinoma de mama escirro se percibe a la palpación como un nódulo extremadamente duro, mientras que en el hígado, la cirrosis es más rígida que el tejido normal del hígado sano. Sin embargo, la palpación manual se limita generalmente a las estructuras superficiales y depende en gran medida de la capacidad del médico que realiza el examen.

Las posibilidades que ofrece no son nada despreciables ya que mediante la elastografía se pueden orientar las punciones y biopsias al foco rígido de un presunto tumor maligno, se puede detallar la extensión de un tumor mediante US, e incluso podría plantearse la monitorización de la eficacia de un tratamiento entre otras indicaciones. Además de las imágenes cualitativas, la elastografía puede medir la velocidad a la que el ultrasonido atraviesa un tejido determinado o bien la presión en kPa que ejerce el ultrasonido sobre el tejido (mismo principio que el FibroScan®) en una región de interés. En general, cuanto menos elástico es un tejido, mayor velocidad o mayor presión obtenemos en esa región. Esta medida es una propiedad intrínseca y reproducible del tejido, lo que sortearía el problema de la «operador-dependencia».

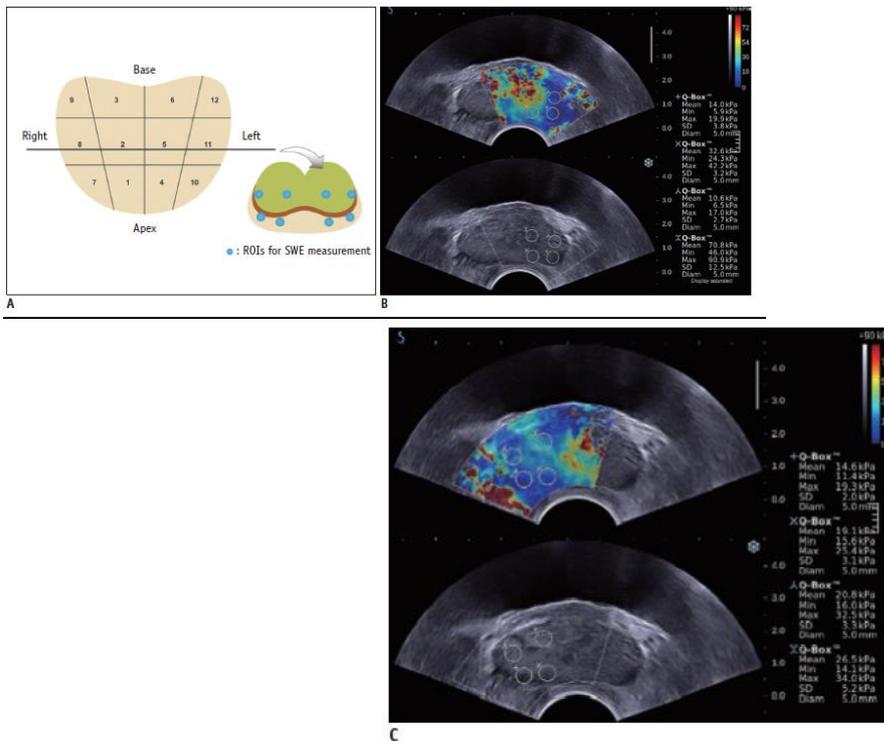


Figura 7. Distribución de los 12 sectores de toma de biopsia sistemática y su aplicación a los parámetros de elastografía shear-wave (SWE).

**A:** Doce cilindros tomados de las zonas paramedial (1-6) y lateral (7-12) desde la base al ápex en cada lóbulo prostático. **B y C:** Imágenes adquiridas de un hombre de 57 años que muestran 4 regiones de interés de 5mm (dos mediales y dos laterales) situadas en el teórico lugar de la toma de biopsia la izda de la glándula (B) y a la derecha (C). La zona izda paramedial muestra mayor rigidez de tejido (color rojo) que sus zonas de alrededor (color azul). Los parámetros cuantitativos SWE de este sector fueron de 52,9kPa y 6.6 para S y R respectivamente. Tras la biopsia de 12 cilindros, se confirmó la presencia de Ca. De próstata gleason 7 en esta área sospechosa. (Sugmin Woo MD et al. Korean J Radiol 2014;15(3):346-355)

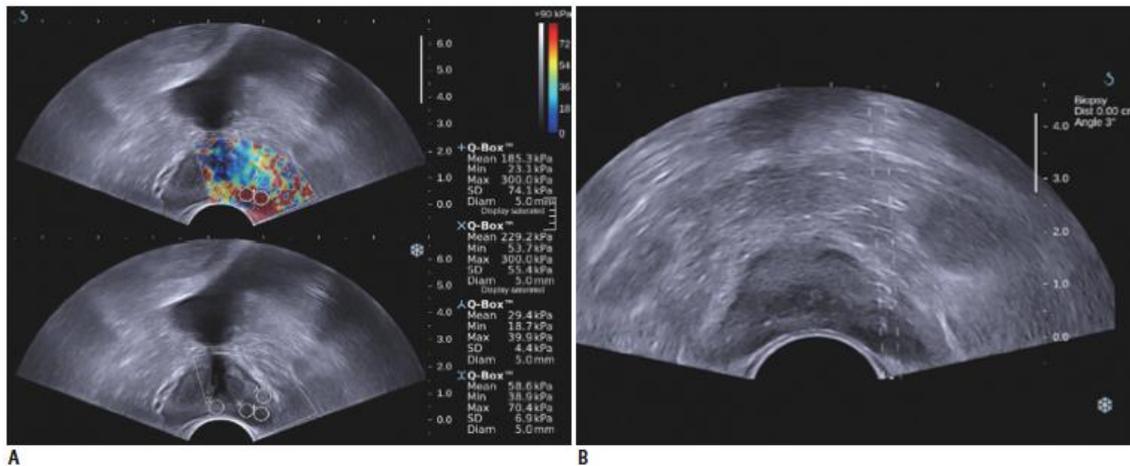


Figura 8. Varón de 80 años con lesión focal hipocogénica y aumento de la rigidez tisular (zona roja) a la aplicación de elastografía. En la imagen B se aprecia la línea de puntos, hacia donde va dirigida la biopsia, que tras su análisis anatomopatológico confirmó la presencia de Adenocarcinoma de próstata gleason 7. (Sugmin Woo MD et al. Korean J Radiol 2014;15(3):346-355)

### Limitaciones

Según los estudios publicados sobre esta técnica, la mayor limitación que presenta es que aunque la sensibilidad y especificidad son altas en la detección de lesiones tumorales periféricas, éstas disminuyen en la detección de lesiones centrales dado que la compresión varía considerablemente, especialmente en las glándulas de mayor tamaño. (Correas J-M, Tissier A-M, Khairoune a, Khoury G, Eiss D, Helenon O. Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. Diagn Interv Imaging (internet). Elsevier Masson SAS; 2013 May;94(5):551-60).

La mayoría de los trabajos publicados sobre esta técnica muestran como ventaja a la hora de diferenciar el tejido benigno del maligno, publicando valores de sensibilidad y especificidad en torno al 90% (Correas JM, Khairoine A, Tissier AM, Vasiliu V, Eiss D HO. Trans-rectal quantitative shear wave elastography: application to prostate cancer a feasibility study. European Congress of radiology. 2012) sin embargo, esta técnica esta aun pendiente de validación y los resultados existentes en la literatura son discordantes.

### 3.2.3.3. Ecografía con contraste (CEUS)

Esta técnica se basa en la diferenciación de tejido prostático normal de tejido canceroso, mediante la visualización de mayor vascularización asociado al crecimiento tumoral tras la inyección de contraste ecográfico, el cual se administra de forma endovenosa antes o durante la realización del estudio. Este contraste consiste en una solución de microburbujas repletas de gas y estabilizadas por un lípido o proteína. Estas microburbujas, con diámetros semejantes al de los eritrocitos, fluyen a través de la

microvascularización y se insertan en los tejidos. (Talab SS, Preston MA, Elmi A, Tabatabaei S. Prostate cancer imaging: what the urologist wants to know. Radiol Clin North Am (internet). Elsevier inc; 2012 Nov; 50 (6):1015-41).

La ecografía con contraste se utilizó por primera vez como apoyo a las técnicas de doppler, pues aportaba un reflejo adicional al flujo sanguíneo y ello aumentaba la sensibilidad de la técnica doppler para la detección de vasos de diámetro inferior a 1 mm.

Se han asociado varios patrones de flujo a sospecha diagnóstica, como son, un flujo de entrada rápido y asimétrico (con realce selectivo), presencia de contraste focal y asimetría de vasos intraprostáticos, sin embargo la mayoría de las veces estos cambios son sutiles y ocurren muy rápido, por lo que la imagen de la ecografía con contraste se postula difícil de leer y usuario dependiente. (Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, Buchner A, Karl A, Rosen A, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with candence-contrast pulse sequence (CPS) technology for identification of prostate cancer. Urol Oncol (internet). Elsevier Inc; 2011 29(3):295-301).

El desarrollo del ultrasonido de contraste armónico con menor cantidad de energía, permite que las microburbujas permanezcan estables durante más tiempo y alcancen microvasculatura de menor diámetro, optimizando así la calidad de la imagen.

Una limitación importante de la ecografía con contraste es que el registro de imagen de entrada y salida del contraste puede tardar varios minutos y sólo se puede obtener un plano a la vez. El desarrollo de transductores 4D será un paso importante en la proyección de imagen, y permitirá la visualización de toda la próstata con sólo un bolo de contraste.

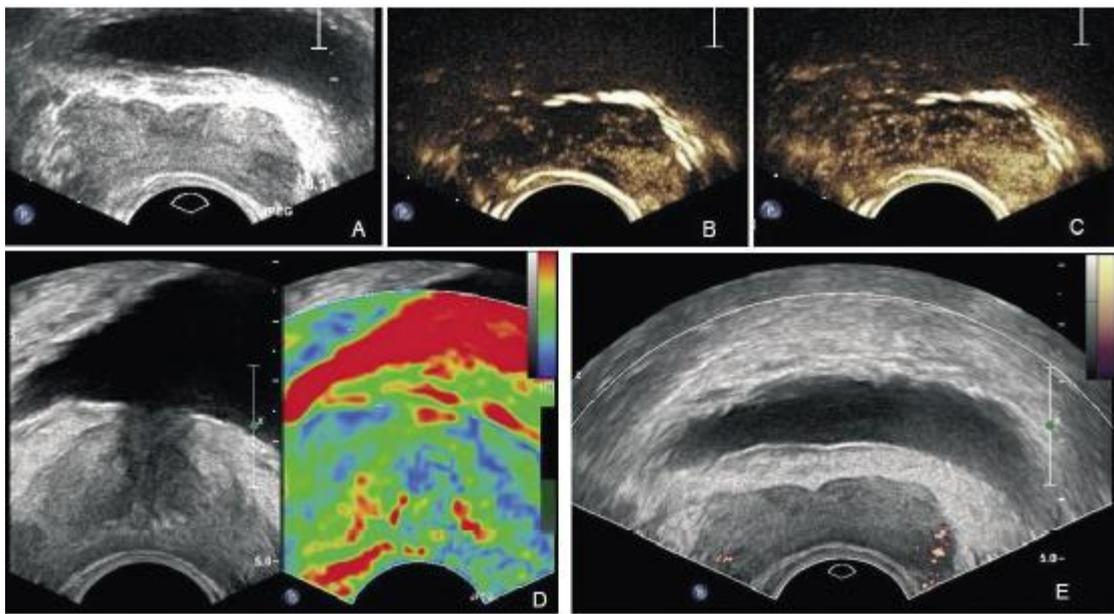


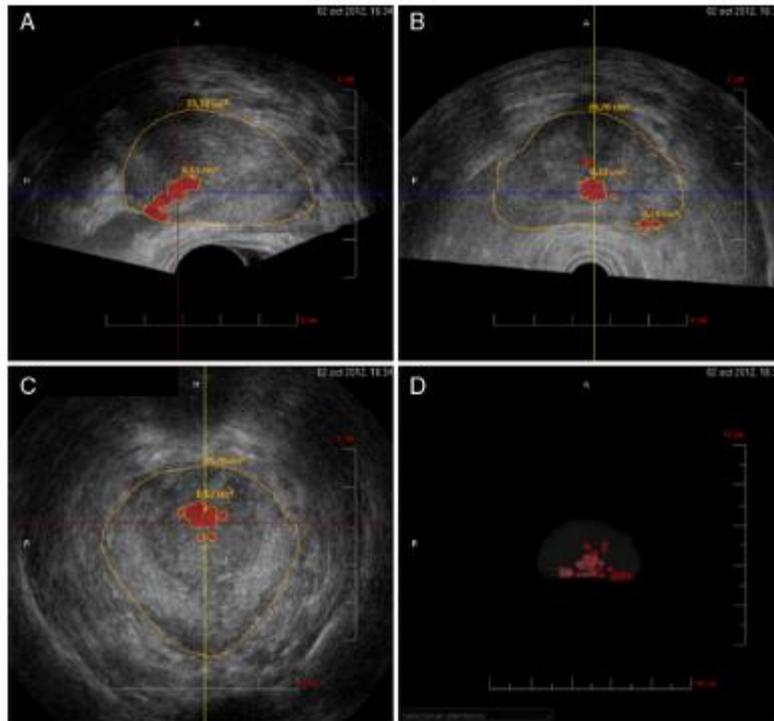
Figura 9. A). Ecografía convencional. B). Ecografía de contraste (flujo temprano). C). Ecografía de contraste (flujo tardío). D). Elastografía. E). Doppler "power".  
Fuente: Westendarp et al. Arch. Esp. Urol. 2015; 68 (3): 307-315

#### 3.2.3.4. Métodos de Cuantificación Ecográfica

En los últimos años se han desarrollado sistemas de análisis computacional de las imágenes ecográficas, que tienen como finalidad mejorar el diagnóstico por imagen del Cáncer de próstata. Estos sistemas, conocidos como métodos de cuantificación ecográfica, utilizan fórmulas algorítmicas para analizar tanto la señal de radiofrecuencia como la señal visual de la ecografía transrectal, y así, poder predecir la malignidad del tejido evaluado.

Los resultados más prometedores han sido publicados utilizando la red neuronal artificial/Ecografía transrectal computarizada (ANNA/C-TRUS) y del sistema Histoscanning (HS)

El Histoscanning es un método de exploración ultrasónica transrectal asistido por ordenador que incorpora un sistema de análisis espectral y de reconocimiento de patrones que permite identificar las zonas sospechosas de tumor. (Simmons L, Autier P, Zátura F, Braeckman J, Peltier A, Romic I, et al. *Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by Prostate HistoScanning™*. *BJU Int.* 2012;110:28-35). El HS realiza un barrido ecográfico de la próstata y proporciona una visión tridimensional de la glándula junto a imágenes en los planos sagital, transversal y coronal, con las zonas sospechosas marcadas en color rojo. De esta manera permite planificar tanto la realización de biopsias como de la prostatectomía radical. Braeckman et al (Braeckman J, Autier P, Garbar C, Marichal MP, Soviany C, Nir R, et al. *Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer*. *BJU Int.* 2008;101:293-8); (Braeckman J, Autier P, Soviany C, Nir R, Nir D, Michielsen D, et al. *The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers*. *BJU Int.* 2008;102:1560-5). compararon en 29 casos los hallazgos de HS con los resultados obtenidos en la pieza de prostatectomía radical, obteniendo una sensibilidad del 100% con una especificidad del 80% para HS, así como una elevada correlación para la determinación de multifocalidad y lateralidad. Salomon et al. (Salomon G, Spethmann J, Beckmann A, Autier P, Moore C, Sandmann M, et al. *Accuracy of HistoScanning™ for the prediction of a negative surgical margin in patients undergoing radical prostatectomy*. *BJU Int.* 2013;111:60-6). realizaron HS en 80 pacientes previamente a la realización de prostatectomía radical, demostrando que la identificación con HS de un foco mayor de 0,2 ml en la zona pericapsular se asociaba a un incremento de 3,7 veces en el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos.



*Figura 10. Imágenes prostáticas obtenidas con HS. A: corte sagital. B: corte transversal. C: corte coronal. D: representación tridimensional. En rojo aparecen las áreas sospechosas.*

*Núñez Mora et al. Actas Urol Esp. 2013;37(6):342---346*

En un estudio comparativo entre las imágenes preoperatorias obtenidas mediante éste método y el espécimen postoperatorio en 28 pacientes, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron del 83%,64%,80% y 68% respectivamente. (Walz J, Loch T, Salomon G, Wijkstra H. *Urologe A*.2013 Apr;52(4):490-6.) A favor del histoscanning también hay publicados varios artículos prometedores, aunque de pequeñas cohortes, con una sensibilidad de 90-100% para la detección de lesiones malignas, con una especificidad de 72-82% al comparar las muestras obtenidas con apoyo del histoscanning con las piezas post-prostatectomía (Simons L a M, Autier P, Zatura F, Braeckman J, Peltier A, Romic I et al. *Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by prostate histoscanning™*. *BJU Int*.2012 Jul.) (Hamman MF, Hamman C, Schenk E, Al-Najar A, Nauman CM, Juneman K-P- *Computer-aided (Histoscanning) biopsies versus conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: do targeted biopsy schemes improve de cancer detection rate?**Urology*.2013 Feb; 81 (2):370-5).

No obstante, una reciente actualización del histoscanning compara las biopsias guiadas por ecografía transrectal y biopsias transperineales. La tasa de detección de cáncer de próstata es claramente inferior (62,5% en biopsia transrectal y 54,4% transperineal versus 38% y 14% mediante el uso de histoscanning), lo que cuestiona seriamente la reproducibilidad y validación de la técnica. (Javed S, Chadwick E, Edwards AA, et al. *Does prostate Histoscanning™ play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice?Results from three independent studies*. *BJU Int* 2014; 114:541-548)

Aun son necesarios más estudios, con series más amplias de pacientes, pero todo indica que la exploración previa con HS puede ayudar tanto en el diagnóstico en la realización de la biopsia como en el seguimiento en programas de vigilancia activa.

### **3.2.3.5. Resonancia Magnética en próstata**

El uso de la Resonancia magnética (RM) como herramienta diagnóstica en la detección del cáncer de próstata se publica por primera vez por Hrcak y cols en 1983 (*Hricak H, Williams R, Spring D, Moon K, Hedgcock M, Watson R, et al. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic. AJR. 1983;141:1101-10*)

Desde entonces, la técnica ha mostrado constantes y numerosos avances, emergiendo la RMN multiparamétrica frente a cualquier otra modalidad de imagen, como la más poderosa e importante en la detección de imágenes compatibles con cáncer prostático (*Marks L, Young S, Natarajan S, MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. Cur.2013;23 (1):43-50*).

Durante las últimas décadas, se ha producido un avance importante en cuanto al papel de los métodos de imagen en el cáncer de próstata, sobre todo con el desarrollo de nuevas técnicas de resonancia magnética (RM) que permiten localizar, estadificar y obtener información funcional del tumor. (*Jung AJ, Westphalen AC. Imaging prostate cancer. Radiol Clin North Am. 2012;50(6):1043-59*).

La RM proporciona una imagen morfológica detallada de alta resolución (T2), que sirve de mapa y guía para dirigir la biopsia mediante ecografía transrectal; y de este modo incrementar de forma significativa la fiabilidad diagnóstica en detectar y localizar el cáncer. (*Hoeks CMA, Barentsz JO, Hambroek T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SWTPJ, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. Radiology. 2011;261(1):46-66*). Además de aportar información anatómica, la RM es capaz de aportar información metabólica mediante espectroscopía (RME), molecular con imagen en difusión (RMD) y de vascularización con secuencia dinámica tras administrar contraste endovenoso (RMC). La integración de las distintas secuencias en RM es lo que se conoce con el nombre de RM multiparamétrica (RMmp), considerándose en la actualidad la técnica de elección en el manejo del cáncer de próstata. La RMmp permite no sólo localizar la lesión sino que puede indicar el grado de diferenciación o agresividad del tumor (*Chamie K, Sonn GA, Finley DS, Tan N, Margolis DJA, Raman SS, et al. The role of magnetic resonance imaging in delineating clinically significant prostate cancer. Urology. 2014;83(2):369-75*)

La evolución tecnológica de la RM permite actualmente realizar un estudio completo con secuencia morfológica en T2 y siendo suficiente una o dos secuencias funcionales, especialmente la difusión (RMD) junto con la RMC o RME. (*De Rooij M, Hamoen EJJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2014;202(2):343-51*)

La posibilidad de poder incluir información funcional, en forma de biomarcadores de imagen de difusión, perfusión o espectroscopía, puede ser útil en la decisión de considerar un cáncer latente (*Mullins JK, Bonekamp D, Landis P, Begum H, Partin AW,*

*Epstein JI, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging findings in men with low-risk prostate cancer followed using active surveillance. BJU Int. 2013;111(7):1037-45).* La posible decisión de considerar el seguimiento activo del paciente ante el resultado de tumor biológicamente latente, no agresivo, podría evitar el sobretratamiento y la consiguiente morbilidad.

La RM proporciona la mejor identificación de la anatomía prostática, permitiendo además valorar la imagen funcional de la próstata mediante técnicas como difusión (RMD), espectroscopía (RME) y perfusión con contraste dinámico (RMC). El examen de RM de próstata precisa de equipos de alto campo no inferior a 1,5T. Recientemente se están incorporando equipos de 3T ofreciendo una mejor relación señal/ruido.

En función de las indicaciones clínicas y del equipo disponible, puede ser suficiente la utilización de bobina multicanal, no siendo necesaria la bobina endorectal.

Es necesario conocer la posibilidad de haberse realizado biopsia previa. En este caso es imprescindible demorar en 8-10 semanas la exploración de RM para evitar cambios de hemorragia glandulares o fibróticos periglandulares que puedan interferir en la correcta interpretación del estudio para el diagnóstico de cáncer. (*Qayyum A, Coakley FV, Lu Y, Olpin JD, Wu L, Yeh BM, et al. Organ-confined prostate cancer: effect of prior transrectal biopsy on endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. AJR AmJ Roentgenol. 2004;183(0361-803X):1079-83).* Para la estadificación del cáncer de próstata en pacientes con biopsia previa hoy en día no es necesario demorar la exploración en más de 3-4 semanas.

Un estudio de RM de próstata requiere valoración morfológica (T2) y funcional mediante RMD, RME o RMC, debiendo conocer las ventajas e inconvenientes en la aplicación de la RMmp, las cuales se citan en la siguiente tabla:

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar pacientes de riesgo clínico</li> <li>• Identificar zonas de mayor sospecha</li> <li>• Mejorar el rendimiento de la biopsia dirigida con imagen</li> <li>• Evitar biopsias innecesarias y repetidas</li> <li>• Valoración global de la glándula</li> <li>• Detección y estadificación en un único estudio</li> <li>• Seguimiento posttratamiento</li> <li>• Posibilidad de gradación histológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultad en correlacionar la imagen RM con la ETR</li> <li>• Complejidad en disponer de biopsia dirigida en equipo RM</li> <li>• Artefactos postbiopsia</li> <li>• Dificultad en estandarizar, validar los parámetros de las secuencias</li> <li>• Déficit de implementación universal de la RM de próstata</li> </ul>

Tabla 1. Ventajas e Inconvenientes en la aplicación de la RMmp.

### 3.2.3.5.1 Resonancia Magnética Morfológica

Las secuencias morfológicas consisten en adquisiciones espin eco (SE) o fast espín eco (FSE) ponderadas en T1 y T2. La secuencia ponderada en T1 permite la valoración de posibles adenopatías pélvicas, analizar la pelvis ósea para descartar metástasis y valorar la posibilidad de cambios hemorrágicos en la glándula prostática postbiopsia, por lo que puede ser de utilidad en posibles complicaciones de la misma. (Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. *Advancements in MR Imaging of the Prostate: From Diagnosis to Interventions. Radiographics.*2011;31(3):677-703).

La secuencia ponderada en T2 debe realizarse de alta resolución para poder valorar la anatomía normal de la próstata. La zona periférica se muestra homogéneamente hiperintensa separada de la zona transicional que se muestra de forma heterogenea e hipointensa, aunque pueden observarse áreas hiperintensas de adenoma en la misma zona central. El paquete neurovascular se localiza posterolateral a la glándula-zona periférica, como se puede apreciar en la imagen:

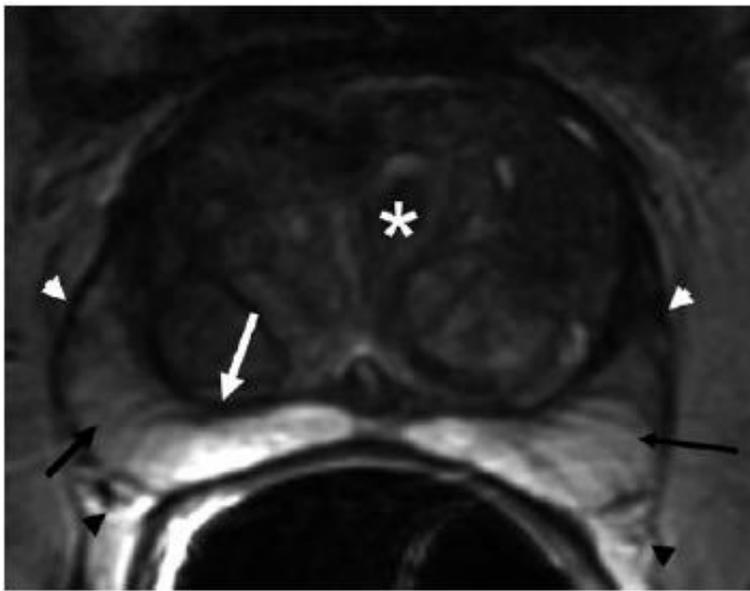


Figura 11. Anatomía en corte axial ponderado en T2. Señal hiperintensa normal de la zona periférica (flechas negras). Pseudocápsula quirúrgica (flecha blanca). Zona transicional con hipertrófia heterogénea normal (asterisco). Cápsula verdadera (cabezas de flechas blancas). Plexo neurovascular (cabezas de flechas negras)

El criterio patológico de sospecha de cáncer en la RM morfológica potenciada en T2 se establece ante la presencia de áreas hipointensas nodulares en el interior de la

hiperintensidad normal de la glándula o zona periférica como podemos apreciar en esta imagen:

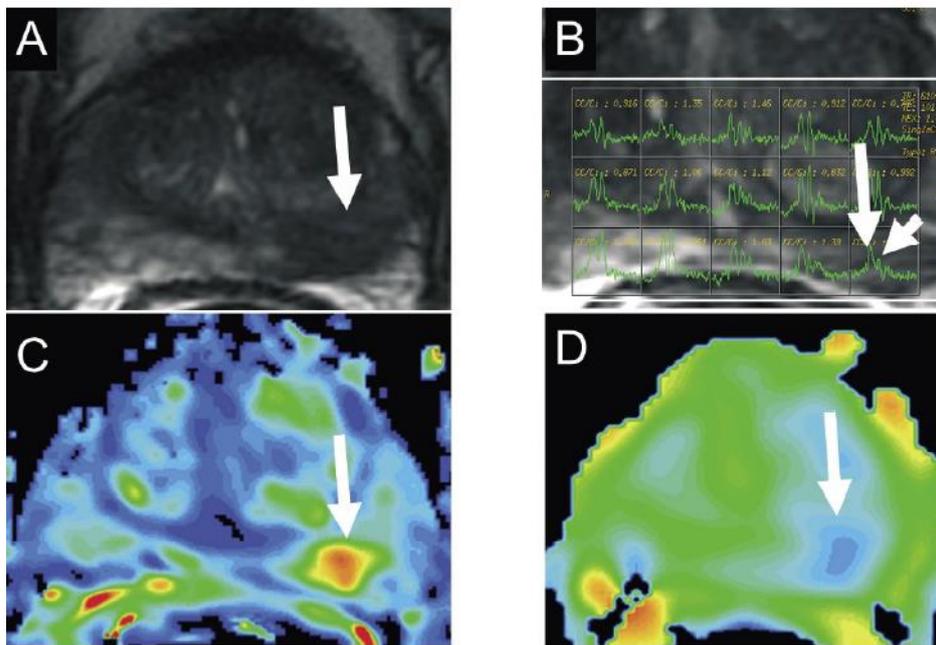


Figura 12. Imagen multiparamétrica del cáncer de próstata. A) Corte axial ponderado en T2 mostrando lesión hipointensa en el lado izquierdo de la zona periférica (flecha). B) El estudio de espectroscopía demuestra elevación de la colina (flecha larga) y descenso del citrato (flecha corta). C) Imagen de perfusión en mapa de color mostrando lesión nodular de color rojo traduciendo intensa captación y lavado rápido del contraste. D) Imagen del mapa de difusión en color con el cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC), traduciendo el color azul valores bajos de ADC (flecha).

La secuencia en T2 muestra limitación en identificar el cáncer en la zona transicional debido a la dificultad en delimitar zonas hipointensas de cáncer en el seno del propio tejido normal hipointenso central.

Los hallazgos que sugieren cáncer en la zona transicional son:

- hipointensidad difusa mal delimitada, sin el borde hipointenso visualizado en los adenomas y/o interrupción de la pseudocápsula quirúrgica (Akin O, Sala E, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Ishill NM, Pucar D, et al. *Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. Radiology. 2006;239(3):784-92*)
- Además pueden observarse lesiones hipointensas en la zona o glándula periférica en situaciones no neoplásicas como: prostatitis, hiperplasia, fibrosis, hemorragia subaguda posbiopsia, cambios posradiación, hormonoterapia...

La próstata no tiene una verdadera cápsula, sino una banda fibromuscular denominada cápsula prostática. La dificultad en localizar el cáncer de próstata es precisamente en glándulas con zona transicional muy hipertrófica, donde el tejido periférico queda comprimido, siendo difícil localizar el cáncer en biopsias sistemáticas a ciegas.

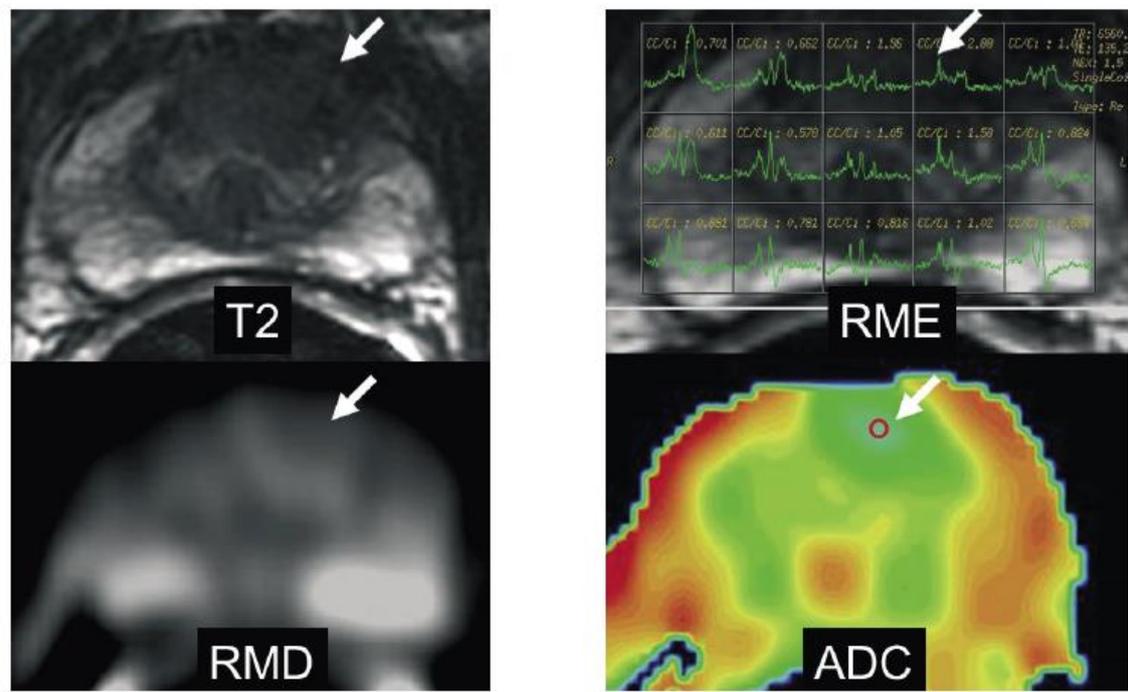


Figura 13. Cáncer de próstata central. Lesión focal hipointensa a nivel de la zona central izquierda en el corte axial en T2. La secuencia de RME muestra elevación del pico de la colina (flecha). La secuencia de RMD muestra leve hiperintensidad inespecífica (flecha). El mapa paramétrico ADC en color muestra valores bajos en el nivel lesional traducido por color azul (flecha), pudiendo cuantificar el valor ADC colocando la región de interés (ROI).

### 3.2.3.5.2 Resonancia Magnética Multiparamétrica

#### A) Resonancia magnética por espectroscopía

La RME proporciona información metabólica de la glándula. El tejido prostático normal contiene cifras elevadas de citrato y cifras bajas de colina; en cambio, el tejido neoplásico tiene cifras elevadas de colina y reducidas de citrato. (Vilanova JC, Barceló J. *Prostate cancer detection: magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. Abdom Imaging. 2007;32(2):253-61*).

El criterio de sospecha es considerar el cociente (creatina + colina)/citrato ( $[CCo]/Ci$ )  $> 0,7$  basándose en el análisis realizado en la glándula periférica en equipo de 1,5T, aunque no hay consenso en el cociente metabólico que determine la presencia de cáncer de próstata debido a la propia variabilidad entre pacientes y equipos de exploración (Verma S, Rajesh A, Fütterer JJ, Turkbey B, Scheenen TWJ, Pang Y, et al. *Prostate MRI and 3D MR spectroscopy: how we do it. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(6):1414-26*).

El criterio más aceptado como sospecha de neoplasia en RME es cuando las cifras de la colina son más elevadas que el citrato. Los parámetros del cociente metabólico para la glándula central no han sido establecidos debido al solapamiento de los valores del cociente (CCo)/Ci en la zona central normal o con hipertrofia y el tejido neoplásico.

Ha de tenerse en cuenta que fisiológicamente la zona central y periuretral presenta menor concentración de citrato, con lo que los valores del índice metabólico (Cco)/Ci pueden ser normales  $> 0,7$ . Así pues, se considera como criterio más específico para neoplasia central la ausencia o cifras muy bajas de citrato y elevación de la colina.

#### B) Resonancia magnética difusión

La RMD aporta información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. En general, el tejido neoplásico tiene más restricción de la difusión que el tejido normal debido a la mayor densidad celular, dificultando así la normal difusión de las moléculas de agua (Afaq A, Koh D-M, Padhani A, van As N, Sohaib SA. *Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer. BJU Int [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 4 de septiembre de 2011]*)

La secuencia de difusión aporta información, aparte de la densidad celular, la tortuosidad del espacio extracelular, la integridad de las membranas celulares y el grado de organización glandular. La planificación de la secuencia de difusión debe incluir toda la pelvis además de la próstata y vesículas seminales para poder realizar al mismo tiempo estadificación regional y detección de posible lesión glandular prostática en la misma secuencia de adquisición (Koh DM, Collins DJ. *Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. AJR Am J Roentgenol. 2007;188(6):1622-35*)

La baja movilidad de las moléculas se refleja como alta señal en las imágenes en RMD y, por el contrario, las moléculas que tienen gran movilidad mostrarán una pérdida de señal. La interpretación de la secuencia requiere realizar el procesado y cuantificar la difusión mediante el ADC (coeficiente de difusión aparente) en el mapa paramétrico. La cuantificación se realiza colocando el área de interés (ROI) de 5-10 mm<sup>2</sup> sobre la región a considerar. La secuencia de difusión requiere incluir un parámetro de potenciación de la secuencia denominado “factor b”. El valor del factor b a utilizar es variable sin que exista consenso. De todas formas se recomiendan valores  $= 0$  y  $\geq 1.000$  s/mm<sup>2</sup> a nivel prostático. La utilización de valores de factor b más elevados condiciona mayor sensibilidad de la secuencia al eliminar la hiperseñal de los tejidos con tiempo de relajación T2 más largos (edema o fluido debido a su alta densidad de protones), fenómeno denominado “T2 shine-through”. Las lesiones con verdadera restricción de la difusión aparecerán con baja señal en el mapa de ADC de escala de grises o azul en el mapa en color. No hay un valor de ADC claro que distinga cáncer y no cáncer, aunque cifras  $< 1,2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s representan un umbral bastante significativo de proceso neoplásico (Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. *Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. J Magn Reson. 2005;21(3):258-62*)

Para evitar errores de interpretación de las imágenes de difusión resulta necesario valorar conjuntamente las imágenes anatómicas. Las ventajas de la secuencia de difusión son el tiempo de adquisición corto y la buena resolución del contraste entre

tumor y tejido normal. Los inconvenientes son la escasa resolución espacial y los posibles artefactos de susceptibilidad por hemorragia post-biopsia.

### C) Resonancia Magnética perfusión

La RMC permite la valoración de la vascularización de los tumores y de forma indirecta la angiogénesis. El análisis de los datos del valor de la señal de intensidad del contraste respecto al tiempo puede obtenerse de 3 formas:

- Cualitativo (perfil de la curva)
- Semicuantitativo (cambios en la intensidad de señal)
- Cuantitativo

Las medidas cualitativas miden el tipo de perfil de curva: tipo I (captación progresiva), tipo II (en meseta) o tipo III (lavado rápido), similar a los estudios de perfusión en la mama (Franiel T, Hamm B, Hricak H. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. EurRadiol. 2011;21(3):616-26*)

Las medidas semicuantitativas miden y cuantifican la intensidad de señal relativa (la relación entre la mayor intensidad de señal post-contraste y la señal pre-contraste) o la pendiente de la curva intensidad/tiempo (que refleja la velocidad del realce) o el área bajo la curva intensidad de señal/tiempo como podemos ver en la siguiente imagen:

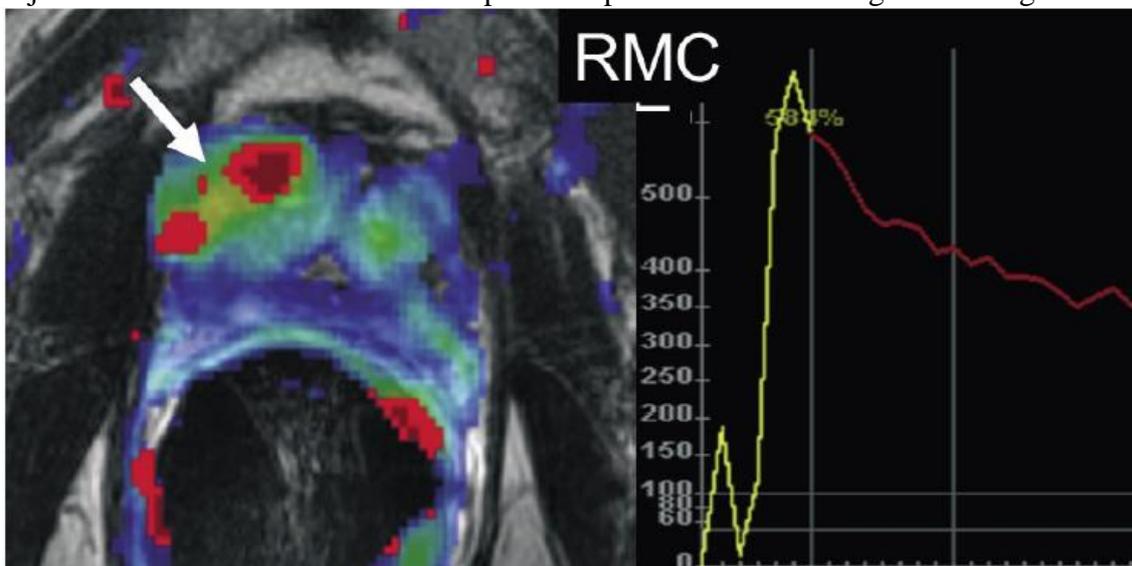


Figura 14. Imagen de perfusión con contraste, mostrando mapa en color de la lesión en la zona transicional derecha (flecha) con una curva de sospecha por la elevada pendiente inicial indicativo de marcada captación al contraste y un lavado del mismo en el tiempo, traducido por descenso rápido de la curva.

Estas medidas son simples de obtener mediante las estaciones de trabajo, pero no son comparables entre distintos equipos. La obtención de parámetros cuantitativos utiliza modelos farmacocinéticos que permiten cuantificar diversos parámetros:  $k_{trans}$  (paso de

contraste a través del endotelio desde el compartimiento vascular al intersticio),  $k_{ep}$  (vuelta al espacio vascular) y  $V_e$  (fracción del espacio extracelular del tumor). Además, con estos datos es posible construir mapas paramétricos que representen la heterogeneidad intratumoral de la distribución vascular. Así, en áreas en donde el tumor tiene una alta permeabilidad vascular (como en la periferia), los valores de  $k_{trans}$  van a depender principalmente del flujo, mientras que en el centro del tumor (en donde el factor limitante es la permeabilidad) dependerá de la superficie de permeabilidad. La dificultad de interpretación de la secuencia es su falta de estandarización.

### **3.2.4.3. Detección multiparamétrica**

Se trata de obtener el mayor rendimiento diagnóstico mediante la combinación de la secuencia ponderada con las secuencias funcionales.

La utilización de la secuencia ponderada en T2 de alta resolución es relativamente sensible pero poco específica para localizar el cáncer de próstata. La utilización de las secuencias funcionales, como la RME, RMD y RMC se muestran potencialmente útiles en complementar la secuencia ponderada en T2 y mejorar así la detección del cáncer de próstata mediante la combinación de 1 o 2 secuencias funcionales, RME, RMD o RMC (De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. *Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2014;202(2):343-51*).

No ha sido demostrada cuál podría ser la combinación más eficaz de las secuencias funcionales para complementar la secuencia ponderada en T2, ni tampoco la mayor eficacia en combinar todas las secuencias funcionales.

La integración de la RMD en el protocolo de estudio debería incluirse de forma rutinaria, al haberse demostrado su utilidad combinada con la secuencia ponderada en T2 sin que ello represente un aumento del coste de la exploración, como así sucede en la espectroscopía o en la secuencia dinámica con contraste, y sin reducir la eficacia de detección (De Rooij M, Hamoen EHJ, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. *Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. AJR Am J Roentgenol. 2014;202(2):343-51*).

La integración de la información morfológica y funcional en un único estudio de RM hace prever una mejora en la capacidad diagnóstica de la técnica, especialmente en la zona central-transicional. (Chesnais AL, Niaf E, Bratan F, Mège-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, et al. *Differentiation of transitional zone prostate cancer from benign hyperplasia nodules: evaluation of discriminant criteria at multiparametric MRI. Clin Radiol. 2013;68(6):e323-330*). La eficacia diagnóstica del cáncer mediante RM en la glándula central ha mostrado resultados inferiores a los descritos para la glándula periférica (Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, et al. *Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. J Magn Reson. 2005;21(3):258-62*). Ello se debe a la presencia de hallazgos similares en RM morfológica y funcional entre la hipertrofia benigna, la prostatitis y el cáncer (Hoeks

CMA, Hambroek T, Yakar D, Hulsbergen-van de Kaa CA, Feuth T, Witjes JA, et al. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging. *Radiology*. 2013;266(1):207-17). Una de las mayores dificultades en la valoración diagnóstica de la próstata es la distinción entre prostatitis crónica y cáncer (Nagel KNA, Schouten MG, Hambroek T, Litjens GJS, Hoeks CMA, Haken B ten, et al. Differentiation of Prostatitis and Prostate Cancer by Using Diffusion-weighted MR Imaging and MR-guided Biopsy at 3 T. *Radiology*. 2013;267(1):164-72). En ambas situaciones, la glándula periférica muestra hiposeñal en secuencias ponderadas en T2 (Shukla-Dave A, Hricak H, Eberhardt SC, Olgac S, Muruganandham M, Scardino PT, et al. Chronic prostatitis: MR imaging and 1H MR spectroscopic imaging findings--initial observations. *Radiology*. 2004;231(0033-8419):717-24). En la secuencia de espectroscopía hay aumento del cociente (CCo)/Ci, similar al tejido neoplásico. En las secuencias de contraste dinámico también puede haber solapamiento al producirse hipervascularización en la prostatitis y en el cáncer.

Existen hallazgos que permiten orientar el diagnóstico de prostatitis, especialmente la hipointensidad difusa o de forma parcheada bilateral de bordes regulares o en forma triangular en correlación a la imagen ponderada en T2 (Figura 6). La secuencia de difusión puede ser útil en poder diferenciar la prostatitis del cáncer de próstata. Generalmente, la prostatitis crónica muestra unos valores de ADC intermedios, a diferencia de los valores más bajos en el cáncer, aunque hay solapamiento entre los valores de ADC entre la hipertrofia benigna y el cáncer y, especialmente, la glándula central (Nagel KNA, Schouten MG, Hambroek T, Litjens GJS, Hoeks CMA, Haken BT, et al. Differentiation of Prostatitis and Prostate Cancer by Using Diffusion-weighted MR Imaging and MR-guided Biopsy at 3 T. *Radiology*. 2013;267:164-172)

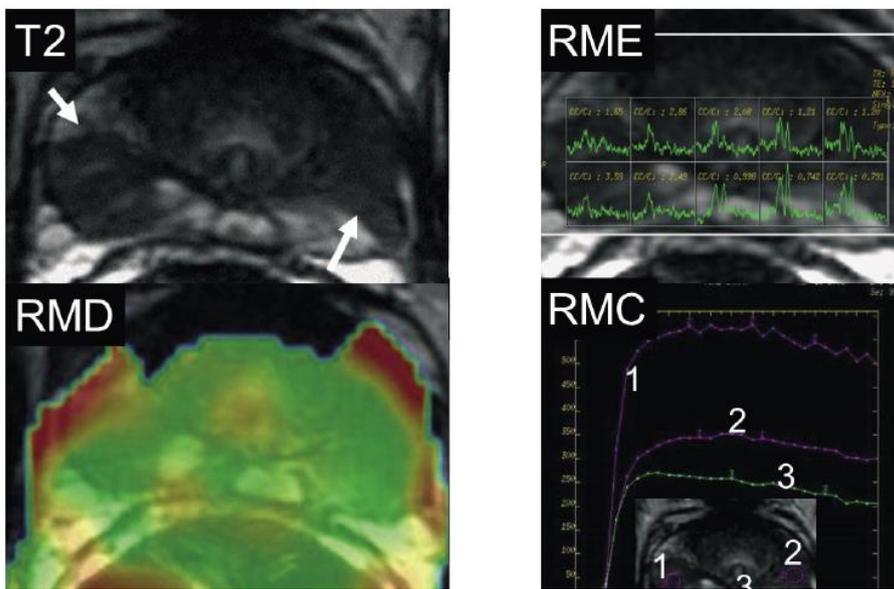


Figura 15. Prostatitis crónica. Paciente de 45 años con PSA de 17 ng/ml. Imagen axial en T2 mostrando hipointensidad de forma parcheada en la zona periférica bilateral de márgenes regulares (flechas). La secuencia RME muestra picos de la colina elevados con el cociente [(colina + creatina)/ citrato] (CC/Ci) elevado. El mapa paramétrico no muestra valores bajos del ADC, sin áreas focales de color azul. La secuencia de RMC muestra hipervascularización bilateral en las zonas de posible sospecha, de predominio en la derecha (1). El estudio histológico mostró prostatitis crónica en todos los cilindros de la biopsia.

#### **3.2.4.4. Combinación de la RM con Parámetros clínicos**

Se ha demostrado recientemente la utilidad de combinar la información integrada en RM con parámetros clínicos como la ratio de PSA libre o densidad de PSA (relación entre el valor del PSA y el tamaño de la próstata) para así seleccionar mejor los pacientes candidatos a ser *biopsiados* (Kubota Y, Kamei S, Nakano M, Ehara H, Deguchi T, Tanaka O. *The potential role of prebiopsy magnetic resonance imaging combined with prostate-specific antigen density in the detection of prostate cancer. Int J Urol.* 2008;15(4):322-6), a diferencia de la indicación actual de biopsiar todos los pacientes con PSA > 4 ng/ml (Vilanova JC, Barcelo-Vidal C, Comet J, Boada M, Barcelo J, Ferrer J, et al. *Usefulness of Prebiopsy Multifunctional and Morphologic MRI Combined With Free-to-Total Prostate-Specific Antigen Ratio in the Detection of Prostate Cancer. Am J Roentgenol.* 2011;196(6):W715-W722). Es decir, seleccionar los pacientes con mayor riesgo clínico de presentar cáncer para realizar una exploración de RM funcional y así intentar biopsiar con mayor precisión a los pacientes que hayan presentado sospecha en RM funcional (Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. *Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. Eur Urol.* 2013;64(5):713-9)

#### **3.2.4.5. Fusión Resonancia Magnética/Ecografía**

La fusión de la RMN/Ecografía consiste en la realización de una biopsia prostática ecodirigida a lesiones sospechosas previamente detectadas mediante RMN. Estas lesiones son identificadas en la RMN multiparamétrica e integradas a la imagen ecográfica en tiempo real a la interfase de la ecografía convencional, lo cual permite primero identificar lesiones sospechosas y en segundo lugar ubicarlas geográficamente en la próstata para tomar muestras dirigidas a éstas. (Kaplan I, Oldenburg NE, Meskell P, Blake M, Church P, Holupka EJ. *Real time MRI Ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. Magn Reson Imaging.* 2002 Apr;20(3):295-9.) (Miyagawa T, Ishikawa S, Kimura T, Suetomi T, Tsutsumi M, Irie T, et al. *Real time virtual sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. Int J Urol* 2010 Oct;17(10):855-609.

Se trata de evitar la ineficacia de realizar las biopsias a ciegas, lo que supone un método poco preciso para identificar el cáncer de próstata (Mozer P, Rouprêt M, Le Cossec C, Granger B, Comperat E, de Gorski A, et al. *First round of targeted biopsies with magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion images compared to conventional ultrasound-guided trans-rectal biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. BJU Int.* 2014).

La eficacia de la RMNmp ha sido demostrada también en pacientes con biopsias previas negativas (Abd-Alazeez M, Ahmed HU, Arya M, Charman SC, Anastasiadis E, Freeman A, et al. *The accuracy of multiparametric MRI in men with negative biopsy*

*and elevated PSA level--can it rule out clinically significant prostate cancer? Urol Oncol. 2014;32(1):45.e17-22).*

En la primera serie usando esta técnica, Pinto y cols demostraron un incremento en la detección del cáncer de próstata de un 55%, detectando cáncer en alrededor del 90% de los pacientes en los que previamente se había visualizado una imagen altamente sospechosa de malignidad (*Pinto P, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala A, Kruecker J, Benjamin CJ, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. J Urol. American urological Association Education and research, Inc; 2011 Oct;186(4):1281-5).*

Siddiqui y cols muestran una superioridad de la técnica al compararla con biopsias ecoguiadas, con un incremento del 32% en el valor de gleason. (*Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, Stamatakis L, Vourganti S, Nix J, et al. Magnetic Resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. European Association of Urology;2013 64 (5):713-9.*)

Existe la dificultad en trasladar la información de la RM a la pantalla de ecografía en el momento de la biopsia, cuando la lesión no es evidente en ecografía. Para ello el radiólogo puede valorar distintas opciones:

- 1 Detallar de forma específica mediante un diagrama morfológico, la localización del tumor (fusión cognitiva), aunque ello no está exento de error operador dependiente.
- 2 Realizar un corregistro de la imagen en RM sobre la pantalla de ecografía en tiempo real, aunque la dificultad técnica radica en integrar una imagen estática como la RM con la ecografía dinámica. Probablemente resultaría la opción mas viable.
- 3 Realizar la biopsia con guía RM en la misma sala de exploración de resonancia, aunque el inconveniente es la disponibilidad, coste y complejidad del proceso debido al aparataje necesario.

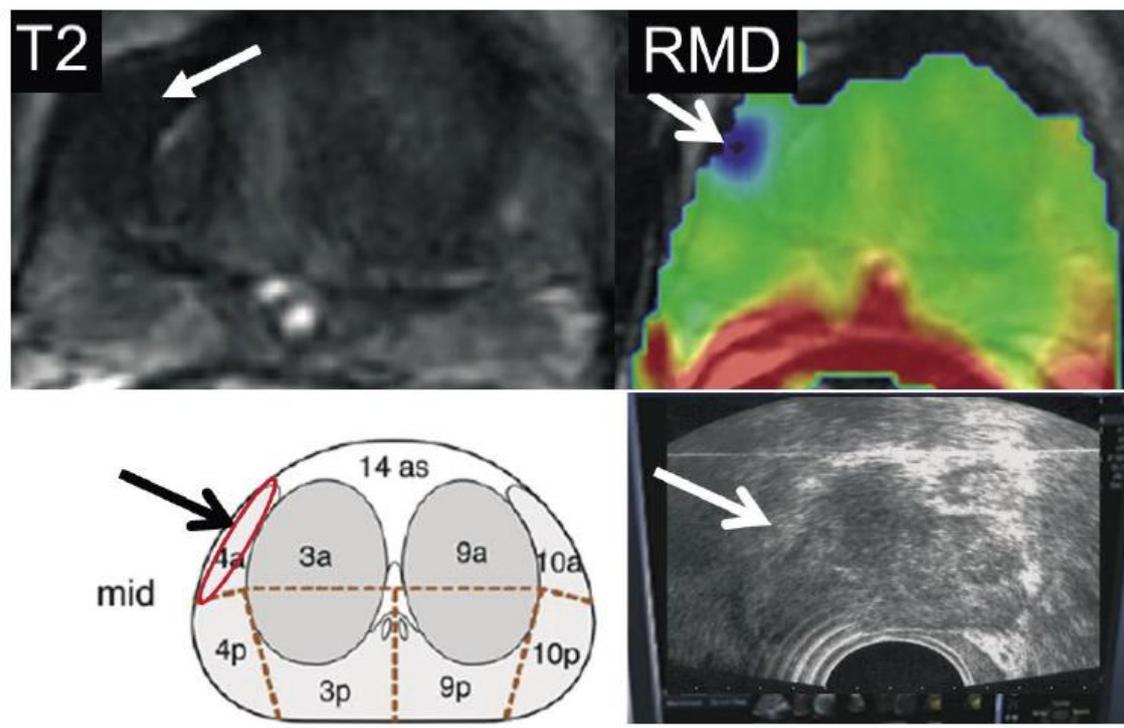


Figura 16. Lesión de sospecha localizada en la zona antero-lateral derecha periférica-transicional (segmento 4a) demostrada en secuencia T2 y en la RMD. La plantilla topográfica permite realizar la fusión cognitiva durante la biopsia en ecografía, para dirigir la biopsia sobre el segmento sospechoso detectado en la RM (flechas).

### **3.2.4.6. Protocolo de RMN multiparamétrica en el diagnóstico de Cáncer de Próstata**

La elección del protocolo más adecuado de la RMmp dependerá de la disponibilidad de cada centro en poder utilizar más de una secuencia funcional. En la actualidad se considera imprescindible la inclusión de la secuencia T2 y la difusión en cualquier protocolo de estudio de la RM de próstata.

La variabilidad en los protocolos de adquisición en RM, indicaciones e informes de la RMmp requiere estandarizar el examen RM de próstata para valorar la sospecha neoplásica en la RMmp.

Secuencia	Significado biológico	Hallazgos
Ponderada en T2	Morfología	↓ señal nodular
Espectroscopía	Metabolismo	↑ ratio (colina+creatina)/citrato
Difusión	Densidad celular	↓ valor ADC con ↑ de senyal en DWI
Perfusión	Vascularización	↑ Pendiente inicial (>200%) + lavado rápido ↑ $k_{ep}$ , $k_{trans}$ , $V_e$

Tabla 2. Criterios de imagen paramétrica en RM del cáncer de próstata.

NOTA: DWI: Imagen potenciada en difusión (Diffusion Weighted Image), ADC: coeficiente de difusión aparente,  $k_{ep}$ ,  $k_{trans}$ ,  $V_e$ : ver texto para especificaciones de las constantes descritas.

En el año 2012 se ha publicado la guía europea para la RM de próstata (Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. *ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol. 2012;22(4):746-57*). La guía pretende estandarizar la exploración, las indicaciones y el informe en la RMmp de próstata, mediante la clasificación PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System), y poder mejorar la eficacia de la biopsia.

La clasificación PI-RADS utiliza una puntuación de 1 a 5 para cada una de las secuencias y una puntuación final definitiva, mostrando el criterio PI-RADS más relevante para decidir el grado de sospecha de la exploración.

Puntuación PI-RADS	Criterio
1	Muy baja probabilidad de la presencia de cáncer clínicamente significativo
2	Baja probabilidad de la presencia de cáncer clínicamente significativo
3	La presencia de cáncer clínicamente significativo es equívoca
4	Alta probabilidad de la presencia de cáncer clínicamente significativo
5	Muy alta probabilidad de la presencia de cáncer clínicamente significativo

Tabla 3. Clasificación PI-RADS v2 (2015). Puntuación de la probabilidad de la presencia de cáncer significativo.

NOTA: PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System. [www.acr.org](http://www.acr.org)

El criterio definitivo, ante discrepancia entre distintas secuencias, se basa en la secuencia que proporcione mayor relevancia en la información para decidir la puntuación final. Una puntuación final de PI-RADS 1 o 2 indica una glándula con baja sospecha de neoplasia, mientras que PI-RADS de 4 o 5 indica sospecha de neoplasia, y

tributario de biopsia. La puntuación de 3 equivale a resultado indeterminado, requiriendo valoración individual para considerar biopsia o seguimiento.

Recientemente se ha actualizado la guía PIRADS v.2 (Enero 2015) consensuada con las Sociedades Radiológicas Americanas y Europeas. Debe notarse la inclusión de la RM como opción para detección de cáncer en pacientes con PSA elevado y biopsias negativas, en la última guía de la Asociación Europea de Urología (*Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer 2013 [Internet]. EUA. 2014. Recuperado a partir de: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Prostate\\_Cancer\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf)*)

### 3.3 Preparación para la realización de la biopsia transrectal de próstata

Para la realización de la biopsia transrectal de próstata de manera adecuada, y sobre todo para prevenir complicaciones durante o tras el procedimiento se han de realizar una serie de medidas:

#### 3.3.1 Preparación del recto

No existe un consenso o protocolo estandarizado, incluso hay trabajos que asocian un mayor índice de infecciones tras la práctica de enemas de limpieza. (*Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, et al. Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. J Urol. 1991;146:1308-1312*).

Otros autores, muestran en sus trabajos un menor índice de infecciones tras practicar enemas con povidona. (*Brown RW, Warner JJ, Turner BI et al. Bacteriemia and bacteriuria after transrectal prostatic biopsy. Urology. 1981;18:145-148*).

#### 3.3.2. Guías desechables

La tasa de complicaciones infecciosas es menor con el empleo de guías desechables, como han puesto de manifiesto distintos autores, si bien es cierto que son necesarios más estudios que corroboren esta afirmación. (*Tuncel A, Aslan Y, Sezgin T, Aydin O, Tekdogan U, Atan A. Does disposable needle guide minimize infectious complications after transrectal prostate needle biopsy? Urology. 2008;71:1024-7*)

#### 3.3.3. Profilaxis Antibiótica

La biopsia transrectal de próstata puede ocasionar infección del tracto urinario en aproximadamente un 11,5% de los pacientes, llegando a la sepsis en un 2% de los casos. (*Lujan Galan M, Paez Borda A, Fernandez Gonzalez I, Romero Cajigal I, Gómez de Vicente JM, Berenguer Sánchez A. Efectos adversos de la biopsia prostática transrectal. Un análisis de 303 procedimientos. Actas Urol Esp. 2001;25:46-49*).

Desde la descripción de la técnica transrectal, casi todos los grupos utilizan algún tipo de profilaxis, dado que la pared del recto no va a ser estéril en ningún caso.

Las primeras guías definieron el uso de fluoroquinolonas como profilaxis antibiótica por su gran penetración en el tejido prostático, hecho que ha determinado que la mayoría de los centros siga usando esta familia de antibióticos (*Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Camby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. J Urol 2002;168:1021-1023*)

Sin embargo, el aumento de resistencias a este tipo de fármacos, ha motivado que se utilicen otras familias de antibióticos como los aminolucósidos (100mg de tobramicina media hora antes del procedimiento y a las 12h del mismo), asociación aminoglucósidos con quinolonas o Fosfomicina-Trometamol (3g 1hora antes del procedimiento y 3g cuatro días después) sin encontrar aumento del número de infecciones.

Otros autores han descrito un menor número de infecciones manteniendo el antibiótico durante varios días. (*Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S. Infection after transrectal core biopsies of the prostate: risk factors and antibiotics prophylaxis. Br J Urol.1996; 77:851-855*) (*Sieber PR, Rommel FM, Agusta VE. Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. J Urol.1997; 157:2199-2200*).

#### 3.3.4. Técnicas de Anestesia-Sedación

Aunque la biopsia transrectal de próstata es una prueba incómoda para el paciente, durante años la forma habitual de realizarla ha sido sin anestesia general. La intolerancia es mayor cuando se trata de pacientes más jóvenes y sometidos a estrés.

Hay diferentes formas de aplicar la anestesia local:

- En las zonas comprendidas entre vesículas seminales y *próstata* (*Wu CL, Carter BH, Naqibudin M et al. Effect on local anesthetics on patient recovery after transrectal biopsy. Urology 2001;57:925-959*)
- En las zonas apical, craneal, medial y periférica (*Soloway M, Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. J Urol.2000;163:172-173*)
- En la fascia de denonvilliers (*Taverna G, Maffezini M, Benetti A, Seveso M, Giusti G, Graziotti P. A single injection of lidocaine as local anesthesia for ultrasound guided biopsy of the prostate. J Urol.2002;167:222-223*)
- A ambos lados del ápex (*Seymour H, Perry MJA, Lee-Elliot C. Pain after transrectal ultrasonographi-guided biopsy. The advantages of periprostatic local anaesthesia. BJU Int.2001;88:540-544*).

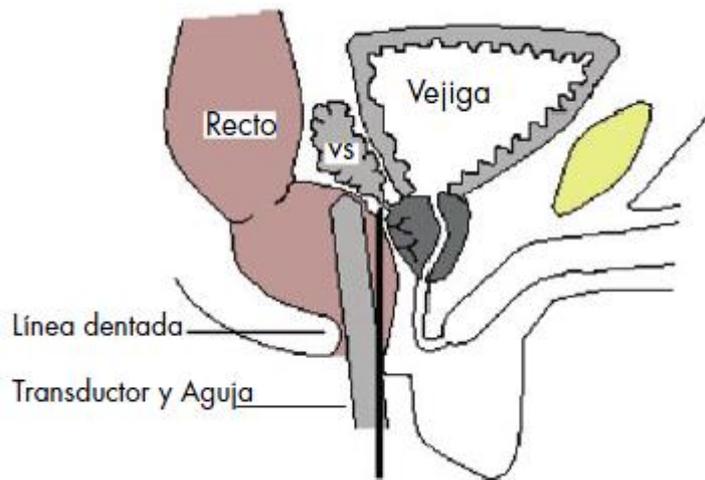


Figura 17. En el siguiente dibujo se pueden apreciar las distintas estructuras anatómicas comprendidas en la infiltración anestésica de los ángulos vesicoprostáticos:

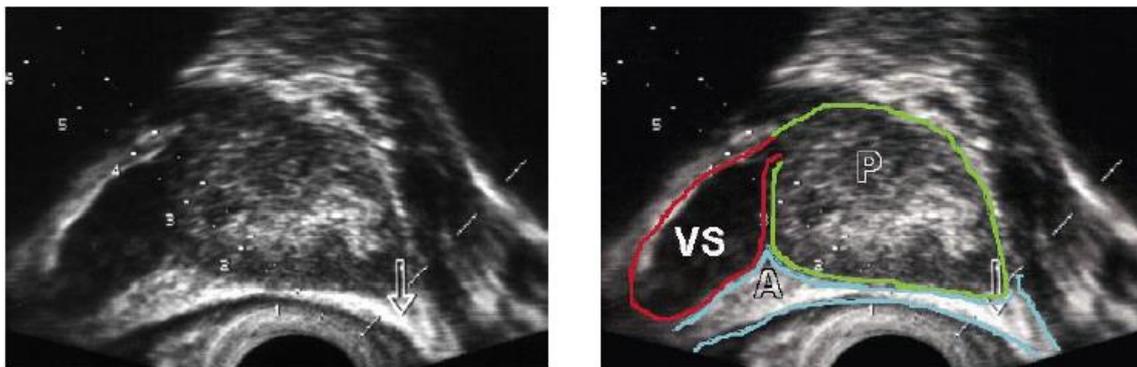


Figura 18. En esta imagen ecográfica longitudinal se observa el ángulo (A), formado por la Próstata (P) y la Vesícula Seminal (VS) de aspecto similar a una montaña (Signo del Everest). Es una continuación ecográfica de la fascia de Denonvilliers (Flecha):

Las combinaciones de geles anestésicos o supositorio de diclofenaco con la anestesia local del plexo parece disminuir aun más el dolor sin aumentar las complicaciones, pero sí el tiempo ya que es necesaria 1 hora para que el supositorio haga su efecto. (Aktöz T, Kaplan M, Turan U, Memis D, Atakan IH, Inci O. 'Multimodal' approach to management of prostate biopsy pain and effects on sexual function: Efficacy of levobupivacaine adjuvant to diclofenac sodium-a prospective randomized trial. *Andrologia*. 2010;42:3540 y (Cam K, Sener M, Kayikci A, Akman Y, Erol A. Combined periprostatic and intraprostatic local anesthesia for prostate biopsy: A double-blind, placebo controlled, randomized trial. *J Urol*. 2008;180:141-4) (Bingqian L, Peihuan L, Yudong W, Jinxing W, Zhiyong W. Intraprostatic local

*anesthesia with periprostatic nerve block for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol. 2009;182:479-83)*

Los anestésicos más usados son bupivacaina al 0,25%, Lidocaina al 2%, Articaina al 1%, Gel de lidocaina al 2%. (*Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, Anastasia K et al. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. J Urol. 2000;164:397-399).*

En determinados pacientes, bien por intolerancia a la técnica por distintos motivos, por presentar estenosis anal, es necesario realizar la prueba bajo sedación. (*Peters JL, Thompson AC, McNicholas TA et al. Increased patient satisfaction from transrectal ultrasound-guided biopsy under sedation. BJU Int. 2001;87:827-830).*

### 3.3.5 Posición del paciente

Por lo general, los pacientes se colocan en decúbito lateral izquierdo con las rodillas y caderas flexionadas 90 grados. Un apoyabrazos fijado paralelo a la mesa y una almohada entre las rodillas ayuda a mantener esa posición. Las nalgas deben estar niveladas con el extremo de la mesa para permitir la eventual manipulación de la sonda y la pistola de biopsia sin obstrucción. Si fuera necesario se puede utilizar el decúbito lateral derecho o la posición de litotomía. Algunos médicos utilizan la posición de litotomía y es la preferida para las biopsias transperineales, la planificación del tratamiento con braquiterapia o la colocación de marcadores fijos de oro en la terapia con haz externo. Dado que la distribución del flujo doppler color dentro de la próstata depende de la posición del paciente, se prefiere la posición de litotomía cuando se utilizan imágenes doppler color para identificar áreas de hipertermia para la biopsia dirigida de la próstata. (*Campbell-Walsh Urología/Alan Wein et al. Editorial Médica Panamericana. 9 Ed. 2889)*

### 3.4. Número de cilindros

La necesidad de una biopsia de próstata (10 o 12 cilindros) ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un tacto rectal sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad del paciente, enfermedades concomitantes (índice ASA e Índice de comorbilidad de Charlson) y las consecuencias terapéuticas.

El primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe repetirse tras varias semanas en condiciones óptimas: sin eyaculación previa ni manipulación (sondas, cistoscopia o resección transuretral, y sin infección urinaria) en el mismo laboratorio, utilizando los mismos métodos (grado de comprobación científica: 2a) (Eastham, Riedel et al. 2003, Stephan, Klaas et al. 2006).

A finales de los años 90 van apareciendo los transductores de 7,5Mhz, que permiten identificar mejor las lesiones y la anatomía zonal prostática, y se acumulan las evidencias sobre las limitaciones del modelo por sextantes, que se había definido en una población con lesiones evidenciables y que podría perder hasta el 10-30% de los

cánceres. El estudio de piezas de prostatectomía radical de procesos no palpables demostraba que la mayoría se encuentran en la zona periférica de la próstata lejos lateralmente, de la cual no se tomaban muestras de forma rutinaria mediante la técnica por sextantes.

En 1995 Stamey sugiere lateralizar la toma de biopsias con respecto a la técnica descrita por Hodge. Levine et al publican un estudio en 1998 en el que someten a 137 pacientes a dos tandas consecutivas de biopsias por sextantes para-sagitales en el mismo procedimiento. La biopsia inicial contenía cáncer en 22% de los casos (30 pacientes), mientras que en un 10% (13pacientes) había cáncer tan solo en el segundo set de biopsias. *(Levine MA, Ittman M, Melamed J, et al. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. J Urol.1998;159:471-476)*

En 1997, Norberg et al publican otro estudio que evalúa la sensibilidad para la detección de cáncer con diferentes esquemas de biopsias en un grupo de 512 pacientes: 59% de los cánceres en los cores dirigidos a hallazgos ecográficos, 85% en los cores del protocolo por sextantes, 85-97% con esquemas de 8-10 cores, 93% con sextantes y cores adicionales sobre hallazgos ecográficos y el 93-98% en esquemas de 8-10 cores más cores adicionales en función de los hallazgos ecográficos. En este trabajo se evidenciaron las limitaciones del esquema por sextantes, y además la importancia de dirigir la biopsia a lesiones ecográficamente sospechosas, ya que como en otros estudios, la tasa de detección de cáncer era similar en esquemas de 8-12 cores, se pinchen o no zonas hipoecoicas *(Norberg M, Egevad L, Holmberg L et al. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. Urology.1997 Oct;50 (4):562-566.)*

En otros trabajos se ponía de manifiesto que las tasas de detección de cáncer en las biopsias por sextantes son inversamente proporcionales al tamaño prostático, así pues la biopsia por sextantes se mostraba especialmente ineficaz a mayor tamaño prostático. *(Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. Urology. 1997;49:55-59)*

En un estudio de Rabbani et al, publicado en 1998 se comprobó la incidencia y relevancia de los falsos negativos con biopsias por sextantes en 118 pacientes con cáncer documentado que se sometieron a una segunda biopsia prostática por sextantes previo a la prostatectomía. Un 23% de las segundas biopsias por sextantes fueron negativas, todas ellas con cánceres clínicamente significativos *(Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR et al. Incidence and clinical significance of falsenegative sextant prostate biopsies. J Urol.1998;159,no4, 1247-1250)*

Así pues, y en busca de una mayor sensibilidad, van surgiendo múltiples esquemas ampliando el número de cores paulatinamente (de 8 a 18), donde el volumen prostático juega un papel importante y dirigiéndolos, por plantillas, a las distintas zonas prostáticas en correlación progresiva con los hallazgos histológicos en cuanto a distribución de los tumores: a la zona paramedial, las regiones más laterales medias y más lejanas, a la base y el medio de cada lóbulo, a la zona transicional anterior, a la región periférica media y la correspondiente al asta anterior de la glándula periférica y al ápex. En seguida se

comprobó un incremento de las tasas de detección de cáncer, alcanzando el 44% en primeras biopsias con esquemas de 12 cilindros.

Las Guías Europeas de Cáncer de Próstata 2015 recomiendan en un volumen glandular de 30-40cc obtener al menos 8 cilindros, no considerando adecuada ya la biopsia por sextantes. Además, considera que la obtención de más de 12 cilindros no es significativamente más concluyente (grado de comprobación científica 1a).

Con respecto a la biopsia de vesículas seminales no queda clara su indicación. Con concentraciones de PSA >15-20 ng/ml, una biopsia sólo es útil cuando el resultado tendrá una repercusión decisiva en el tratamiento, es decir, si se descarta una extirpación radical del tumor o la radioterapia con intención curativa. Con concentraciones de PSA >15-20ng/ml, la posibilidad de afectación tumoral es del 20-25% (Grado de comprobación científica 2a).

### 3.5 Biopsias de repetición

Las indicaciones de las biopsias de repetición son:

- Elevación del PSA o PSA persistente, y tacto rectal sospechoso.
- Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El momento óptimo para repetir la biopsia es muy controvertido, depende del resultado histológico de la biopsia basal y de una sospecha persistente de cáncer de próstata (PSA alto o elevación importante, tacto rectal sospechoso, antecedentes familiares). Cuanto mas tarde se practique la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección (Epstein and Herawi 2006).

### 3.6 Biopsia por saturación

La incidencia de Cáncer de próstata detectado mediante biopsias de repetición por saturación oscila entre el 30 y el 43% y depende del número de cilindros de biopsia obtenidos durante biopsias previas. En situaciones especiales, la biopsia por saturación puede realizarse con la técnica transperineal. Así se detectará otro 38% de cáncer de próstata. La tasa elevada de retención urinaria (10%) es un inconveniente (biopsia estereotáctica 3D). (European Guidelines of Urology 2015)

En la literatura se han publicado numerosos protocolos de biopsia por saturación, con un rango de cores muy variable que va desde 20 hasta 60, obteniendo resultados generalmente comparables, con cifras de detección entre 13,5% y 48%.

En sus inicios, las biopsias por saturación no parecían presentar ventajas. En un trabajo de Jones et al, publicado en 2006, no encontraron mejoras en la detección de cáncer entre cohortes secuenciales de primeras biopsias con un esquema por saturación (24 cores) y otro de 10 cores. Las complicaciones fueron similares, a excepción de la rectorragia significativa, mas frecuente en las de saturación. (Jones JS, Patel A,

*Schoenfeld L et al. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. J Urol. 2006;175:485-488).*

En un estudio algo posterior de Lane, no disminuía la detección de cáncer durante el seguimiento posterior a una biopsia inicial por saturación. En un grupo de 257 primeras biopsias por saturación (>20cores) se detectaban 43% de neoplasias, hallándose un 24% de tumores en biopsias sucesivas en los 3,2 años siguientes, lo cual apoyaba la ausencia de ventajas de los esquemas por saturación en las primeras biopsias. (*Lane BR, Zippe CD, Abbouassaly R, et al. Saturation technique does not decrease cancer detection during follow up after initial prostate biopsy. J Urol.2008 May;179(5):1746-50*)

Sin embargo, en un trabajo reciente, realizó un metaanálisis analizando en profundidad 8 estudios con 11997 primeras biopsias, concluyendo que las biopsias iniciales con esquemas por saturación son más eficientes que las biopsias extendidas: 42,4% frente a 39% de las primeras biopsias positivas. Se demostró que la biopsia inicial por saturación (18-24 cores) era superior especialmente en los subgrupos con PSA<10ng/ml, glándula de más de 40g y densidad de PSA<0,25ng/ml/gr. No se encontraron diferencias significativas en las complicaciones mayores o menores en los esquemas de saturación. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la tasa de detección de cáncer clínicamente insignificante entre los 2 esquemas, de saturación y extendidas (*Jiang X, Zhu S, Feng G, et al. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. Euro Urol 2013; 63:1031-1039*)

### 3.7 Limitaciones de la biopsia prostática

Las limitaciones de la biopsia prostática pasan por la incapacidad de diagnosticar un cáncer prostático en primeras biopsias, siendo necesario llevar a cabo biopsias de repetición (incluso con un gran número de cilindros), y sobre todo en esas situaciones donde el PSA continúa subiendo y la biopsia previa es negativa.

A pesar de los años transcurridos, aun no está claro el número y localización de cilindros a tomar. Esto las hace menos fiables de lo que la complejidad de la enfermedad requiere, y tampoco son todo lo reproducibles que deberían.

Así pues, vinculado a la alta prevalencia y prolongada historia natural del cáncer de próstata y a falta de especificidad de su principal marcador tumoral, las biopsias convencionales aunque son una buena herramienta comportan un riesgo obvio de sobre diagnóstico de tumores clínicamente insignificantes.

Esto es entendible, ya que no es posible mapear toda la glándula, siendo necesarios elementos de imagen como el power doppler, el contraste sonográfico, o los hallazgos de la resonancia multiparamétrica, que permiten dirigir la biopsia e incluir cilindros de las zonas sospechosas y reducir el número total de cilindros de la biopsia aleatoria estándar.

Las complicaciones, angustia y disconfort que generan los programas de biopsias y rebiopsias convencionales constituyen, lógicamente, una de sus limitaciones y motivos de rechazo por parte de los pacientes.

#### **4. Profilaxis Antibiótica para la biopsia de próstata transrectal**

##### 4.1 Introducción

La profilaxis antibiótica (PA) prequirúrgica se define como la administración de antimicrobianos a sujetos sin evidencia de infección previa con objeto de prevenir las complicaciones infecciosas postoperatorias. Su objetivo es disminuir la incidencia de infecciones postoperatorias, sobre todo las de la herida quirúrgica durante el periodo en el que las defensas del individuo no están integras y son más susceptibles a la exposición de agentes patógenos. (*Llanes González L, Ruiz de la Roja JC, Martín Oses E, de Paz Cruz L, Zarate Rodríguez E, Sánchez Sánchez E, et al. Profilaxis antimicrobiana en Urología. Actas Urol Esp. 1997;21(6): 540-548*).

Los criterios en la administración de antimicrobianos se apoyan en una serie de puntos aceptados de forma general:

1. La profilaxis debe aplicarse en cirugías con riesgo elevado de infección, habiéndose estimado en un 5% o mayor.
2. El riesgo de infección de cada procedimiento viene determinado por la clasificación de las cirugías de Altemeier, y en función de ésta debe de indicarse la profilaxis. La clasificación de la cirugía transuretral es controvertida, siendo considerada como cirugía limpia-contaminada por los expertos de la EAU. (*Naber K.G, Bishop M.C, Bjerklund-Johansen T.E, Botto H, Çek M, Grabe M, Lobel B, Palou J, Tenke P. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infection. 2006*).
3. El antibiótico utilizado debe ser eficaz frente al germen más comúnmente implicado en la infección.
4. El antibiótico debe difundir por todos los tejidos afectados por la intervención, alcanzando unos niveles eficaces en los tejidos implicados y sangre durante el procedimiento quirúrgico.
5. Debe de elegirse el antibiótico con mejor relación coste-riesgo/beneficio, siendo el más eficaz, el menos tóxico y utilizado de manera más breve posible. (*Delgado Rodríguez M. Quimioprofilaxis en cirugía: Problemas en su cumplimiento. Ponencia en las I Jornadas Internacionales y IV Nacionales sobre avances en Medicina Preventiva. Marzo 2001:69-76*)

El momento de administración del antibiótico se acepta que es eficaz si disponemos de niveles tisulares suficientes en la zona de incisión al realizar esta, para evitar la contaminación del campo quirúrgico.

Es importante que cada servicio establezca estos protocolos de forma consensuada y uniforme, teniendo en cuenta su idiosincrasia respecto a los procedimientos que realiza, el tipo de paciente y la etiología antimicrobiana, así como una vez aceptados, los ponga en práctica de forma adecuada.

El no cumplimiento de las pautas recomendadas de PA, así como su aplicación de forma defectuosa conlleva un aumento de costes, así como un aumento de las resistencias bacterianas.

La biopsia transrectal de próstata puede ocasionar infección del tracto urinario en aproximadamente un 11,5% de los pacientes, llegando a la sepsis en un 2% de los casos. (Lujan Galan M, Paez Borda A, Fernandez Gonzalez I, Romero Cajigal I, Gómez de Vicente JM, Berenguer Sánchez A. Efectos adversos de la biopsia prostática transrectal. Un análisis de 303 procedimientos. *Actas Urol Esp.* 2001;25:46-49).

Desde la descripción de la técnica transrectal, casi todos los grupos utilizan algún tipo de profilaxis, dado que la pared del recto no va a ser estéril en ningún caso.

#### 4.2 Evidencia científica: Necesidad de profilaxis antibiótica.

La probabilidad esperada de presentar bacteriuria, infección genitourinaria (IGU) febril o sepsis tras una biopsia prostática sin profilaxis es del 20-53%, 5-10% y el 1-5%, respectivamente, que se reducen en menos del 5% si se emplea algún tipo de profilaxis previa (Grabe M. *Controversies in antibiotic prophylaxis in urology.* *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23 Suppl 1:S17-23) por lo que resulta bastante evidente el beneficio derivado de su uso.

#### 4.3. Microorganismos implicados en las infecciones urinarias postbiopsia

Sin lugar a dudas, el mecanismo mayoritariamente aislado es *Escherichia Coli* (en torno al 90% de los casos) seguido en menor proporción por otros bacilos gramnegativos (*Klebsiella*, *Pseudomonas*), enterococos, estreptococos y estafilococos. En la mayoría de los casos de infección genitourinaria sintomática, la bacteria aislada era resistente al antibiótico utilizado para la profilaxis. (Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. *The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy- Are fluoroquinolones still effective prophylaxis?* *J Urol.* 2008;179:952-5 y (Pode D, Golan I, Lorber G. *Increased incidence of urosepsis following transrectal prostate biopsies: a possible solution.* *POD-01.11. Urology.* 2007;70 Suppl 3A:4) y (Tal R, Livne PM, Lask DM, Baniel J. *Empirical management of urinary tract infections complicating transrectal ultrasound guided prostate biopsy.* *J Urol.* 2003;5:1762-5).

#### 4.4. Factores dependientes del fármaco empleado como profilaxis

La eficacia de un antibiótico dependerá, además de la sensibilidad del microorganismo diana, de su relación entre su concentración máxima en suero y su concentración inhibitoria mínima. El tipo, la dosis y la vía de administración del antibiótico utilizado, han de permitir alcanzar esas concentraciones, tanto en el suero como en el parénquima prostático. En cualquier caso, a la hora de elegir la vía y el momento de inicio de la profilaxis, es necesario tener en cuenta la biodisponibilidad del fármaco, si su absorción se interfiere con los alimentos, el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas, la penetración en el órgano diana y su vida media de eliminación.

#### 4.4.1 Tipo de antibiótico utilizado

Se ha estudiado una amplia variedad de regímenes profilácticos con el uso de distintos antibióticos orales e intravenosos, con opciones ampliamente variadas del uso de antibióticos y elección de los agentes.

El grupo de antibióticos más empleado históricamente es el de las fluorquinolonas. (Fink KG, Schmid HP, Paras L, Schmeller NT. *Prostate biopsy in Central Europe: results of a survey of indication, patient preparation and biopsy technique. Urol Int. 2007;79:60-6*) y (Pelser CHI, Lock MTWT. *Antibiotic prophylaxis in transrectal prostate biopsy in the Netherlands. Urology. 2007;70 Suppl 3A:25-6*). Desde su desarrollo en 1989, se han postulado como el grupo de antibióticos más adecuado, ganando terreno frente a otro grupo de antibióticos por su elevada biodisponibilidad oral (70-80%) y las elevadas concentraciones que alcanzan, tanto en el tejido prostático como en la orina. Desgraciadamente, las resistencias en este grupo de antibióticos van en aumento como consecuencia, en la mayoría de los casos, de una incorrecta política antibiótica. Existen unas cifras de resistencia al ciprofloxacino en torno al 40% como apuntan Bosquet et al en su serie de 153 pacientes. (Bosquet Sanz M, Gimeno Argente V, Arlandis Guzman S, Bonillo Garcia MA, Trassierra Villa M, Jimenez Cruz JF. *Estudio comparativo entre tobramicina y tobramicina mas ciprofloxacino como profilaxis para la biopsia transrectal de próstata. Actas Urol Esp. 2006;30:866-70*).

La mayor parte de estas resistencias en el caso del patógeno E.Coli se deben a la producción de beta-lactamasas, que en algunos casos pueden llegar a ser de espectro extendido (BLEAS) dificultándose aun más su correcto tratamiento (Binsaleh S, Al-Assiri M, Aronson S, Steinberg A. *Septic shock after transrectal ultrasound guided prostatic biopsy. Is ciprofloxacin prophylaxis always protecting? Can J Urol. 2004;11:2352-3*) y (Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. *Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae infections: A systematic review. Lancet Infect Dis. 2010;10:43--50*). Los datos sobre resistencias antibióticas en Europa durante 2012 evidencian una tasa del 35% de E. Coli resistente a fluorquinolonas en nuestro país (Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2012:9--21. Stockholm: ECDC; 2013*) cifra resaltada previamente en algunos estudios nacionales (Bosquet M, Gimeno V, Arlandis S, Bonillo MA, Trassierra M, Jiménez JF. *Estudio comparativo entre tobramicina y tobramicina más ciprofloxacino como profilaxis para la biopsia transrectal de próstata. Acast Urol Esp. 2006;30:866-70*). Un trabajo canadiense publicado en 2012 ya alertaba del serio riesgo de resistencia a ciprofloxacino en pacientes sometidos a biopsia prostática que presentan complicaciones infecciosas. (Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. *Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound--guided prostate biopsies: Time to reassess antimicrobial prophylaxis. Eur Urol. 2012;62:453-9*).

En la actualidad aproximadamente la mitad de los pacientes que presentan síntomas de infección después de la biopsia transrectal de próstata se deben a patógenos resistentes a fluorquinolonas (Ongün S, Aslan G, Avkan-Oguz V. *The effectiveness of singledose fosfomycin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal ultrasound-*

*guided biopsy of the prostate. Urol Int. 2012;89:439-44).*, por lo tanto, resulta pertinente, plantear el uso de un antibiótico que pueda disminuir este riesgo a la hora de planificar una correcta profilaxis antibiótica. Además, la sepsis por E. Coli multirresistente tras biopsia transrectal de próstata es una problemática bien conocida y temida que se incrementa con el empleo continuado de quinolonas antes del procedimiento. *Davidson AJ, Webb DR, Lawrentschuk N, Jennens ID, Sutherland M. Multi-resistant Escherichia coli sepsis followed transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. Br J Hosp Med (Lond).2006;67:98-9).* y *(Akduman B, Akduman T, Tokgöz H, Erol B, Turker T, Ayoglu F, et al. Long-term fluoroquinolone use before the prostate biopsy may increase the risk of sepsis caused by resistant microorganisms. Urology. 2011;78:250-6).* Por todo lo expuesto, es necesario evaluar nuevas estrategias de profilaxis antibiótica, utilizando otros fármacos, como por ejemplo la Fosfomicina-Trometamol, antibiótico oral, con alta concentración urinaria y mínima tendencia a inducir cepas resistentes, efectivo tanto en Europa como en España. *(Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: An international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2009;34:407-13)* y *(Palou J, Pignau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J. Grupo colaborador español del estudio ARESC. Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC study): Implications on empiric therapy. Med Clin (Barc). 2011;136:1-7).*

En pacientes con riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana, portadores de válvulas, etc los antibióticos de elección son las penicilinas (ampicilina o amoxicilina) o, como alternativa, la vancomicina asociadas o no a aminoglucósidos. *(Grupo de Trabajo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología. Guia de practica clinica sobre prevencion, diagnostico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Version resumida. Rev Esp Cardiol. 2004;57:952-62).*

#### 4.4.2 Inicio de la profilaxis antibiótica

La mayoría de los autores administran el antibiótico antes de realizar la biopsia, bien comenzando la víspera o unas horas antes del procedimiento. No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas a favor o en contra de una modalidad u otra.

#### 4.4.3. Tipo de pauta utilizada

##### Pauta oral o parenteral

Existen pocos trabajos en la literatura actual en los que se compare específicamente la profilaxis oral con la parenteral. *Cormio et al (Cormio L, Berardi B, Callea A, Fiorentino N, Sblendorio D, Zizzi V, et al. Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a prospective study of ciprofloxacin vs piperacillin/tazobactam. BJU Int. 2002;90:700-2)* no encontraron resultados estadísticamente significativos entre los cultivos postbiopsia al comparar 2 grupos, uno con piperacilina/tazobactam intramuscular durante 2 días y otro con ciprofloxacino vía oral durante 7 días.

#### 4.4.4. Duración de la pauta utilizada

##### Pauta larga, corta o monodosis

Según la duración de la misma, una pauta puede ser larga (cuando se administra un periodo igual o superior a 4 días), corta (cuando se administra durante 1-3 días) o en dosis única o monodosis. La tendencia de los últimos años aboga por un abandono progresivo de las pautas largas a favor de las pautas cortas o de la monodosis.

Distintos trabajos comparan las complicaciones de las quinolonas administradas en monodosis frente a las pautas cortas y no han observado diferencias entre ambos grupos. (Tobias-Machado M, Correa TD, De Barros EL, Wroclawski ER. *Antibiotic prophylaxis in prostate biopsy. A comparative randomized clinical assay between ciprofloxacin, norfloxacin and chloramphenicol. Int Braz J Urol. 2003;29:313-9*)

#### 4.5. Factores dependientes del paciente

4.5.1. Pacientes de alto riesgo: En pacientes con urocultivos positivos previos a la biopsia, historia de infecciones urinarias, estados de inmunosupresión, diabetes, portadores de catéteres urinarios, anomalías congénitas del tracto urinario, riesgo de endocarditis, el tratamiento previo de la infección, o la prolongación de la profilaxis pueden ser razonables, ya que las complicaciones pueden incrementarse notablemente en este grupo de pacientes.

4.5.2. Factores geográficos: Viajar a áreas con alta prevalencia de patógenos resistentes, e infección previa por bacterias resistentes a fluorquinolonas se han identificado como factores de riesgo previos a realización de biopsia transrectal de próstata (Cussans Amelia, Somani Bhaskar K, Basarab Adriana, Dudderidge Timothy J. *The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. BJU Int. 2015;Dec28doi:10.1111/bju 13402*)

4.5.3. Coagulopatías: Especial interés presentan aquellos pacientes con estados de coagulopatía conocidos o que están recibiendo tratamiento antiagregante o anticoagulante. Las dosis bajas de aspirina (100mg) no son una contraindicación absoluta (Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. *Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer\\_LRLV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf)*). No debe realizarse el procedimiento sin la presencia de unas pruebas de coagulación recientes dentro de la normalidad, así como una cifra plaquetaria adecuada.

En pacientes con riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana, portadores de válvulas, etc los antibióticos de elección son las penicilinas (ampicilina o amoxicilina) o, como alternativa, la vancomicina asociadas o no a aminoglucósidos. (Grupo de Trabajo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología. *Guía de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Version resumida. Rev Esp Cardiol. 2004;57:952-62*).

#### 4.6. Resistencias

Uno de los factores que más han influido en la presencia de aparición de complicaciones graves tras la biopsia transrectal de próstata es la presencia de resistencias a fluorquinolonas, cada vez mayor en nuestro medio.

Las fluoroquinolonas se usan en diversos tipos de infecciones, que incluyen bacteriemias, infecciones genitourinarias, del tracto respiratorio, osteomielitis, infecciones entéricas o infecciones gonocócicas y, por otro lado, tienen un uso profiláctico por ejemplo en pacientes neutropénicos (aunque el riesgo de desarrollo de resistencia en bacilos gramnegativos durante este tipo de programas es alta). Además, las quinolonas, junto con otros agentes antibacterianos, se han usado en el ámbito veterinario.

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas es bastante complejo. Este tipo de fármacos penetran en bacterias gramnegativas a través de porinas, pudiendo también hacerlo directamente a través de la bicapa lipídica, y luego atraviesan la membrana interna para alcanzar el citoplasma. En bacterias grampositivas la penetración ocurre directamente a través de la envuelta celular hasta alcanzar el citoplasma. Posteriormente actúan a nivel del ADN bacteriano produciendo la inhibición de las topoisomerasas (ADN-girasa y topoisomerasa IV). Al unirse las fluoroquinolonas a las subunidades de la ADN-girasa se produce la aparición de extremos libres de ADN, sobre los cuales actuarán exonucleasas que producirán la muerte celular<sup>4,5</sup>. El mecanismo último de acción bactericida no se conoce bien.

El extenso uso de estos antimicrobianos ha generado la aparición de bacterias resistentes a estos agentes. Hasta la fecha, los principales mecanismos implicados en esta resistencia han sido dos (ambos mediados por elementos cromosómicos): alteraciones en las dianas de las quinolonas y disminución en la acumulación del antibiótico en el interior bacteriano por impermeabilización de la membrana (pérdida de porinas o alteraciones del lipopolisacárido) o por expresión de sistemas de expulsión activa. En 1998, se describe por primera vez resistencia a quinolonas transmisible horizontalmente. (Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. *Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet* 1998;351:797-9).

En relación con Europa y otros países como Estados Unidos y Canadá, España muestra registros muy desfavorables de resistencia, especialmente en patógenos bacterianos de ámbito extrahospitalario. Por ejemplo, en el caso de *E. coli*, según la red oficial europea de vigilancia de la resistencia a antibióticos, European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS), la resistencia a ciprofloxacino en España ha aumentado desde el 17,9% en 2001 al 35% en 2011 y sigue elevándose, siendo una de las resistencias más elevadas de Europa (Página web del European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx> (accessed 9 July 2012))

También la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y otras), causada principalmente por la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se ha incrementado en casi todos los países; en España ha crecido desde el 1,6 al 12,3% en el período 2001-2011 (datos obtenidos de la red EARSS), lo que sin duda está relacionado con el uso abusivo de antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, en

otros casos las tasas de resistencia en España se encuentran dentro de la media europea o incluso por debajo, como es el caso de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM).

Con frecuencia, la resistencia a antibióticos afecta a múltiples familias de los mismos (multirresistencia), lo cual disminuye las opciones terapéuticas alternativas y aumenta las posibilidades de co-selección. Según la EARSS, en el caso de *E. coli*, la resistencia a tres o más familias de antibióticos aumentó desde el 13,8 al 26% entre 2001 y 2011.

Una vez adquiridas y diseminadas las resistencias, es difícil revertir el proceso, por lo que sin duda el procedimiento más eficaz para el control de las resistencias es la prevención mediante las prácticas de uso prudente y responsable de los antibióticos: utilizarlos sólo en aquellos casos en los que esté completamente justificado. Entre las posibles actuaciones cabe mencionar la vigilancia de la resistencia y el consumo, fomento del desarrollo de nuevos antimicrobianos, la reducción de la carga de la enfermedad mediante vacunación y otras medidas de prevención y la educación continuada de ciudadanos y profesionales sanitarios (*Campos J, Baquero F. Resistencia a antibióticos: ¿Qué hacer ahora? Med Clin 2002; 119:656-8*) ; (*Perez JF, Craig AS, Coffey C, Jorgensen DM, Mitchel E, Hall S et al. Changes in Antibiotic Prescribing for Children After a Communitywide Campaign. JAMA 2002; 287:3103-9*).

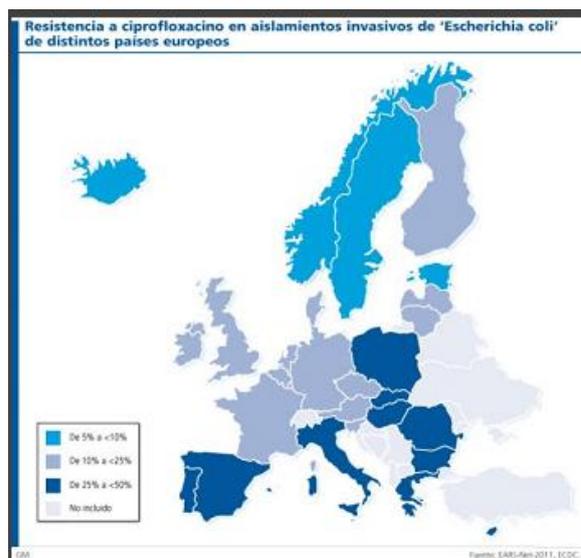


Figura 19. Resistencia a Ciprofloxacino en aislamientos invasivos de *E. Coli* de distintos países europeos. Fuente: EARS-NET 2011.

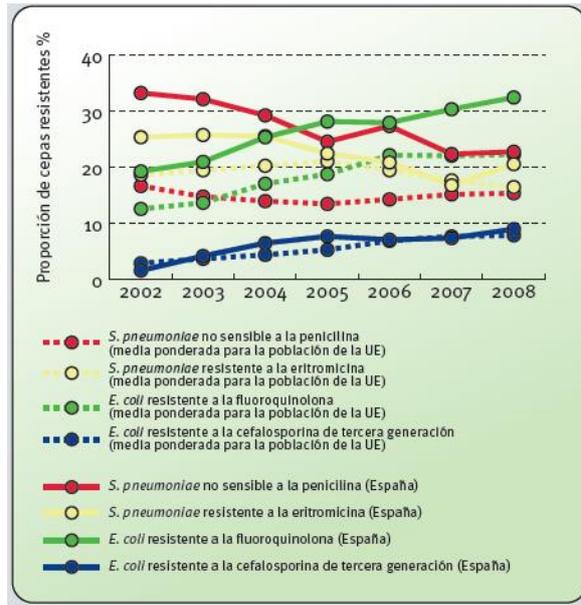


Figura 20. Tendencias de resistencia a los antibióticos de *S. pneumoniae* y *E. Coli* como media ponderada para la población de la UE, 2002-2008. Fuente: EARSS, 2009.

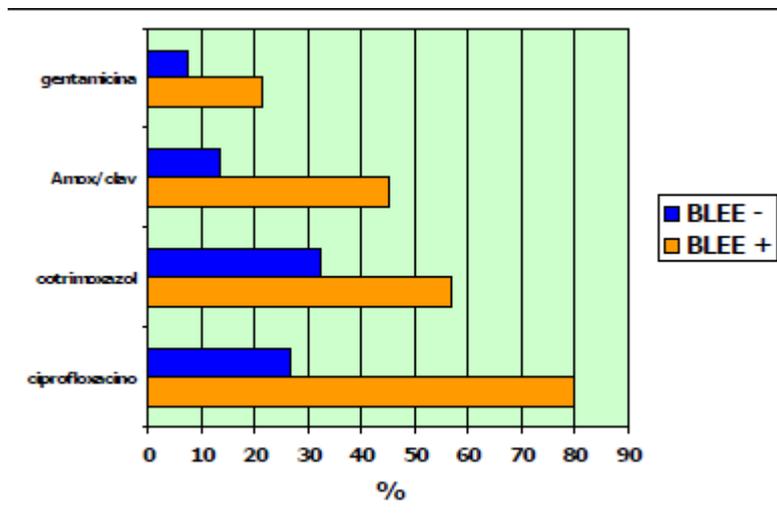


Figura 21. Asociación de producción de BLEE con resistencia a otras familias de antibióticos en *E. coli* REVERA-EARSS 2007. Fenómeno de co-resistencia

## 5. Complicaciones de la biopsia prostática transrectal

La biopsia prostática es un procedimiento, generalmente bien tolerado, con una baja tasa de complicaciones mayores. Las complicaciones más frecuentes se dividen en No infecciosas (Hemorragia, dolor y síntomas del tracto urinario inferior) e infecciosas (leves y graves).

## **5.1 No infecciosas**

### **5.1.1 Hemorragia**

Se trata de episodios de sangrado que suelen ser, por lo general, leves y autolimitados, estando en relación a factores como la toma de medicamentos anticoagulantes o antiagregantes, el tamaño prostático, detalles de la técnica, o con el número de cilindros obtenidos.

#### **5.1.1.1 Hematuria**

Existe gran disparidad entre la tasa de hematuria observada de unas series a otras, así, se ha referido entre un 10-85% de los procedimientos, en función de la definición o criterios que se utilizaban (macroscópica o no, con necesidad de ingreso, con necesidad de sondaje o según la duración) o según el método de registro (más frecuente en los estudios prospectivos con entrevista médica) (Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. *Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol* 2013 Dec;64(6):876-92.)

La hematuria se ha relacionado con el volumen prostático e incluso, más concretamente con el volumen de la zona transicional. (Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, et al. *Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasoundguided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology* 2002;60:826–30)

Con respecto a la hematuria en relación al número de cilindros obtenidos, existe controversia, pues hay trabajos publicados que registran un aumento de sangrado a mayor número de cores, y otros en los que no se confirma esta relación. La presencia de hematuria leve es la forma más habitual de presentación tras la realización de una biopsia prostática, existiendo aproximadamente un 14,5% de pacientes que refieren hematuria que se prolonga más de un día, (Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. *Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology* 2014. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer\\_LRLV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf)) tan solo un 0,15-0,30 de pacientes biopsiados podrían requerir ingreso y un 0,4% sondaje por el mismo motivo. (Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. *Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol* 2013 Dec;64(6):876-92.)

#### **5.1.1.2 Rectorragia**

Del mismo modo que sucede con la hematuria, el sangrado rectal se percibe con frecuencia como una complicación menor, hallándose una incidencia en la literatura entre el 1,3 y el 45% en función de su definición, gravedad y modo de registro como complicación.

Los sangrados rectales podrían estar relacionados con la edad, toma de antiagregantes o anticoagulantes previamente, presencia de hemorroides internas o externas, número de

cores obtenidos, biopsia de la zona transicional, del mismo modo que ocurre con la hematuria.

Las rectorragias, aunque son frecuentes (36,8%) se presentan como un problema moderado a grave tan solo en un 2,5% ( *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.*). Un sangrado rectal superior a 2 días o que requiera intervención tan sólo se produciría en un 0,7% de los casos. Los sangrados masivos con riesgo vital son excepcionales y pueden requerir taponamiento con balón, endoscopia con clipaje directo o inyección de adrenalina o esclerosantes.

### 5.1.1.3 Hemospermia

Así como ocurre en la hematuria y la rectorragia, en la hemospermia encontramos variabilidad en su prevalencia (entre 1-93%) en función de factores sociales, culturales y de recogida de datos.

Probablemente se trate de un suceso muy prevalente durante el mes siguiente a la biopsia (92%) pero que tan sólo consideran importante un 25% de los pacientes consultados. ( *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.*). Se suele asociar al volumen prostático, número de cilindros, resecciones prostáticas previas, y provocaría ansiedad y reducción de la actividad sexual de forma transitoria. La hemospermia se resolvería tras una media de 8 eyaculaciones. ( *Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013 Dec;64(6):876-92.*)

### 5.1.2 Dolor

Indudablemente, la biopsia prostática es un procedimiento que genera en el paciente cierto grado de ansiedad, disconfort y dolor significativo. Los principales factores responsables del dolor durante esta prueba son el disconfort a nivel del ano como consecuencia de la introducción de la sonda de ultrasonidos y por los pinchazos sobre la propia glándula prostática, ya que son estimulados los receptores sensitivos de los nervios periprostáticos. ( *Autorino, R.; De Sio, M.; Di Lorenzo, G. y cols.: "How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature". J. Urol., 174: 2091, 2005.*)

La inervación en la pelvis está representada por el plexo hipogástrico inferior, que asu vez recibe aporte del plexo hipogástrico superior. Del primero se origina el nervio pélvico, que se encargará de transportar las fibras autonómicas y sensitivas para la próstata y otros órganos vecinos. La inervación en el periné, esta representada por el nervio pudendo, que se origina del plexo sacro (S2-S3-S4), el cual otorgará ramas a la porción anal del recto (por debajo de la línea dentada), al esfínter estriado por debajo del diafragma urogenital, anastomosándose a las ramas terminales del nervio pélvico y a toda la zona cutánea perineal. ( *Hollabaugh, R.S. Jr.; Dmochowski, R.R.; Steiner, M.S.: "Neuroanatomy of the male rhabdosphincter". Urology, 49: 426, 1997.*)

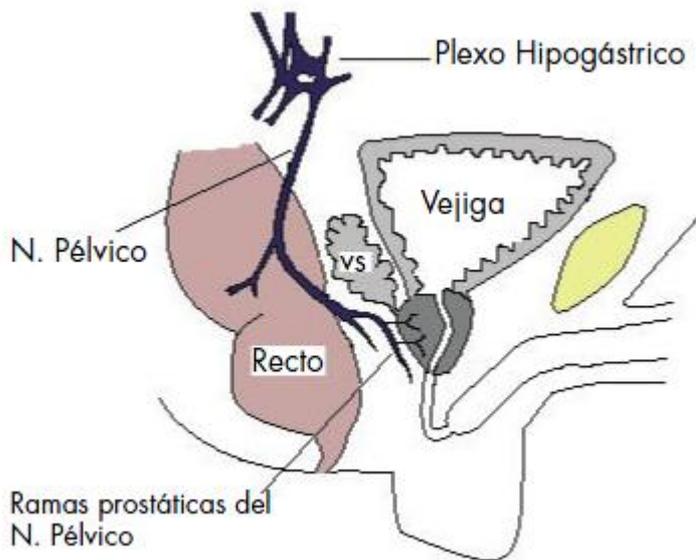


Figura 22. Esquema anatómico de inervación prostática.

Existen numerosas evidencias que demuestran la necesidad de administrar al paciente alguna forma de anestesia durante la realización de esta prueba, ya que mejora la percepción del dolor por el paciente y mejora la tolerancia a la misma. (AUTORINO, R.; DE SIO, M.; DI LORENZO, G. y cols.: “How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature”. *J. Urol.*, 174: 2091, 2005) y (NASH, P.A.; BRUCE, J.E.; INDUDHARA, R. y cols.: “Transrectal Ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate”. *J. Urol.*, 155: 607, 1996) y (SOLOWAY, M.S.; OBEK, C.: “Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy”. *J. Urol.*, 163: 172, 2000).

Se establece como desencadenante de molestias y/o dolor, inicialmente la introducción de la sonda rectal, luego los movimientos de la misma en el recto durante la exploración y por último la toma de biopsias.

Hay distintas escalas y cuestionarios para estudiar el dolor, que se pueden aplicar en diferentes momentos de la biopsia (inserción del transductor, infiltración anestésica, toma de cilindros, momentos inmediatamente posteriores y horas siguientes).

La percepción del dolor es subjetiva, y puede verse amplificada por el grado de ansiedad, siendo susceptible de tratamiento en pacientes seleccionados (como aquellos más jóvenes, con antecedentes familiares de cáncer prostático).

Modelo de Cuestionario de percepción del dolor para el Paciente:

1. Antes de realizar la prueba pensaba que sería:  
NADA MOLESTA / MOLESTA / DOLOROSA / INSOPORTABLE
2. La información que ha recibido le parece:  
POCA / SUFICIENTE / EXTENSIVA
3. El grado de nerviosismo que tenía antes de la prueba era:  
NINGUNO / ALGO NERVIOSO / MUY NERVIOSO
4. El ambiente (habitación, camilla, etc) le parece:  
COMODO / NORMAL / MUY INCOMODO
5. El tacto rectal le ha parecido:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
6. El paso del transductor le ha resultado:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
7. Los movimientos del transductor le han resultado:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
8. Las "pinchazos" de cada una de las muestras le han parecido:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
9. ¿Le han parecido todos los "pinchazos" iguales? SI NO
10. Si no le han parecido igual, ¿a partir de cual le resultó menos tolerable?
11. Globalmente considera la prueba como:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
12. Si ha realizado antes otras biopsias, ésta le ha resultado:  
MÁS MOLESTA / IGUAL / MENOS MOLESTA
13. Si más adelante tuviera que hacer otra biopsia:  
LA HARIA IGUAL / ME NEGARIA A REPETIR / NECESITARIA MAS ANESTESIA

---

Figura 23. Modelo de Cuestionario de percepción del dolor para el Paciente

## Modelo de Cuestionario para el médico

ANTECEDENTES:

1. Toma de antiagregantes: SI NO
2. Toma de anticoagulantes: SI NO
3. Si toma, suspendió hace:
4. Nivel sociocultural (ESTUDIOS): BASICOS MEDIOS SUPERIORES

EXPLORACION FISICA

1. Hemorroides: SI NO INTERNAS EXTERNAS AMBAS
2. Fisura anal: SI NO
3. Tono del esfínter: ALTO BAJO NORMAL
4. Cirugía anal previa: SI NO
5. Otros:

TOLERANCIA A LA PRUEBA

1. Ansiedad pre-prueba: LEVE MODERADA IMPORTANTE
2. Tolerancia al tacto rectal:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
3. Tolerancia al paso del transductor:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
4. Tolerancia a los "pinchazos" de la biopsia:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE
5. ¿Hubo diferencias de tolerancia entre los lóbulos prostáticos?  
AMBOS IGUAL / PEOR EL PRIMERO / PEOR EL SEGUNDO
6. ¿Hubo alguno especialmente doloroso?
7. Tolerancia global a la biopsia:  
NADA MOLESTO / MOLESTO / DOLOROSO / INSOPORTABLE

PROCEDIMIENTO:

1. Tamaño prostático: cc
2. Número de cilindros:
3. Muestras de (si procede): Z. TRANSICIONAL / V. SEMINALES
4. Observaciones y complicaciones:

**Figura 24.** Modelo de Cuestionario para el médico

Las personas que se someten a esta prueba presentan un importante estrés psicológico por distintos motivos:

1. Miedo al diagnóstico potencial de un tumor
2. Vía de abordaje
3. Órgano a examinar forma parte del aparato sexual masculino. Miedo a posibles secuelas tras la prueba.

Aunque la morbilidad asociada a este procedimiento puede suponer complicaciones (M.; D'Armiento, M.; Di Lorenzo, G. y cols.: "The need to reduce patient discomfort during transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: what do we know?". *BJU Int.*, 96: 977, 2005).

### 5.1.2.1. Factores que influyen en el dolor durante la biopsia independientemente de la analgesia utilizada:

1. Edad: Numerosos estudios publicados describen que los pacientes de mayor edad experimentan menor dolor que los pacientes jóvenes. (Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. *Safety and morbidity of first*

*and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol. 2001;166:856-60) y Rodríguez LV, Terris MK. Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. J Urol. 1998;160 6 Pt 1:2115-20)*

2. Número de cilindros tomados: No se encuentra asociado al dolor tal y como describieron en sus trabajos Naughton et al y Bastide et al. (*Bastide C, Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Coulange C. Tolerance of pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: Risk factors. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2003;6:239-41*) y (*Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol. 2000;163:168-71.*). En contra, Kaver et al describieron un dolor acumulativo por cada cilindro biopsiado cuando analizaron el grado de dolor en cada cilindro (*Kaver I, Mabweesh NJ, Matzkin H. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia during transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Urology. 2002;59:405-8.*)
3. Volumen prostático: Hasta el momento no existe evidencia que asocie volumen prostático con aumento de dolor en la biopsia, como dejaron patente Djavan et al en su estudio (*Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol. 2001;166:856-60*).
4. Biopsia previa: El hecho de tener una biopsia previa hay que interpretarlo con cautela. Djavan et al no demostraron mayor dolor significativamente en la rebiopsia (*Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol. 2001;166:856-60*). Pero sin duda estos resultados hay que interpretarlos correctamente, ya que pueden estar condicionados por el hecho de que en algunos centros, cuando un paciente manifiesta dolor o intolerancia en la primera biopsia, las restantes se le realizan en régimen de sedación o incluso bajo anestesia general.
5. Sintomatología del tracto urinario: No se han encontrado diferencias sobre el dolor experimentado en cuanto a si el paciente presentaba sintomatología del tracto urinario inferior o no, ni en cuanto a la gravedad mayor o menor de su sintomatología.

También se ha descrito que los pacientes con mayor nivel de ansiedad previa a la prueba experimentan mayor dolor durante la misma. (Matlaga, B.R.; Eskew, A.; McCullough, D.L.: “Prostate biopsy: indications and technique”. *J. Urol.*, 169: 12, 2003).

Las ventajas de la administración de anestésico local han quedado demostradas (bloqueo con lidocaína periprostática apical y/o basal). La utilización con gel endorrectal de lidocaína al 2% parece reducir el dolor en los metaanálisis pero de manera no estadísticamente significativa. Se puede además utilizar combinada con el bloqueo nervioso periprostático para reducir el dolor derivado de la infiltración.

Teniendo en cuenta que en las guías europeas del cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología hay una mayor tendencia al número de cilindros ( “EAU guidelines on prostate cancer”. *EAU.*, March, 2015) , la necesidad de algún tipo de anestesia adicional parece evidente.

Las biopsias se pueden realizar en régimen ambulatorio bajo sedación, más cara y con necesidad de monitorización de los pacientes, lo cual resulta especialmente interesante, sobre todo en pacientes con problemas anorrectales, sometidos a un protocolo de biopsia por saturación, con un componente de ansiedad superlativo o aquellos que no hayan tolerado rebiopsias previas con anestesia local.

### **5.1.3 Síntomas del tracto urinario inferior**

Un 25% de los pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata referirán síntomas de tracto urinario inferior transitorios después de la biopsia que no suelen requerir tratamiento.

#### **5.1.3.1 Retención aguda de orina**

La retención aguda de orina, puede producirse hasta en el 0,2-2% de los pacientes (incluso se han descrito series con tasas de hasta un 10%), siendo más frecuentes con las biopsias por saturación o en las realizadas por vía transperineal con plantilla. Los cuadros de retención urinaria no suelen requerir tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos, resolviéndose mediante sondaje uretral.( INAL, G.; YAZICI, S.; ADSAN, O. y cols.: “Effect of periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy on patient comfort: a randomized placebo controlled study”. *Int. J. Urol.*, 11: 148, 2004).

En el trabajo publicado por Klein et al en 2010 se comprobó que la biopsia de próstata empeora la función miccional y que la biopsia por saturación y el bloqueo periprostático parecen tener un impacto más duradero sobre el daño a la función miccional. ( JONES, J.S.; ULCHAKER, J.; NELSON, D. y cols.: “Periprostatic local anesthesia eliminates pain of office-based transrectal prostate biopsy”. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 6: 53, 2003).

No hay una evidencia concluyente en cuanto a la influencia sobre la obstrucción urinaria en función del número de cilindros obtenidos. En algunos estudios parece que un mayor volumen prostático o puntuación previa en el IPSS podrían predecir la aparición de retención urinaria tras la biopsia. Podría resultar de utilidad considerar la administración de alfabloqueantes en estos pacientes.

#### 5.1.3.2 Disfunción eréctil

Existe poca información en la literatura científica acerca de si la realización de una biopsia de próstata esta relacionada o influye de algún modo sobre la función eréctil.

Los diferentes trabajos muestran una afectación mínima y transitoria y la etiología no esta clara. Parecen influir la ansiedad y un daño inflamatorio y neurovascular temporal, que podría verse potenciado por el efecto del bloqueo nervioso local. (INAL, G.; YAZICI, S.; ADSAN, O. y cols.: "Effect of periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy on patient comfort: a randomized placebo controlled study". *Int. J. Urol.*, 11: 148, 2004).

Los estudios demuestran que la Disfunción Eréctil no es más frecuente en hombres con Cáncer de Próstata (Shoskes DA, Landis JR, Wang Y, et al. *Impact of postejaculatory pain in men with category iii chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J Urol.* 2004;172:542-7), pero los datos en relación a la biopsia transrectal de próstata y disfunción eréctil son escasos y heterogéneos. (Sairam K, Kulinskaya E, Boustead GB, et al. *Prevalence of undiagnosed prostate cancer in men with erectile dysfunction. BJU Int.* 2002;89:261). Esto podría verse explicado porque la mayoría de los estudios incluyen a pacientes que se someten a una biopsia transrectal de próstata extendida o por saturación, así como también incluyen a pacientes con resultados positivos y negativos para cáncer de próstata. (Helfand BT, Glaser AP, Rimar K, et al. *Prostate cancer diagnosis is associated with an increased risk of erectile dysfunction after prostate biopsy. BJU Int.* 2013;111:38-43).

La causa de la disfunción eréctil post-biopsia de próstata es desconocida pero se podría atribuir a ciertos factores como la inflamación temporal del plexo neurovascular o lesión del mismo, la presencia de edema o hematoma; otras posibles causas serían atribuibles a la presencia de dolor pélvico, o presencia de prostatitis o incluso a la misma ansiedad, por eso se considera que el impacto de la biopsia transrectal de próstata sobre la función eréctil parece ser mínimo y transitorio. (Glaser AP, Novakovic K, Helfand BT. *The impact of prostate biopsy on urinary symptoms, erectile function, and anxiety. Curr Urol Rep.* 2012;13:447-54)

#### 5.1.4 Reacciones Vagales

Se trata de la complicación inmediata más frecuente. Descrita en la literatura en un 1-5%. (Rodriguez LV; Terrys MK: "Riesgos y complicaciones de la biopsia transrectal de próstata con aguja guiada con ecografía: Estudio prospectivo y revisión de la literatura. *J Urol (Ed. Esp)*2:111, 1999.") y (Naughton, CK, Ornstein DK, Smith DS

y cols: "Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy. A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores". J Urol, 163:168, 2000)

Son relativamente frecuentes y autolimitadas. A mayor edad se observa un menor número y severidad de los cuadros vegetativos. En la literatura se describe presencia de algún grado de reacción vagal en torno al 10% de los menores de 60 años. Este porcentaje va decreciendo paulatinamente en relación al aumento de edad del paciente.

Así mismo, está relacionado el número de cuadros vegetativos con la presencia de ansiedad previa al procedimiento por el paciente.

Aunque no suele requerir tratamiento específico, la administración de atropina por vía parenteral revierte la mayoría de los cuadros.

## **5.2 Infecciosas**

### **5.2.1 Leves**

Constituyen el principal motivo de ingreso tras biopsia y tienen una incidencia en torno al 1-2%. Los cuadros de prostatitis aguda ocurren en aproximadamente un 1% de las biopsias, los episodios febriles (>38,5°C) a un 0,8% y las epididimitis a un 0,7%.

En los últimos años se vienen observando un aumento progresivo de los cuadros sépticos, debido en gran parte al aumento de resistencias microbianas a los diferentes antibióticos (especialmente a las quinolonas) (Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. *Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013 Dec;64(6):876-92*).

En su trabajo Loeb et al registran sobre casi 10500 biopsias un 4,2% de cuadros febriles, con tan solo un 0,8% de hospitalizaciones por este concepto. Registraron un 63% y un 60,7% de positividad en el urocultivo y hemocultivo, con un 84% y 91% de Escherichia Coli respectivamente, aunque también se detectaron Pseudomona y Klebsiella. (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;61:1110-4*)

Batura et al informan en su trabajo que de 72500 biopsias realizadas en el Reino Unido, un 3,6% eran ingresadas debido a complicaciones de tipo infeccioso. (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;68:247-9*).

En varias series y estudios multicéntricos, prospectivos europeos los ingresos debido a complicaciones de tipo infeccioso están en torno al 3%, mientras que en Estados Unidos, Brasil y series asiáticas, la frecuencia parece menor (0,5-1,7%) (Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. *Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol 2013 Dec;64(6):876-92*). En la práctica clínica se tiene la impresión de que los pacientes, ocasionalmente, pese a los protocolos establecidos, no consultan por fiebre autolimitada; coincidiendo con esto, la cifra de los episodios febriles en base a cuestionarios puede subir a un 17,5% (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*).

### **5.2.2 Graves**

Se trata de infecciones que evolucionan tórpidamente desencadenando cuadros de sepsis generalizada, gangrena de fournier, abscesos isquiorrectales (BORER A, GILAD J, SIKULER E, RIESEMBERG K, SCHLAEFFER F, BUSKILA D.: *Fatal clostridium*

*sordellii* ischio-rectalabscess with septicaemia complicating ultrasound guided transrectal prostate biopsy. *J Infect* 1999; 38: 128-129.), fistulas recto-peritoneales con peritonitis secundaria (DA SILVA E, PERREIRO B, GARIMALDI S, SONZINI C, MEIJIDERICO F, POSQUEIRA D, PEREIRO M, ZUNGRI E.: *Peritonitis post-biopsia transrectal de próstata. Arch Esp Urol* 1999; 52: 167-168.) y (GILAD J, BORER A, MAIMON N, RIESENBERG K, KLEIN M, SCHLAEFFER F.: *Failure of ciprofloxacin prophylaxis for ultrasound guided transrectal prostatic biopsy in the era of multiresistant enterobacteriaceae. J Urol* 1999; 161: 222.)

o sepsis debidas a gérmenes resistentes a la profilaxis empleada, como la meningitis por *E. Coli* multirresistente descrita por Rodriguez-Patron et al. (Rodriguez Patron RR, NavasEE, Rodriguez Navarro CQ, Mayayo DT. *Meningitis por E. Coli multirresistente tras biopsia transrectal ecodirigida. Actas Urol Esp* 2003;27 (4):305-7).

### **5.3 Factores que influyen en las complicaciones infecciosas**

1. Microorganismo e implicado y resistencias: La tasa de *E. Coli* resistente a fluorquinolonas se está incrementando año a año, siendo mayor del 30% en algunos hospitales españoles. De hecho, hay estudios publicados en los que se constata que en los pacientes que sufrieron sepsis tras la biopsia transrectal de próstata, un 75% presentaba historia previa de consumo de quinolonas (Miura T, Tanaka K, Shigemura K, Nakano Y, Takenaka A, Fujisawa M. *Levofloxacin resistant Escherichia coli sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: report of four cases and review of the literature. Int J Urol.* 2008;15:457–9 Review). A tenor de lo que este dato nos ofrece y teniendo en cuenta que el antibiograma que se obtiene en los pacientes con fiebre tras biopsia transrectal de próstata es bastante similar, incluso entre estudios de distintos países (Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. *The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy. Are fluoroquinolones still effective prophylaxis? J Urol.* 2008;179:952–5 discussion 955. Epub 2008 Jan 22.) resulta pertinente pensar en un cambio en las recomendaciones sobre la profilaxis, considerando otras alternativas como primera opción como podrían ser las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, la fosfomicina trometamol, así como la amoxicilina-clavulánico, por tratarse de antibióticos con una sensibilidad mayor y obtener unas concentraciones en el parénquima prostático aceptables. (CamK, KayikciA, AkmanY, ErolA. *Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy. Int J Urol.* 2008;15:997–1001 Epub 2008 Aug 20).
2. Volumen prostático: Hay autores que consideran que un tamaño prostático mayor es un factor de riesgo para del desarrollo de una infección (Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. *Single dose*

*levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. J Urol. 2002;168: 1021–) y ( Luján Marco S, Bango Garci'a V, Arlandis Guzma'n S, Di Capua Sacoto C, Bahi'lo Mateu P, Trassierra Villa M, et al. Comparative study between analgesic efficacy and safety of meperidine compared with lidocaine periprostatic infiltration in transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Actas Urol Esp. 2009;33: 30–4) sin embargo, otros estudios como el de Moreno-Alarcón et al en 2010 no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el volumen prostático y la tasa de infecciones. (Moreno Alarcon C, López González PA, López Cubillana P et al. Actas Urol Esp;2010 Jun;34 (6):531-6)*

3. Biopsia previa: No se han encontrado diferencias en la incidencia de fiebre, a pesar de que algunos autores consideran un factor de riesgo el haber realizado otras biopsias transrectales de próstata en el mismo paciente.( *Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, Shimamura M. Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. J Infect Chemother. 2008;14:40–3 Epub 2008 Feb 24)*

#### **5.4. Mortalidad de la biopsia de próstata**

La mortalidad asociada directamente a este procedimiento es baja, y suele estar en el contexto de un shock séptico, además de las descritas en Gangrena de Fournier. Por esto, resulta fundamental, insistir al paciente en el alta, de una pronta consulta en el caso de signos de complicaciones infecciosas. Los sangrados muy excepcionalmente comprometen la vida del paciente.

En el European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, los 11721 pacientes biopsiados tenían un riesgo inferior de muerte por otra causa los siguientes 120 días (*Carlsson SV, Holmberg E, Moss SM, et al. No excess mortality after prostate biopsy: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. BJU Int 2011;107:1912–7*). Loeb et al, en sus datos publicados sobre el US SEER-Medicare, los pacientes biopsiados tenían una mortalidad en los 30 días siguientes inferior a los controles, lo cual sugería, que los pacientes se leccionados para biopsia tal vez disfrutaban de un mejor estado de salud, aunque los pacientes hospitalizados por infección demostraban una mortalidad a 30 días 12 veces superior a los que no. (*Loeb S, Carter HB, Berndt SI, et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare. J Urol 2011;186: 1830–4*)

En otra serie sobre 75190 pacientes biopsiados, la mortalidad a 30 días (de causa específica) era del 0,09% (*Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital*



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1.Hipótesis**

Existen factores relacionados con el protocolo de actuación de la biopsia transrectal de próstata que influyen en la aparición de complicaciones después del procedimiento.

### 2. Objetivos del estudio

- 1).Conocer la relación entre la edad y el índice de masa corporal con la aparición de complicaciones después del procedimiento de la biopsia transrectal de próstata.
- 2).Conocer la relación entre el PSA y el volumen prostático con la aparición de complicaciones después del procedimiento de la biopsia transrectal de próstata.
- 3).Conocer la relación entre los diagnósticos secundarios más frecuentes en los varones en los que se realiza una biopsia transrectal de próstata y la aparición de complicaciones después del procedimiento.
- 4).Conocer la relación entre el resultado anatomopatológico de la biopsia transrectal de próstata y la aparición de complicaciones después del procedimiento.
- 5).Conocer la relación entre las complicaciones más frecuentes y la modalidad de procedimiento de la biopsia transrectal de próstata.



### **III.MATERIAL Y MÉTODO**



Generalidades.

Se realiza un estudio retrospectivo multicéntrico observacional. Se revisaron los historiales clínicos de 3350 varones en los que se realizó una biopsia prostática transrectal para investigar la existencia de cáncer de próstata.

El estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético y la Comisión de Investigación del Complejo Asistencial de Salamanca.

Los pacientes fueron atendidos en la Clínica Urológica Plaza España (Salamanca, España), Hospital General Santísima Trinidad (Salamanca, España), Hospital Universitario de Salamanca (España), Hospital Universitario Pêro da Covilhã, Covilha (Portugal), Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal), Hospital Universitario Virgen del Camino de Pamplona (España), Complejo Universitario Hospitalario de Ourense (España), Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz (España), Hospital Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (Italia), Hospital de Zafra (Badajoz, España).

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboró un documento Excel que contenía las variables del estudio.

## 1.MATERIAL

### 1.1.Historiales clínicos

El material de estudio consistió en 3350 historiales clínicos de pacientes varones en los que se realizó una biopsia prostática transrectal para investigar la existencia de cáncer de próstata.

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2006.

### 1.2. Instalaciones.

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se llevó a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación, que comienza a ser construida en abril de 1996 y llega hasta la fecha de registro de este proyecto doctoral.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

## 2.Método

### 2.1. Selección muestral.

La selección muestral se obtiene de los pacientes a los que se les ha realizado una biopsia prostática transrectal para investigar la existencia de cáncer de próstata en los centros asistenciales mencionados tomando como referencia la fecha de septiembre de 2016 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva, exhaustiva y retrospectiva a todos los pacientes hasta obtener un tamaño muestral adecuado.

La fecha de septiembre de 2016 se decide para evaluar el control evolutivo con un mínimo de 6 meses posterior al procedimiento y finalización de la recogida de datos.

El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la probabilidad de complicaciones posteriores a una biopsia prostática transrectal y en relación a las variaciones del protocolo del procedimiento, obteniendo un n mínimo por grupo de 600 (Ahnn and Anderson 1995).

### 2.2. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo observacional de los historiales de 3350 varones en los que se sospechaba la posibilidad de cáncer de próstata.

Los profesionales colaboradores rellenan un cuaderno de recogida de datos por paciente. En dicho cuaderno no constan datos personales o que puedan permitir el reconocimiento del sujeto, respetando la legislación vigente sobre la protección de datos de carácter personal. Todas las personas que intervienen en la investigación cumplen las normas y legislación vigente de buena práctica clínica (Lorenzo 2015).

Posteriormente se realiza un análisis estadístico de estos datos, organizados en un documento Excel.

### 2.3. Grupos de estudio.

**GA: GRUPO A (n=700):** varones en los que se realiza la biopsia prostática según el protocolo que se ha denominado protocolo A para esta investigación.

Protocolo de biopsia prostática transrectal "A":

Régimen de Cirugía de Corta Estancia (CMA).

Analgesia: sedación general.

Cilindros extraídos: en total 16 cilindros: 4 externos-3 medios-1 interno en cada lóbulo.

Profilaxis antibiótica: Fosfomicina 500mg/8h vía oral 3 días previos al procedimiento, continúan con la misma posología hasta 3 días después del mismo.

Dieta: dieta blanda el día anterior al procedimiento. Ayunas el día del mismo.

Limpieza intestinal: Un enema Casen® la noche anterior al procedimiento y en la mañana del día del mismo.

Analgesia posterior al procedimiento: paracetamol a demanda: 1g cada 8 oral vía oral si precisa.

**GB: GRUPO B (n=650):** varones en los que se realiza la biopsia prostática según el protocolo que se ha denominado protocolo B para esta investigación.

Protocolo de biopsia prostática transrectal “B”:

Régimen ambulatorio.

Analgesia: inyección local de anestésico: a través de la guía de la sonda transrectal se pincha directamente la próstata y la fascia de Denonvilliers con 10 cc de mepivacaína al 2%.

Cilindros extraídos: en total 12 cilindros: 4 externos-2 medios en cada lóbulo.

Profilaxis antibiótica: Ciprofloxacino 500mg/12h vía oral 1 día previos al procedimiento, continúan con la misma posología hasta 1 día después del mismo.

Dieta: dieta líquida la noche anterior al procedimiento. Ayunas el día del mismo.

Limpieza intestinal: Un enema Casen® la noche anterior al procedimiento y en la mañana del día del mismo.

Analgesia posterior al procedimiento: paracetamol a demanda: 1g cada 8 oral vía oral si precisa.

**GC: GRUPO C (n=2000):** varones en los que se realiza la biopsia prostática según el protocolo que se ha denominado protocolo C para esta investigación.

Protocolo de biopsia prostática transrectal “C”:

Régimen de Cirugía de Corta Estancia (CMA).

Analgesia: sedación general. En el postoperatorio inmediato se inyecta una ampolla de 2 ml de dexketoprofeno 50 mg (como dexketoprofeno trometamol) endovenoso.

Cilindros extraídos: en total 20 cilindros: 6 externos-3 medios-1 interno en cada lóbulo.

Profilaxis antibiótica: En la hora previa al procedimiento: vía venosa con:

Metronidazol 1500 mg endovenoso: monodosis.

Tobramicina 100mg endovenoso 1 hora previo al procedimiento y a las 8 horas del mismo una segunda dosis de 100mg intravenoso.

Amoxicilina 1000 mg/ácido clavulánico 200mg 1 hora previo al procedimiento y a las 8 horas del mismo una segunda dosis.

Al alta:

Gentamicina 80mg inyectable intramuscular cada 24 horas durante 4 días.

Amoxicilina 875 mg/ácido clavulánico 1250mg vía oral durante 7 días.

Dieta: dieta líquida la noche anterior al procedimiento. Ayunas el día del mismo.

Limpieza intestinal: Un enema Casen® la noche anterior al procedimiento y en la mañana del día del mismo.

Analgesia posterior al procedimiento:

a).-paracetamol 1g cada 8 oral vía oral durante 6 días.

b).-dexketoprofeno 25 mg vía oral durante 6 días.

Si el paciente era alérgico al antibiótico principal del protocolo se elegía uno alternativo con el mismo régimen posológico.

#### 2.4. Variables estudiadas.

Se analizaron las siguientes variables:

1.-Edad del paciente.

2.-PSA.

3.-Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

4.-Volumen prostático.

5.-Diagnósticos secundarios.

6.-Antecedentes quirúrgicos.

7.-Tratamientos concomitantes.

8.-Resultado anatomopatológico: se distinguieron 3 resultados:

Negativo: no malignidad: resultado anatomopatológico tipo 1.

PIN (neoplasia intraepitelial prostática de alto grado) resultado anatomopatológico tipo 2.

Cáncer: resultado positivo con expresión del Gleason de la biopsia diagnóstica.

9.-Complicaciones ocurridas después del procedimiento.

Las complicaciones se agruparon en 5 tipos:

Complicación tipo 1: ninguna complicación: paciente comfortable.

Complicación tipo 2: dolor que precisa consulta médica para su tratamiento.

Complicación tipo 3: sangrado. Incluye sangrado significativo que precisa consulta médica y tratamiento específico del mismo. Incluye: uretrorragia, rectorragia, hematuria.

Complicación tipo 4: infección relacionada con el procedimiento con fiebre.

Complicación tipo 5: retención urinaria que precisa cateterismo uretral.

Para analizar los DS, condiciones y tratamiento concomitantes, se codificaron como sigue:

CONDICIONES MÉDICAS	Codificación en números
HTA	2.4.1.
Cardiopatía isquémica	2.4.2.
Alteraciones del ritmo cardiaco	2.4.3.
Diabetes	2.5.
-Tipo 1	2.5.1.
-Tipo 2	2.5.2.
Digestivo: gastritis, ulcus	2.6.
Trastorno metabólico	2.6.
-Dislipemia	2.6.1.
-Hipotiroidismo	2.6.2.
Próstata	2.8.
-HBP	2.8.1.
-cáncer	2.8.2.
Trastorno psiquiátrico	2.9.
-ansiedad	2.9.1.

<b>-depresión</b>	<b>2.9.2.</b>
<b>-otros trastornos psiquiátricos</b>	<b>2.9.3.</b>
<b>Otras enfermedades</b>	<b>2.18.</b>
<b>ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS</b>	<b>3.</b>
<b>Abdominal</b>	<b>3.1.</b>
<b>Neurológico</b>	<b>3.2.</b>
<b>Pelviano</b>	<b>3.3.</b>
<b>-adenomectomía prostática</b>	<b>3.4.</b>
<b>-prostatectomía radical</b>	<b>3.5.</b>
<b>Otras Q</b>	<b>3.13.</b>
<b>TRATAMIENTOS</b>	<b>4.</b>
<b>DIABETES</b>	<b>4.1.</b>
<b>-metformina</b>	<b>4.2.</b>
<b>-otros antidiabéticos orales (saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina))</b>	<b>4.3.</b>
<b>-insulina</b>	<b>4.4.</b>
<b>Broncodilatador</b>	<b>4.9.</b>
<b>Colesterol-hipolipemiente</b>	<b>4.11.</b>
<b>HTA</b>	<b>4.12.</b>
<b>-ARA 2</b>	<b>4.13.</b>
<b>-Diurético</b>	<b>4.14.</b>
<b>-IECA</b>	<b>4.15.</b>
<b>Patología prostática benigna</b>	<b>4.16.</b>
<b>Protector gástrico</b>	<b>4.22.</b>
<b>PSIQUIATRIA</b>	<b>4.25.</b>
<b>-benzodiazepina</b>	<b>4.26.</b>
<b>-neuroléptico</b>	<b>4.27.</b>
<b>Respiratorio-broncodilatador</b>	<b>4.29.</b>
<b>TÓXICOS</b>	<b>5.</b>
<b>-ninguno</b>	<b>5.1.</b>
<b>Fumador-no consta</b>	<b>5.2.</b>
<b>-no</b>	<b>5.3.</b>
<b>-Activo cig/día</b>	<b>5.4.</b>
<b>-exfumador</b>	<b>5.5.</b>
<b>Otras drogas</b>	<b>5.7.</b>

Se elabora un documento electrónico Excell de recogida de datos que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

#### 2.5.Consentimientos informados de los pacientes (Real Decreto 651/93).

Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en regimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de

Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (Lorenzo Gómez 2015).

#### 2.6.Conflicto de intereses.

Los autores del estudio declaran que no hubo conflicto de intereses. Los investigadores no fueron incentivados en ninguna de las fases del proyecto. No se realizaron tratamientos ni pruebas adicionales, ni se incurrió en gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por las pacientes de acuerdo a los estándares de las Guías de Buena Práctica Clínica (Lorenzo-Gómez, M. (2015). Sujetos participantes en la investigación. Garantías. Guía de buenas prácticas en investigación. C. d. I. d. C. A. U. d. Salamanca©. Salamanca, Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©. **1**: 41-53).

#### 2.7.Costes

Se presupuestaron previamente y correspondieron a los gastos asociados al material de oficina, nuevas tecnologías y otros gastos intangibles que asume el Grupo de Investigación. No se generaron gastos adicionales en el aspecto asistencial, a los derivados de forma ordinaria por las patologías tratadas en los pacientes estudiados.

#### 2.8.Análisis estadístico.

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi<sup>2</sup>, test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA. Se aceptó una significación estadística para  $p < 0,05$ .

## **IV.RESULTADOS**



1.Edad.

1.01.Edad en muestra general.

1.02.Edad en grupos GA, GB, GC

La edad media fue 65.50 años, SD 7.61, mediana 66, rango 43-79 (figura 25).

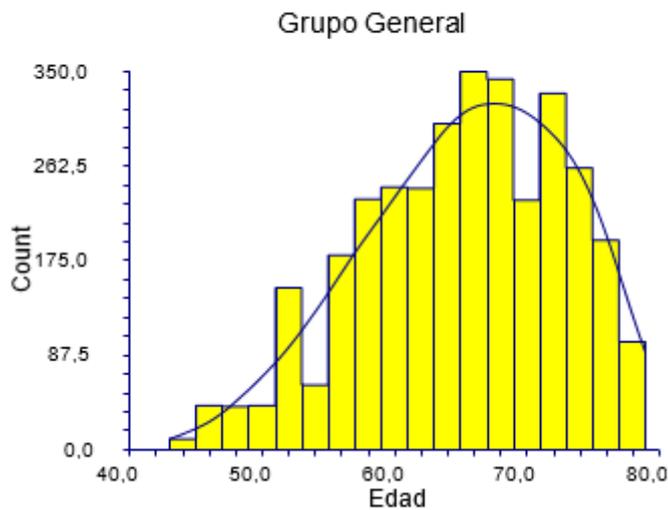


Figura 25. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 5 y las figuras 25 y 26 muestran la edad en los grupos. La edad en GA fue inferior ( $p=0,004837$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	65.68	7.57	65.5	49-79
GB	64.63	7.83	66	46-77
GC	65.72	7.53	67	43-78

Tabla 5. Edad en GA, GB, GC.

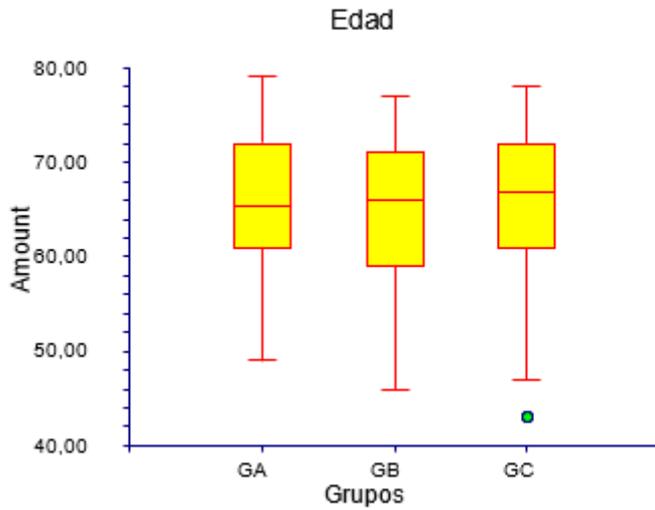


Figura 26. Distribución de la edad GA, GB,GC.

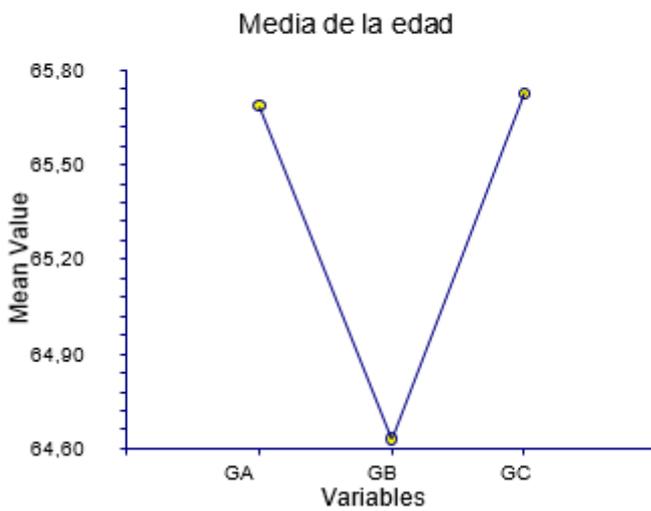


Figura 27. Media de la edad en ls grupos en muestra general.

### 1.03.Edad en grupo GA.

#### 1.03.1.Edad en subgrupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

La edad media fue 65.68 años, SD 7.57, mediana 65.5, rango 49-79 (figura xxx).

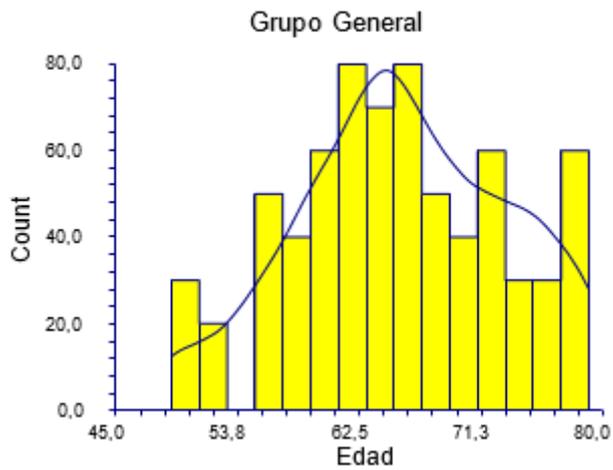


Figura 28. Distribución de la edad en la muestra general grupo GA.

La tabla 6 y las figuras 28 y 29 muestran la edad en los grupos. La edad en Ga5 fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
Ga1	67.85	7.24	68	52-79
Ga2	62.33	6.58	62	49-78
Ga3	66.7	7.26	66.5	51-76
Ga4	66	7.54	65.5	56-77
Ga5	59.5	6.12	60	49-79

Tabla 6. Edad en GA1, GA2, GA3,GA4,GA5.

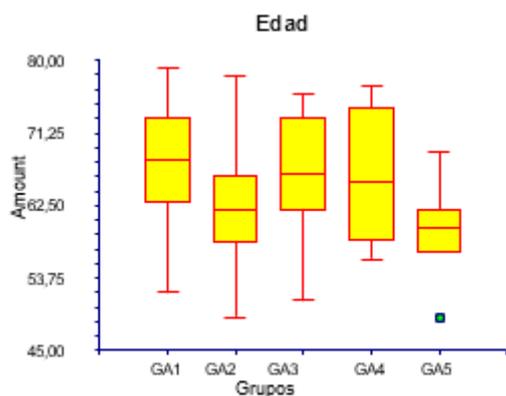


Figura 29. Distribución de la edad GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

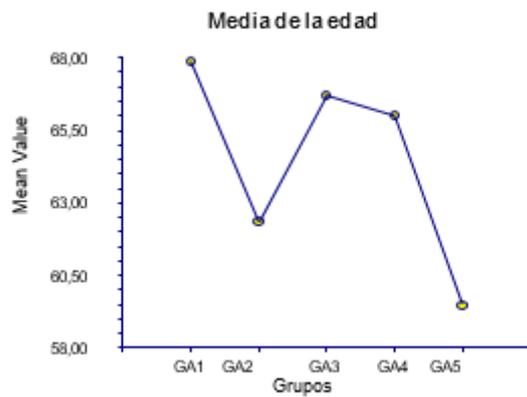


Figura 30. Media de la edad en los grupos GA.

#### 1.04. Edad en grupo GB.

##### 1.04.1. Edad en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

La edad media fue 64.63 años, SD 7.83, mediana 66, rango 46-77 (figura xxx).

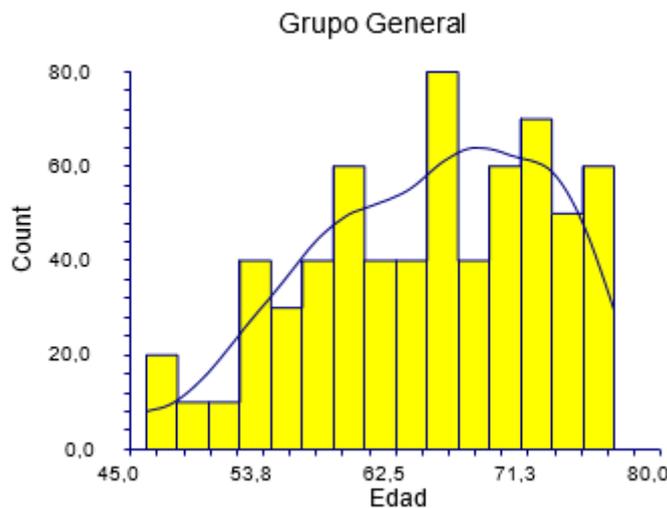


Figura 31. Distribución de la edad en la muestra general grupo GB.

La tabla 7 y las figuras 31 y 32 muestran la edad en los grupos. La edad en GB2 fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GB1	63.5	7.60	66	46-75

GB2	59,42	7.63	59	46-69
GB3	65	7.47	61	58-77
GB4	69.57	6.72	72	59-76
GB5	69.72	4.95	69.5	64-76

Tabla 7. Edad en GB1, GB2, GB3,GB4,GB5.

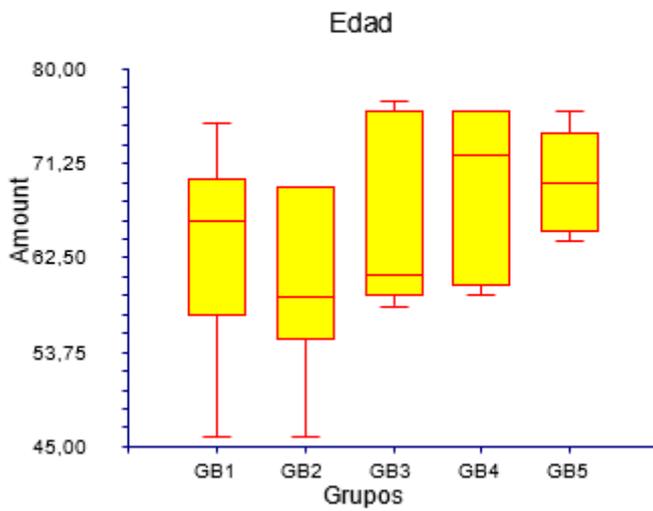


Figura 32. Distribución de la edad GB1,GB2,GB3,GB4,GB5.

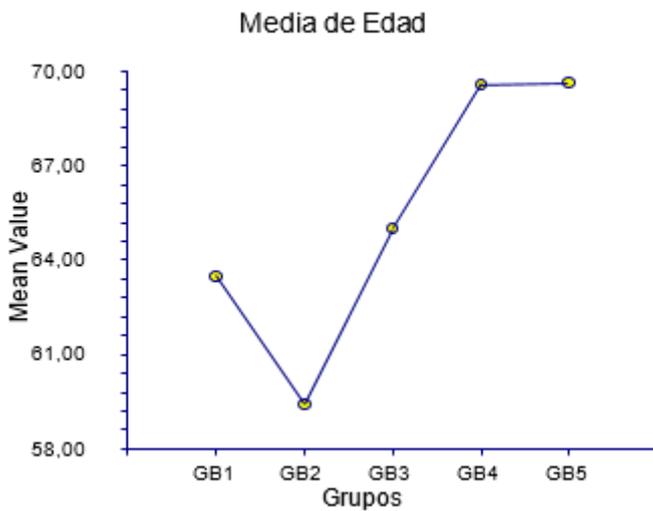


Figura 33. Media de la edad en los grupos GB.

## 1.05.Edad en grupo GC

### 1.05.1.Edad en grupos GC1, GC2, GC3, GC4

La edad media fue 65.72 años, SD 7.53, mediana 67, rango 43-78 (figura xxx).

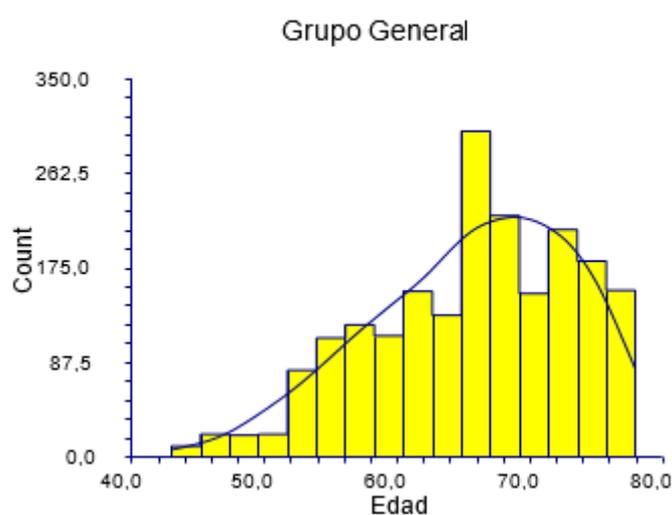


Figura 34. Distribución de la edad en la muestra general grupo GC.

La tabla 8 y las figuras 34 y 35 muestran la edad en los grupos. La edad en GC1 fue inferior ( $p=0,012390$ ).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GC1	65.45	7.67	67	43-78
GC2	65.64	8.15	66.5	48-78
GC3	66.65	6.45	66	47-78
GC4	69	3.07	69	66-72

Tabla 8. Edad en GC1,GC2,GC3,GC4.

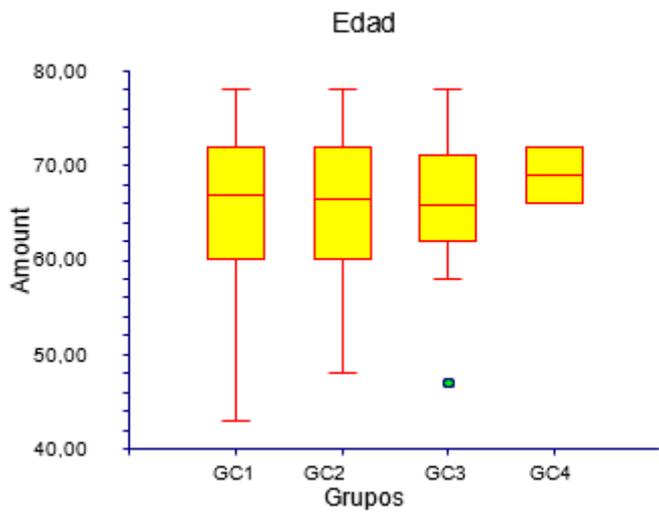


Figura 35. Distribución de la edad GC1,GC2,GC3,GC4.

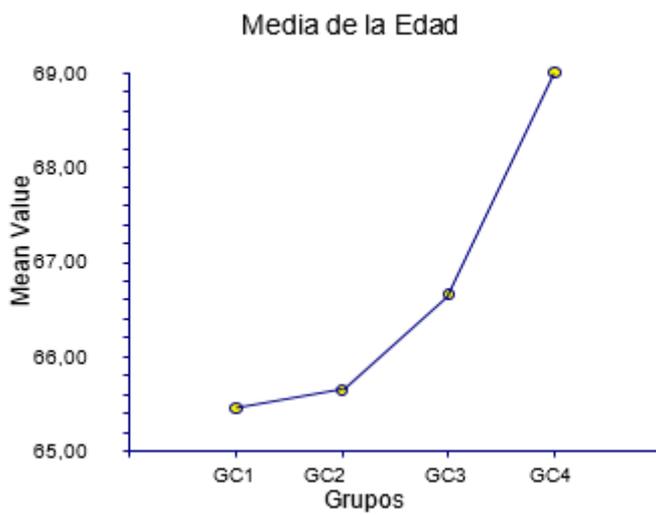


Figura 36. Media de la edad en los grupos GC.

2. Antígeno prostático total.

2.01 Antígeno prostático total en muestra general.

2.02. Antígeno prostático total en Subgrupos GA, GB, GC

En la PSA la media fue 10.44, SD 7.73, mediana 8.15, rango 0.98-68.09 (figura xxx).

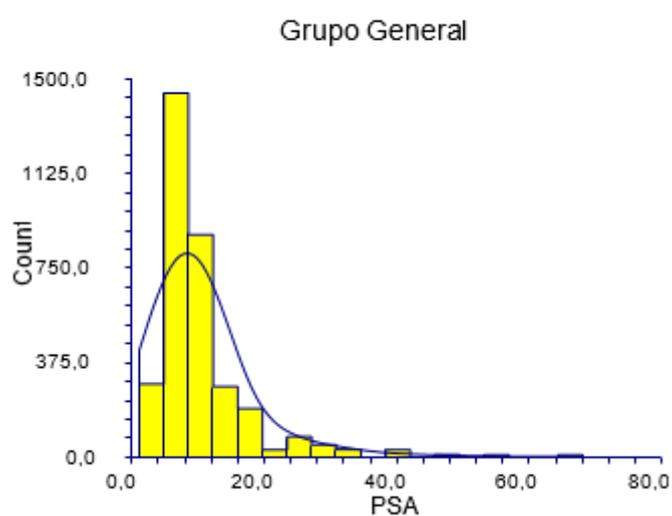


Figura 37. Distribución del psa en la muestra general.

La tabla 9 y las figuras 37 y 38 muestran el psa en los grupos. La PSA en el subgrupo GA fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	media del psa	Sd	Mediana	Rango
GA	9.26	7.46	6.65	3.9-54
GB	9.49	6.32	7.58	3.1-39.9
GC	11.16	8.14	9.02	0.98-68.09

Tabla 9. Psa en GA,GB,GC

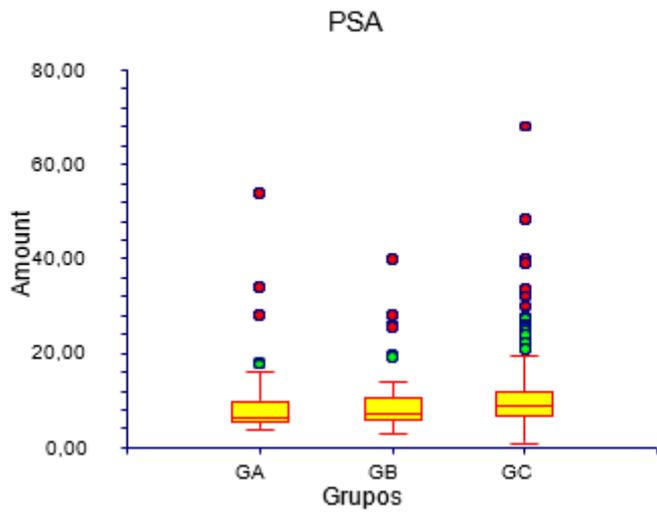


Figura 38. Distribución del psa en GA,GB,GC.

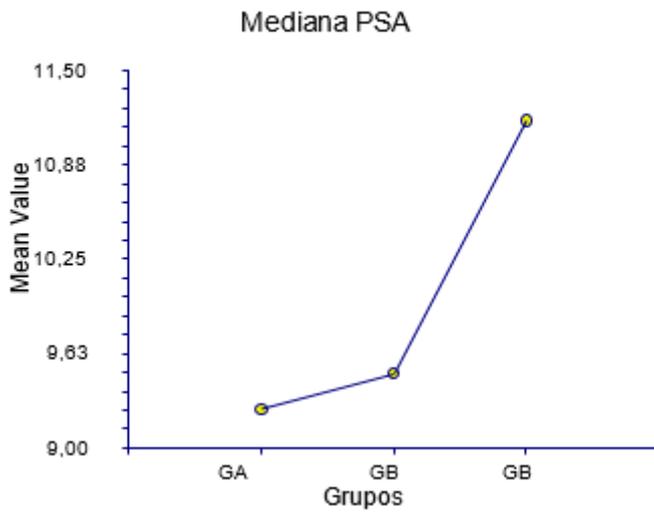


Figura 39. Media del psa en los grupos de muestra general.

2.03. Antígeno prostático total en grupo GA.

2.03.1. Antígeno prostático total en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

En la PSA la media fue 9.26, SD 7.46, mediana 6.65, rango 3.9-54 (figura xxx).

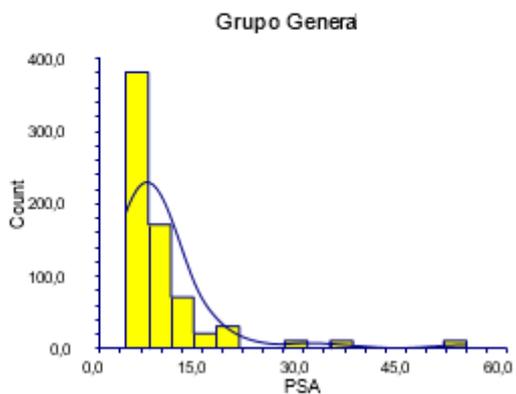


Figura 40. Distribución del psa en la muestra general grupo GA.

La tabla 10 y las figuras 40 y 41 muestran el psa en los grupos. La PSA en el subgrupo GA5 fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	media del psa	Sd	Mediana	Rango
Ga1	11.37	9.67	7.9	3.9-54
Ga2	6.57	1.89	5.7	4.3-10.3
Ga3	9.64	4.08	9.5	4.7-18.2
Ga4	5.67	0.66	5.75	4.8-6.4
Ga5	5.38	0.91	5.15	4.2-7

Tabla 10. Psa en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5.

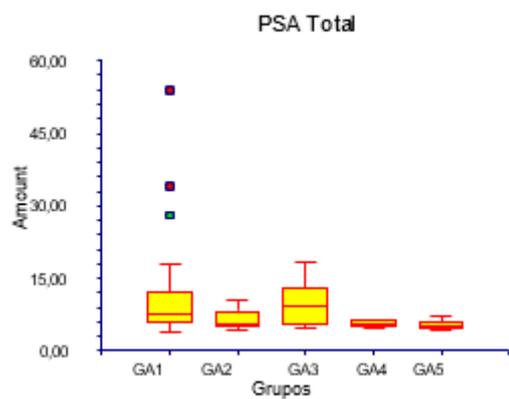


Figura 41. Distribución del PSA grupos GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

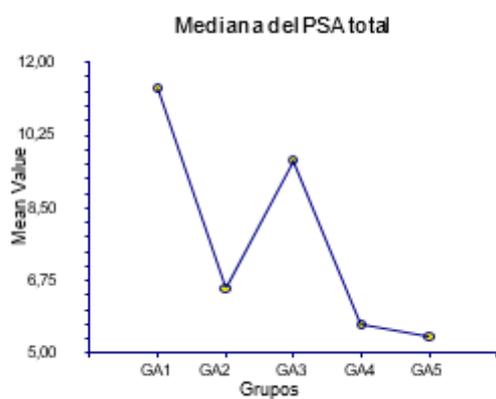


Figura 42. Media del psa en los grupos GA

2.04. Antígeno prostático total en grupo GB.

2.04.1. Antígeno prostático total en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

En la PSA la media fue 9.49, SD 6.32, mediana 7.58, rango 3.1-39.9 (figura xxx).

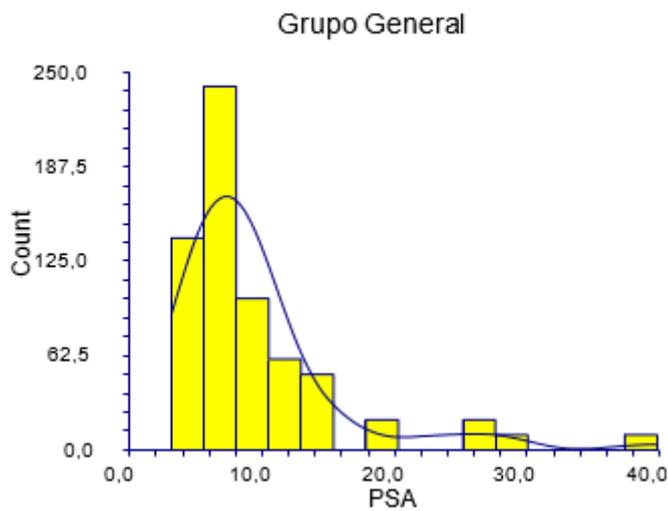


Figura 43. Distribución del psa en la muestra general de GB.

La tabla 11 y las figuras 43 y 44 muestran el psa en los grupos. La PSA en el subgrupo GB3 fue inferior ( $p=0,028047$ ).

Grupo	media del psa	Sd	Mediana	Rango
GB1	9.64	6.97	7.68	3.7-39.9
GB2	8.87	5.37	5.76	3.93-19.3
GB3	7.73	2.54	6.37	4.53-10.87
GB4	9.37	4.80	7.6	4.65-19.58
GB5	10.99	7.14	7.41	4.44-28.22

Tabla 11. Psa en GB1,GB2,GB3,GB4,GB5

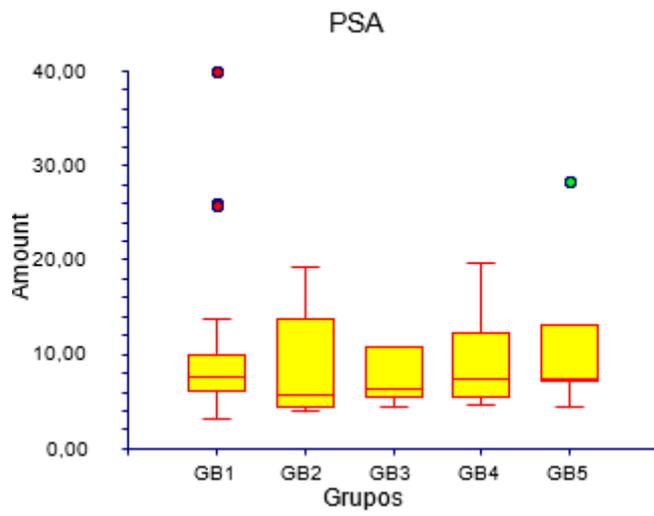


Figura 44. Distribución del GB1,GB2,GB3,GB4,GB5.

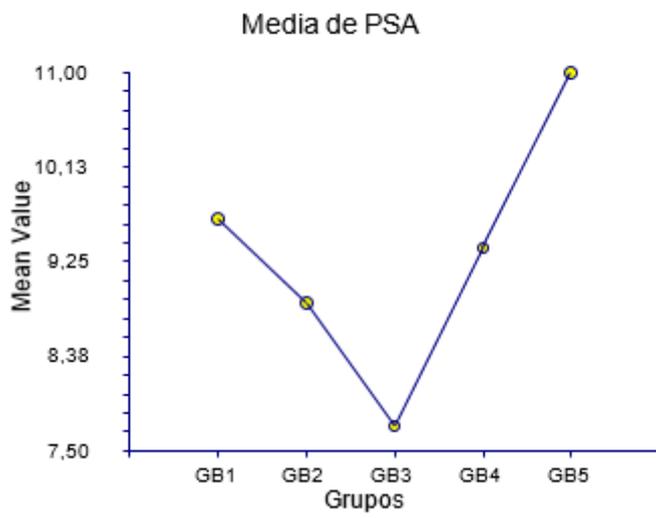


Figura 45. Media del psa en los grupos GB

## 2.05. Antígeno prostático total en grupo GC

### 2.05.1. Antígeno prostático en grupos GC1, GC2, GC3, GC4

En la PSA la media fue 11.16, SD 8.14, mediana 9.02, rango 0.98-68.09 (figura xxx).

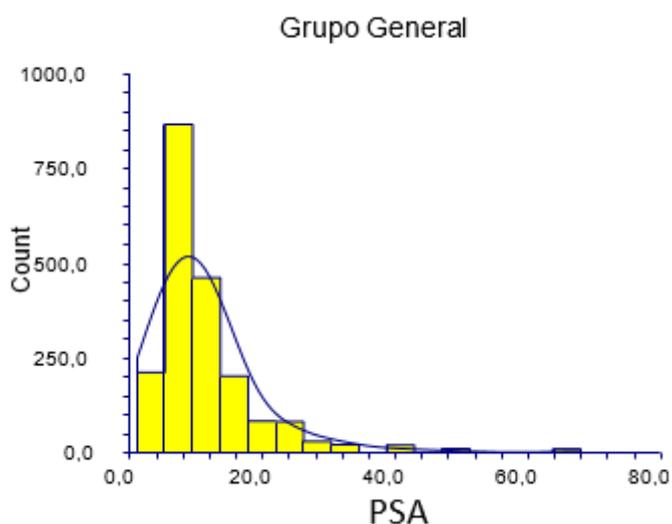


Figura 46. Distribución del psa en la muestra general grupo GC.

La tabla 12 y las figuras 46 y 47 muestran el psa en los grupos. La PSA en el subgrupo GC2 fue inferior ( $p=0,000031$ ).

Grupo	media del psa	Sd	Mediana	Rango
GC1	10.75	8.02	9	0.98-68.09
GC2	10.71	5.31	9.75	4.21-27.8
GC3	13.05	10.31	9.1	2.75-48.45
GC4	12.25	2.82	12.25	9.5-15

Tabla 12. Psa en GC1,GC2,GC3,GC4

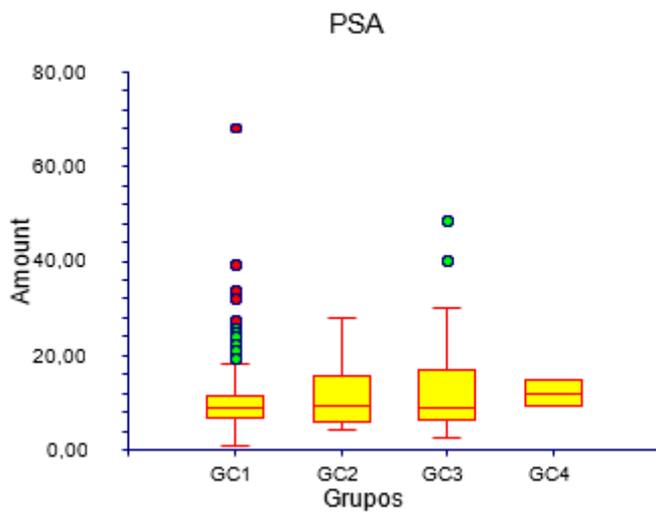


Figura 47. Distribución del psa GC1,GC2,GC3,GC4.

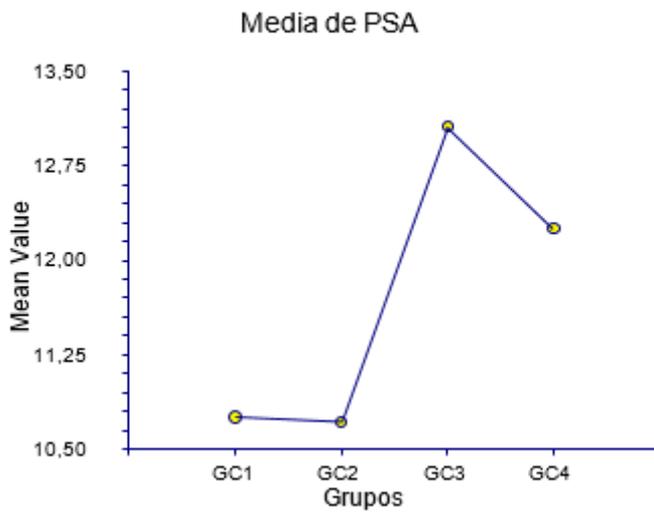


Figura 48. Media del psa en los grupos GC

### 3. Índice de Masa Corporal

#### 3.01. Índice de Masa Corporal en muestra general.

#### 3.02. Índice de Masa Corporal en Subgrupos GA, GC

En el IMC la media fue 26.31, SD 2.84, mediana 25.51, rango 20.05-39.1 (figura xxx).

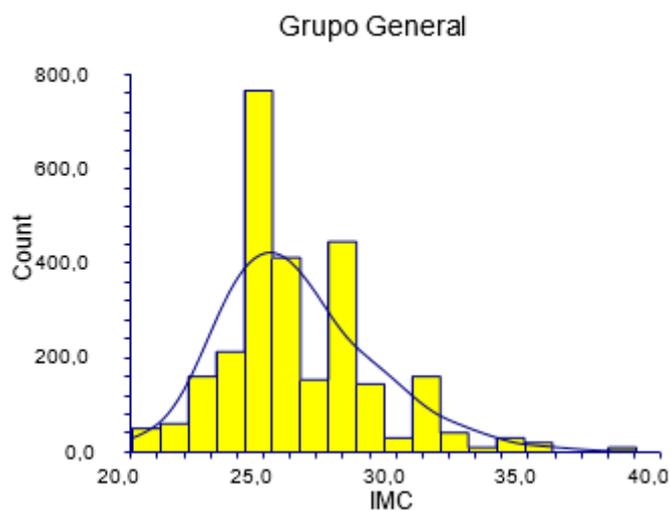


Figura 49. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 13 y las figuras 49 y 50 muestran el IMC en los grupos. El IMC en el subgrupo GA fue inferior ( $p=0,0000002$ ). NO EXISTE GRUPO GB

Grupo	media del IMC	Sd	Mediana	Rango
GA	25.81	3.41	25.58	20.05-35.16
GC	26.48	2.59	25.51	22.49-39.1

Tabla 13. Psa en GA1,GA2,GA3,GA4,GA5

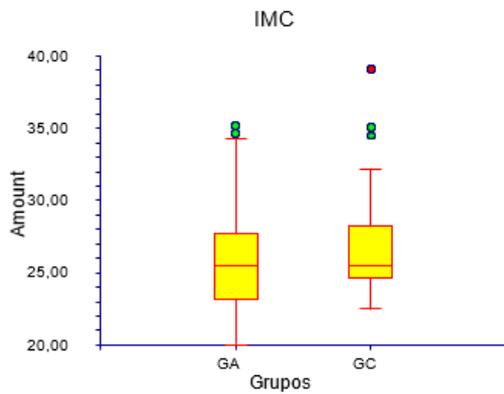


Figura 50. Distribución del IMC GA,GC.

### 3.03. Índice de Masa Corporal en grupo GA.

#### 3.03.1. Índice de Masa Corporal en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

En el IMC la media fue 25.81, SD 3.41, mediana 25.58, rango 20.05-35.16(figura xxx).

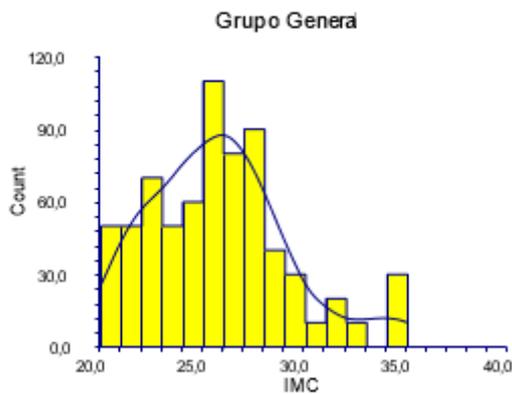


Figura 51. Distribución del IMC en la muestra general grupo GA.

La tabla 14 y las figuras 51 y 52 muestran el IMC en los grupos. El IMC en el subgrupo GA2 fue inferior ( $p=0,0000001$ ).

Grupo	media del IMC	Sd	Mediana	Rango
Ga1	26.52	3.54	26.42	20.37-35.16
Ga2	24.56	2.41	24.52	21.45-29.73
Ga3	25.47	4.28	24.58	20.05-32.87

Ga4	25.40	3.04	25.89	20.75-29.07
Ga5	25.63	2.26	25.40	22.13-29.39

Tabla 14. Psa en GA1,GA2,GA3,GA4,GA5

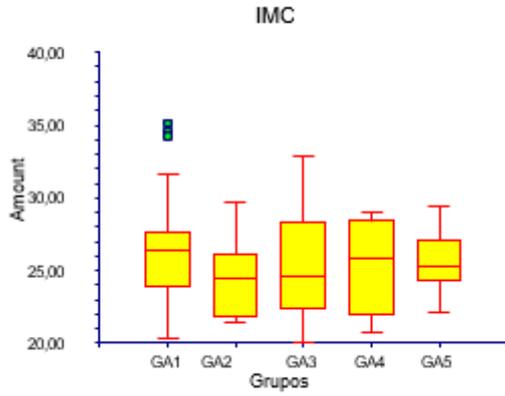


Figura 52. Distribución del IMC GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

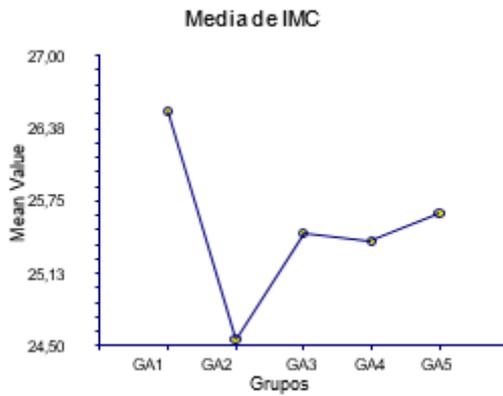


Figura 53. Media del IMC en los grupos GA

### 3.05. Índice de Masa Corporal en grupo GC.

#### 3.05.1. Índice de Masa Corporal en grupos GC1, GC2, GC3, GC4

En el IMC la media fue 26.48, SD 2.59, mediana 25.51, rango 22.49-39.1 (figura xxx).

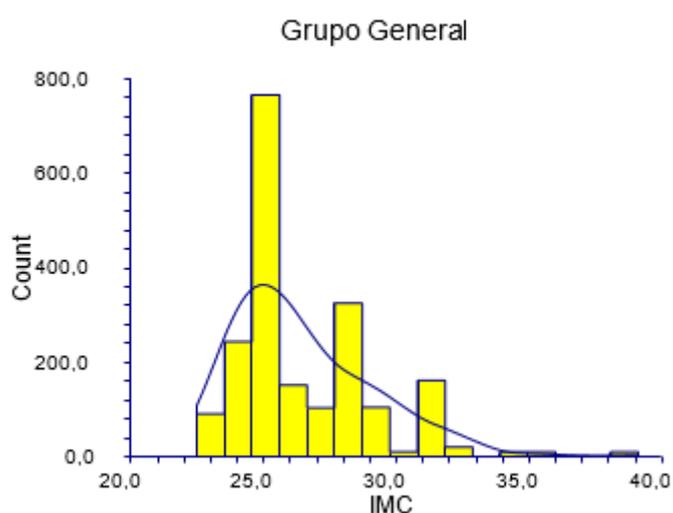


Figura 54. Distribución del IMC en la muestra general grupo GC.

La tabla 15 y las figuras 54 y 55 muestran el IMC en los grupos. El IMC en el subgrupo GC4 fue inferior ( $p=0,000004$ ).

Grupo	media del IMC	Sd	Mediana	Rango
GC1	26.60	2.65	25.51	22.49-39.1
GC2	26.12	2.03	25.38	23.83-31.25
GC3	26.52	2.73	25.51	13.18-34.48
GC4	23.93	0.77	23.93	23.18-24.69

Tabla 15. IMC en GC1,GC2,GC3,GC4

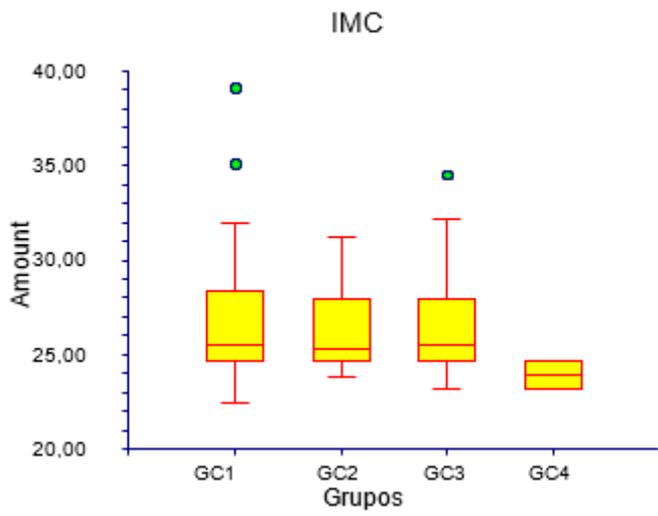


Figura 55. Distribución del IMC GC1,GC2,GC3,GC4.

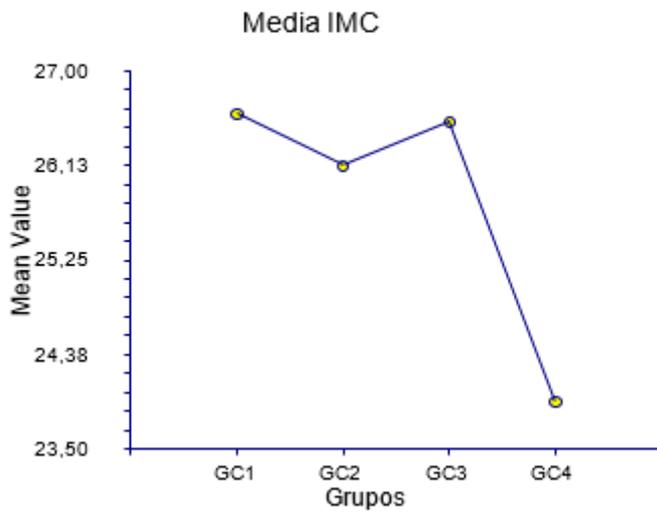


Figura 56. Media del IMC en los grupos GC

#### 4.Volumen prostático (cc)

##### 4.01.Volumen prostático (cc) en muestra general.

##### 4.02.Volumen prostático (cc) en Subgrupos GA, GB, GC

En el Volumen prostático la media fue 47.22cc, SD 23.67, mediana 40, rango 17-250 (figura xxx).

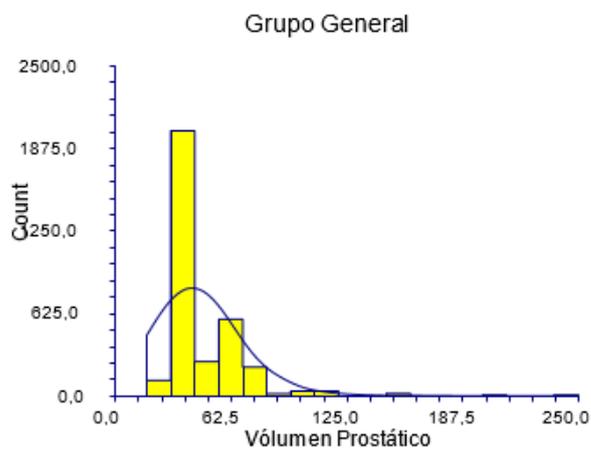


Figura 57. Distribución del Volumen prostático en la muestra general.

La tabla 16 y las figuras 57 y 58 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en el subgrupo GB fue inferior ( $p=0,0000001$ )

Grupo	media del Volumen prostático	Sd	Mediana	Rango
GA	49.28	28.71	40	18-200
GB	37.53	10.53	30	30-60
GC	49.66	24.02	40	17-250

Tabla 16. Volumen prostático en GA,GB,GC

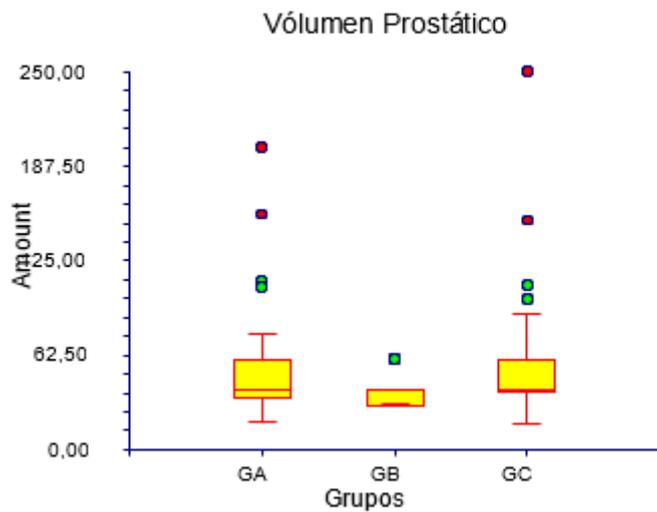


Figura 58. Distribución del Volumen prostático grupos GA,GB,GC

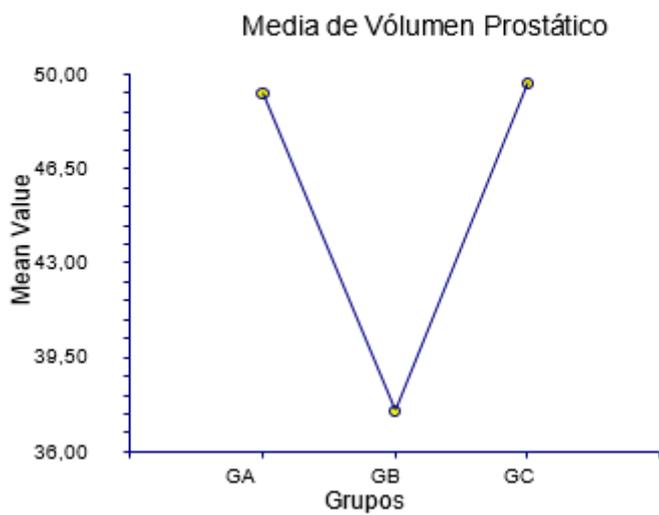


Figura 59. Media del Volumen prostático en los grupos de la muestra general

#### 4.03.Volumen prostático (cc) en grupo GA.

##### 4.03.1.Volumen prostático (cc) en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

En el Volumen prostático la media fue 49.28cc, SD 28.71, mediana 40, rango 18-200 (figura xxx).

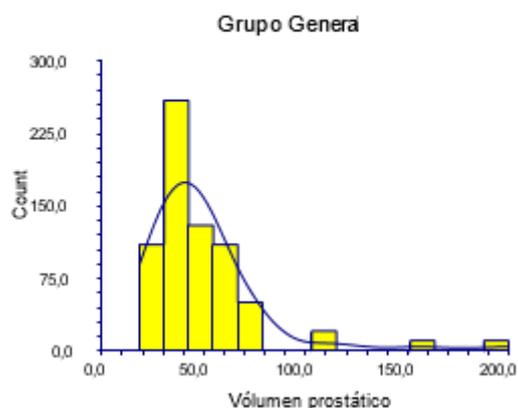


Figura 60. Distribución del Volumen prostático en la muestra general de grupo GA.

La tabla 17 y las figuras 60 y 61 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en el subgrupo GA2 fue inferior ( $p=0,000120$ )

Grupo	media del volumen prostático	Sd	Mediana	Rango
Ga1	53.31	37.40	38	19-200
Ga2	40.06	13.99	39	18-69
Ga3	50.4	13.35	49.5	25-70
Ga4	49	13.79	48	35-65
Ga5	47.16	15.91	52	23-66

Tabla 17. Volumen prostático en GA1, GA2, GA3,GA4,GA5

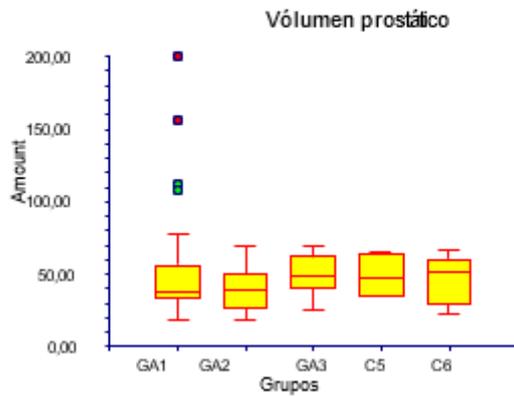


Figura 61. Distribución del Volumen prostático GA1,GA2,GA3,GA4

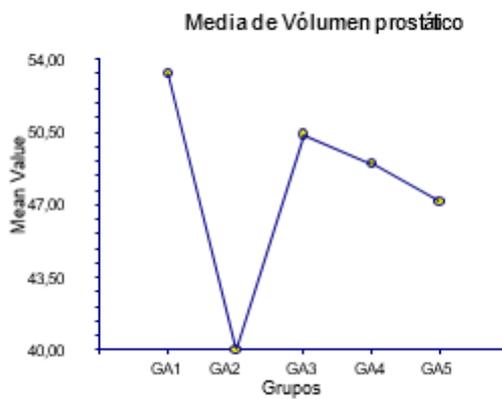


Figura 62. Media del Volumen prostático en los grupos GA

4.04.Volumen prostático (cc) en grupo GB.

4.04.1.Volumen prostático (cc) en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

En el Volumen prostático la media fue 37.53cc, SD 10.53, mediana 30, rango 30-60 (figura 63).

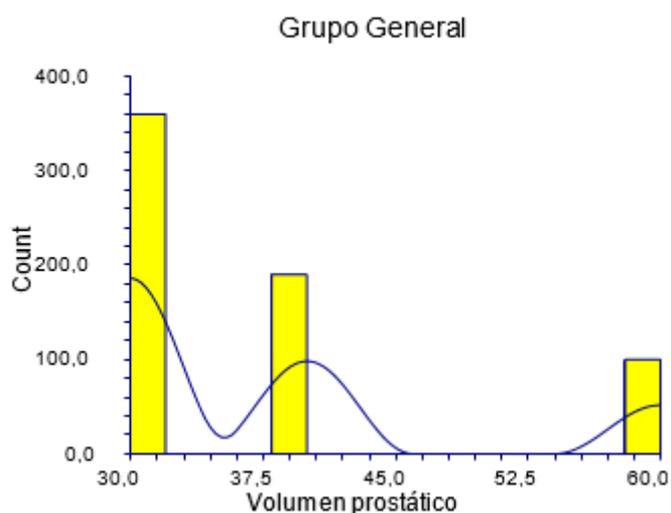


Figura 63. Distribución del Volumen prostático en la muestra general grupo GB

La tabla 18 y las figuras 63 y 64 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en el subgrupo GB1 fue inferior ( $p=0,000001$ )

Grupo	media del volumen prostático	Sd	Mediana	Rango
GB1	35	8.67	30	30-60
GB2	38.57	13.65	30	30-60
GB3	38.60	9.96	40	30-60
GB4	41.42	12.54	40	30-60
GB5	43.75	9.98	40	30-60

Tabla 18. Volumen prostático en GB1,GB2,GB3,GB4,GB5

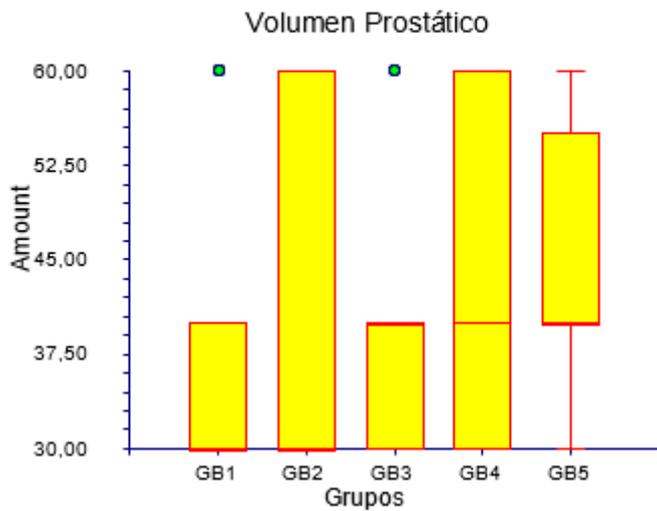


Figura 64. Distribución del Volumen prostático GB1,GB2,GB3,GB4,GB5

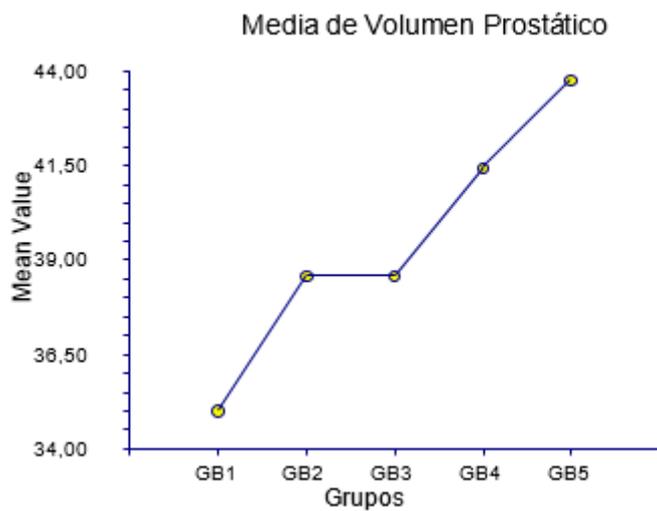


Figura 65. Media del Volumen prostático en los grupos GB

#### 4.05. Volumen prostático (cc) en grupo GC

##### 4.05.1. Volumen prostático (cc) en grupo GC1, GC2, GC3, GC4

En el Volumen prostático la media fue 49.66cc, SD 24.02, mediana 40, rango 17-250(figura xxx).

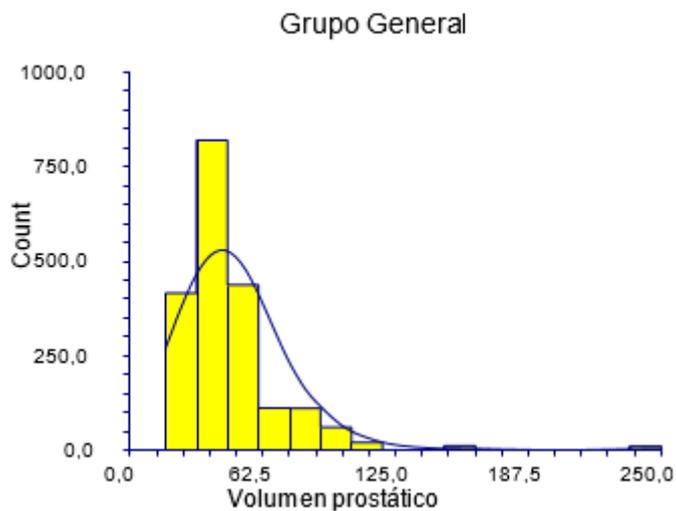


Figura 66. Distribución del Volumen prostático en la muestra general grupo GC.

La tabla 19 y las figuras 66 y 67 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en el subgrupo GB1 fue inferior ( $p=0,000444$ )

Grupo	media del volumen prostático	Sd	Mediana	Rango
GC1	49.94	26.48	40	17-250
GC2	45	15.61	40	30-80
GC3	51.73	18.99	40	30-100
GC4	60	20.51	60	40-80

Tabla 19. Volumen prostático en GC1,GC2,GC3,GC4.

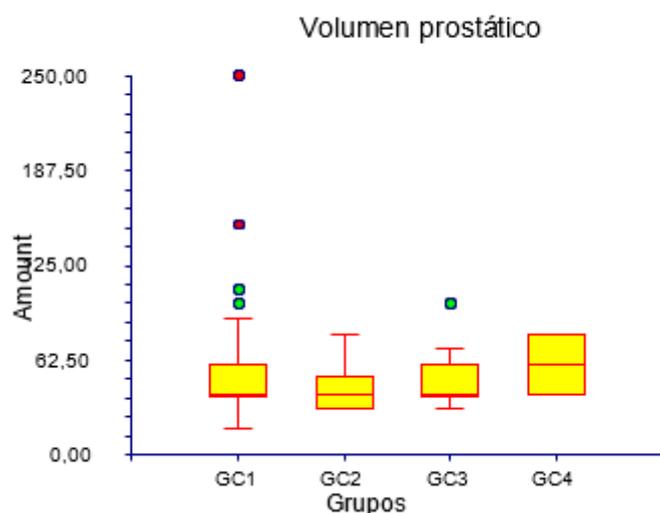


Figura 67. Distribución del Volumen prostático GC1,GC2,GC3,GC4

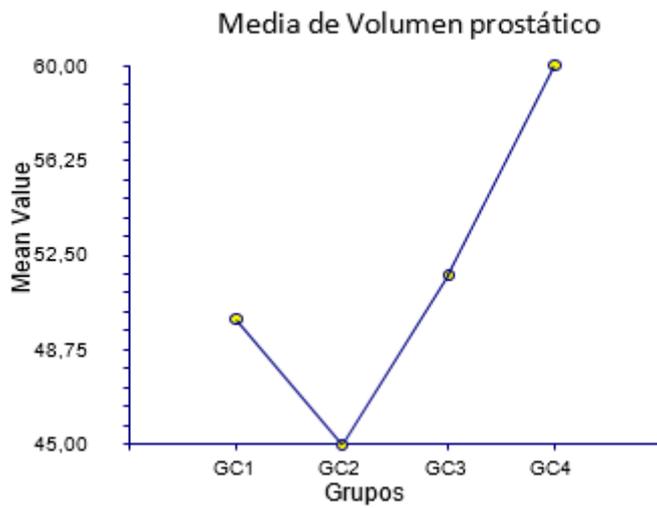


Figura 68. Media del Volumen prostático en los grupos GC

## 5. Diagnosticos Secundarios

5.01. Diagnosticos Secundarios en muestra general.

5.02. Diagnosticos Secundarios en grupos GA, GB, GC

La tabla 20 muestra la distribución de diagnósticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A, B y C.

<b>Diagnósticos secundarios en protocolo A.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>			
		<b>GA (N=700)</b>	<b>GB (N=650)</b>	<b>GC (N=2000)</b>	<b>General</b>
Circulatorio	2.				
HTA	2.1.	320	60	1136	1516
Cardiopatía Isquémica	2.2.	70	70	172	312
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	20	60	100
Diabetes	2.3.	130	0	254	384
Tipo 1	2.3.1.	10	0	60	70
Tipo 2	2.3.2.	110	0	40	150
Digestivo	2.4.	10	10	194	214
Metabólico	2.5.	250	100	384	734
Dislipemia	2.5.1.	210	100	364	674
Obesidad	2.5.3.	10	0	21	31
Neurológico Central	2.6.1.	20	30	30	80
Prostata	2.7.				
HBP	2.7.1.	180	45	242	467
Cáncer	2.7.2.	30	0	0	30
Psiquiátrico	2.8.				

ansiedad	2.8.1.	30	0	21	51
depresion	2.8.2.	20	0	60	80
respiratorio	2.9.	50	30	112	192
traumatologico	2.11.	10	20	0	30
otras enfermedades	2.14.	220	90	0	310
ca.vesical	2.14.1.	10	0	0	10
ninguno	8.	40	250	677	967

Tabla 20. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A, B, C.

## MATERIAL Y MÉTODO

La tabla 21 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA y GB.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA (N=700)		GB (N=650)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	320	45.71	60	9.23	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	70	10	70	10.76	0.6560
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	2.8	20	3.07	0.8730
Diabetes	2.3.	130	18.57	0	0	0.0001
Tipo 1	2.3.1.	10	1.42	0	0	0.0020

Tipo 2	2.3.2.	110	15.71	0	0	0.0001
Digestivo	2.4.	10	1.42	10	1.53	1.0000
Metabolico	2.5.	250	35.71	100	15.38	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	210	30	100	15.38	0.0001
Obesidad	2.5.3.	10	1.42	0	0	0.0020
Neurologico Central	2.6.1.	20	2.8	30	4.61	0.1119
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	180	25.71	45	6.92	0.0001
Cancer	2.7.2.	30	4.28	0	0	0.0001
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	30	4.28	0	0	0.0001
depresion	2.8.2.	20	2.8	0	0	0.0001
respiratorio	2.9.	50	7.14	30	4.61	0.0507
traumatologico	2.11.	10	1.42	20	3.07	0.0433
otras enfermedades	2.14.	220	31.42	90	13.84	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	10	1.42	0	0	0.0020
ninguno	8.	40	5.71	250	38.46	0.0001

Tabla 21. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA y GB.

La tabla 22 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GA y GC.

Diagnósticos secundarios en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA (n=700)		GC (n=2000)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	320	45.71	1136	56.8	0.0001
Cardiopatía Isquémica	2.2.	70	10	172	8.6	0.2817
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	2.8	60	3	0.8978
Diabetes	2.3.	130	18.57	254	12.7	0.0002
Tipo 1	2.3.1.	10	1.42	60	3	0.0262
Tipo 2	2.3.2.	110	15.71	40	2	0.0001
Digestivo	2.4.	10	1.42	194	9.7	0.0001
Metabólico	2.5.	250	35.71	384	19.2	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	210	30	364	18.2	0.0001
Obesidad	2.5.3.	10	1.42	21	1.05	0.4133
Neurológico Central	2.6.1.	20	2.8	30	1.5	0.0326
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	180	25.71	242	12.1	0.0001
Cáncer	2.7.2.	30	4.28	0	0	0.0001
Psiquiátrico	2.8.					

ansiedad	2.8.1.	30	4.28	21	1.05	0.0001
depresion	2.8.2.	20	2.8	60	3	0.8978
respiratorio	2.9.	50	7.14	112	5.6	0.1399
traumatologico	2.11.	10	1.42	0	0	0.0001
otras enfermedades	2.14.	220	31.42	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	10	1.42	0	0	0.0001
ninguno	8.	40	5.71	677	33.85	0.0001

Tabla 22. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA y GC.

La tabla 23 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB y GC.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GB (n=650)		GC (n=2000)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	60	9.23	1136	56.8	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	70	10.76	172	8.6	0.0999
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	3.07	60	3	0.8955

Diabetes	2.3.	0	0	254	12.7	0.0001
Tipo 1	2.3.1.	0	0	60	3	0.0001
Tipo 2	2.3.2.	0	0	40	2	0.0001
Digestivo	2.4.	10	1.53	194	9.7	0.0001
Metabolico	2.5.	100	15.38	384	19.2	0.0305
Dislipemia	2.5.1.	100	15.38	364	18.2	0.1087
Obesidad	2.5.3.	0	0	21	1.05	0.0040
Neurologico Central	2.6.1.	30	4.61	30	1.5	0.0001
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	45	6.92	242	12.1	0.0002
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	21	1.05	0.0040
depresion	2.8.2.	0	0	60	3	0.0001
respiratorio	2.9.	30	4.61	112	5.6	0.3677
traumatologico	2.11.	20	3.07	0	0	0.0001
otras enfermedades	2.14.	90	13.84	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	250	38.46	677	33.85	0.0332

Tabla 23. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB y GC.

### 5.03. Diagnosticos Secundarios en grupo GA.

#### 5.03.1. Diagnosticos Secundarios en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

La tabla 24 muestra la distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A y subgrupos según complicaciones GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

<b>Diagnosticos secundarios en protocolo A.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>					<b>General</b>
		<b>GA1 (ninguna n=350)</b>	<b>GA2 (Dolor n=150)</b>	<b>GA3 (Sangrado n=100)</b>	<b>GA4 (Fiebre n=40)</b>	<b>GA5(retención aguda de orina n=60)</b>	
Circulatorio	2.						
HTA	2.1.	198	50	30	0	30	308
Cardiopatía Isquemica	2.2.	29	20	10	0	0	59
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	0	0	0	0	20
Diabetes	2.3.						
Tipo 1	2.3.1.	0	0	10	0	0	10
Tipo 2	2.3.2.	80	10	10	0	10	110
Digestivo	2.4.	0	10	0	0	0	10
Metabolico	2.5.	0	40	20	10	30	100
Dislipemia	2.5.1.	131	30	20	0	30	211
Obesidad	2.5.3.	10	0	0	0	0	10

Neurologico Central	2.6.1.	20	0	0	0	0	20
Prostata	2.7.						
HBP	2.7.1.	80	40	50	10	0	180
Cancer	2.7.2.	10	10	0	10	0	30
Psiquiatrico	2.8.						
ansiedad	2.8.1.	20	0	10	0	0	30
depresion	2.8.2.	10	0	10	0	0	20
respiratorio	2.9.	20	30	0	0	0	50
traumatologic o	2.11.	10	0	0	0	0	10
otras enfermedades	2.14.	110	50	20	0	30	210
ca.vesical	2.14.1.	10	0	0	0	0	10
ninguno	8.	30	10	0	10	0	50

Tabla 24. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A.

La tabla 25 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA1 y GA2 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=350)		GA2 (Dolor n=150)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	198	56.57	50	33.33	0.0001

Cardiopatía Isquemica	2.2.	29	8.28	20	13.33	0.1000
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	80	22.8	10	6.66	0.0001
Digestivo	2.4.	0	0	10	6.66	0.0001
Metabolico	2.5.	0	0	40	11.42	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	131	37.42	30	20	0.0001
Obesidad	2.5.3.	10	2.85	0	0	0.0371
Neurologico Central	2.6.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	80	22.8	40	26.66	0.3629
Cancer	2.7.2.	10	2.85	10	6.66	0.0774
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	20	5.71	0	0	0.0009
depresion	2.8.2.	10	2.85	0	0	0.0371
respiratorio	2.9.	20	5.71	30	20	0.0001
traumatologico	2.11.	10	2.85	0	0	0.0371
otras enfermedades	2.14.	110	31.42	50	33.33	0.6770
ca.vesical	2.14.1.	10	2.85	0	0	0.0371

ninguno	8.	30	8.57	10	6.66	0.5901
---------	----	----	------	----	------	--------

Tabla 25. Comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones entre GA1 y GA2.

La tabla 26 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GA1 y GA3 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnósticos secundarios en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=350)		GA3 (Sangrado n=100)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	198	56.57	30	30	0.0001
Cardiopatía Isquémica	2.2.	29	8.28	10	10	0.5903
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	10	10	0.0001
Tipo 2	2.3.2.	80	22.8	10	10	0.0001
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabólico	2.5.	0	0	20	20	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	131	37.42	20	20	0.0001
Obesidad	2.5.3.	10	2.85	0	0	0.0371

Neurologico Central	2.6.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	80	22.8	50	50	0.0192
Cancer	2.7.2.	10	2.85	0	0	0.0371
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	20	5.71	10	10	0.6840
depresion	2.8.2.	10	2.85	10	10	0.0774
respiratorio	2.9.	20	5.71	0	0	0.0009
traumatologico	2.11.	10	2.85	0	0	0.0371
otras enfermedades	2.14.	110	31.42	20	20	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	10	2.85	0	0	0.0694
ninguno	8.	30	8.57	0	0	0.0001

Tabla 26. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA1 y GA3.

La tabla 27 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA1 y GA4 de con protocolo A.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=350)		GA4 (Fiebre n=40)		
		N	%	N	%	

Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	198	56.57	0	0	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	29	8.28	0	0	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	80	22.8	0	0	0.0001
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabolico	2.5.	0	0	10	25	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	131	37.42	0	0	0.0001
Obesidad	2.5.3.	10	2.85	0	0	0.0371
Neurologico Central	2.6.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Prostata	2.7.					0.0001
HBP	2.7.1.	80	22.8	10	25	0.0001
Cancer	2.7.2.	10	2.85	10	25	0.0774
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	20	5.71	0	0	0.0009
depresion	2.8.2.	10	2.85	0	0	0.0371
respiratorio	2.9.	20	5.71	0	0	0.0009
traumatologico	2.11.	10	2.85	0	0	0.0371

otras enfermedades	2.14.	110	31.42	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	10	2.85	0	0	0.0371
ninguno	8.	30	8.57	10	25	0.5901

Tabla 27. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA1 y G4.

La tabla 28 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA1 y GA5 de pacientes con protocolo A.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=350)		GA5(retención aguda de orina n=60)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	198	56.57	30	50	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	29	8.28	0	0	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	80	22.8	10	16.66	0.0001
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000

Metabolico	2.5.	0	0	30	50	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	131	37.42	30	50	0.0001
Obesidad	2.5.3.	10	2.85	0	0	0.0371
Neurologico Central	2.6.1.	20	5.71	0	0	0.0009
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	80	22.8	0	0	0.0001
Cancer	2.7.2.	10	2.85	0	0	0.0371
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	20	5.71	0	0	0.0009
depresion	2.8.2.	10	2.85	0	0	0.0371
respiratorio	2.9.	20	5.71	0	0	0.0009
traumatologico	2.11.	10	2.85	0	0	0.0371
otras enfermedades	2.14.	110	31.42	30	50	0.0091
ca.vesical	2.14.1.	10	2.85	0	0	0.0371
ninguno	8.	30	8.57	0	0	0.0001

Tabla 28. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA1 y GA5.

La tabla 29 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA2 y GA3 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnosticos secundarios en	Codificacion	Grupos				P
-----------------------------	--------------	--------	--	--	--	---

<b>protocolo A.</b>						
		<b>GA2 (Dolor n=150)</b>		<b>GA3 (Sangrado n=100)</b>		
		N	N	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	50	33.33	30	30	0.6782
Cardiopatía Isquemica	2.2.	20	13.33	10	10	0.5519
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	10	10	0.0001
Tipo 2	2.3.2.	10	6.66	10	10	0.3516
Digestivo	2.4.	10	6.66	0	0	0.0067
Metabolico	2.5.	40	26.66	20	20	0.2900
Dislipemia	2.5.1.	30	20	20	20	1.0000
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	40	26.66	50	50	0.0003
Cancer	2.7.2.	10	6.66	0	0	0.0067
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	10	10	0.0001
depresion	2.8.2.	0	0	10	10	0.0001

respiratorio	2.9.	30	20	0	0	0.0001
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	50	33.33	20	20	0.0222
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	10	6.66	0	0	0.0067

Tabla 29. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA2 y GA3.

La tabla 30 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA2 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA2 (Dolor n=150)	GA4 (Fiebre n=40)	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	50	33.33	0	0	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	20	13.33	0	0	0.0088
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	10	6.66	0	0	0.1241

Digestivo	2.4.	10	6.66	0	0	0.1241
Metabolico	2.5.	40	26.66	10	25	1.0000
Dislipemia	2.5.1.	30	20	0	0	0.0009
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	40	26.66	10	25	1.0000
Cancer	2.7.2.	10	6.66	10	25	0.0022
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	30	20	0	0	0.0009
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	50	33.33	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	10	6.66	10	25	0.0022

Tabla 30. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA2 y GA4.

La tabla 31 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA2 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA2 (Dolor n=150)		GA5(retención aguda de orina n=60)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	50	33.33	30	50	0.0283
Cardiopatía Isquemica	2.2.	20	13.33	0	0	0.0012
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	10	6.66	10	16.66	0.0362
Digestivo	2.4.	10	6.66	0	0	0.0657
Metabolico	2.5.	40	26.66	30	50	0.0019
Dislipemia	2.5.1.	30	20	30	50	0.0001
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	0
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	0
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	40	26.66	0	0	0.0001
Cancer	2.7.2.	10	6.66	0	0	0.0657
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000

depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	30	20	0	0	0.0001
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	50	33.33	30	50	0.0283
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	10	6.66	0	0	0.0657

Tabla 31. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA2 y GA5.

La tabla 32 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA3 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA3 (Sangrado n=100)	GA4 (Fiebre n=40)			
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	30	30	0	0	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	10	10	0	0	0.0624
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					

Tipo 1	2.3.1.	10	10	0	0	0.0624
Tipo 2	2.3.2.	10	10	0	0	0.0624
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabolico	2.5.	20	20	10	25	0.5037
Dislipemia	2.5.1.	20	20	0	0	0.0009
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	50	50	10	25	0.0081
Cancer	2.7.2.	0	0	10	25	0.0001
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	10	10	0	0	0.0624
depresion	2.8.2.	10	10	0	0	0.0624
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	20	20	0	0	0.0009
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	0	0	10	25	0.0001

Tabla 32. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA3 y GA4.

La tabla 33 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GA3 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnósticos secundarios en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA3 (Sangrado n=100)		GA5(retención aguda de orina n=60)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	30	30	30	50	0.0178
Cardiopatía Isquemica	2.2.	10	10	0	0	0.0624
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	10	10	0	0	0.0624
Tipo 2	2.3.2.	10	10	10	16.66	0.2273
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabólico	2.5.	20	20	30	50	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	20	20	30	50	0.0001
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurológico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	50	50	0	0	0.0001
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000

Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	10	10	0	0	0.0624
depresion	2.8.2.	10	10	0	0	0.0624
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	20	20	30	50	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 33. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA3 y GA5.

La tabla 34 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GA4 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

Diagnosticos secundarios en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA4 (Fiebre n=40)	GA5(retención aguda de orina n=60)			
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	0	0	30	50	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	0	0	0	0	1.0000
Alteraciones del	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000

ritmo cardíaco						
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	10	16.66	0.0054
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabolico	2.5.	10	25	30	50	0.0137
Dislipemia	2.5.1.	0	0	30	50	0.0001
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	10	25	0	0	0.0001
Cancer	2.7.2.	10	25	0	0	0.0001
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	0	0	30	50	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	10	25	0	0	0.0001

Tabla 34. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA4 y GA5

#### 5.04. Diagnosticos Secundarios en grupo GB.

##### 5.04.1. Diagnosticos Secundarios en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

La tabla 35 muestra la distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B y subgrupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5 según complicaciones

<b>Diagnosticos secundarios en protocolo B.</b>	<b>Codificación</b>	<b>Grupos</b>					<b>General</b>
		<b>GB1 (ninguna n=360)</b>	<b>GB2 (Dolor n=70)</b>	<b>GB3 (Sangrado n=70)</b>	<b>GB4 (Fiebre n=70)</b>	<b>GB5 (retención aguda de orina n=80)</b>	
Circulatorio	2.						
HTA	2.1.	40	10	0	0	10	60
Cardiopatía Isquemica	2.2.	40	0	0	10	20	70
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	0	0	0	10	20
Diabetes	2.3.						
Tipo 1	2.3.1.	1	0	0	0	0	1
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	0	0
Digestivo	2.4.	10	0	0	0	0	10
Metabolico	2.5.	70	10	0	0	20	100
Dislipemia	2.5.1.	70	10	0	20	20	120
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	0	0

Neurologico Central	2.6.1.	20	10	0	0	0	30
Prostata	2.7.						
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	0	0
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	0	0
Psiquiatrico	2.8.						
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	0	0
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	0	0
respiratorio	2.9.	20	0	0	0	0	20
traumatologic o	2.11.	20	0	0	0	0	20
otras enfermedades	2.14.	40	20	20	0	0	80
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	0	0
ninguno	8.	150	20	50	50	50	320

Tabla 35. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B.

La tabla 36 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB1 y GB2 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)		GB2 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	40	11.11	10	14.28	0.4155

Cardiopatía Isquemica	2.2.	40	11.11	0	0	0.0011
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	2.77	0	0	0.3765
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	1	0.27	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	10	2.77	0	0	0.3765
Metabolico	2.5.	70	19.44	10	14.28	0.4006
Dislipemia	2.5.1.	70	19.44	10	14.28	0.4006
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	20	5.55	10	14.28	0.0166
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	20	5.55	0	0	0.0553
traumatologico	2.11.	20	5.55	0	0	0.0553
otras enfermedades	2.14.	40	11.11	20	28.57	0.0004
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000

ninguno	8.	150	41.66	20	28.57	0.0596
---------	----	-----	-------	----	-------	--------

Tabla 36. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB2.

La tabla 37 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB1 y GB3 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)		GB3 (Sangrado n=70)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	40	11.11	0	0	0.0011
Cardiopatía Isquemica	2.2.	40	11.11	0	0	0.0011
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	1	0.27	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	10	2.77	0	0	0.3780
Metabolico	2.5.	70	19.44	0	0	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	70	19.44	0	0	0.0001
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000

Neurologico Central	2.6.1.	20	5.55	0	0	0.0559
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	20	5.55	0	0	0.0559
traumatologico	2.11.	20	5.55	0	0	0.0559
otras enfermedades	2.14.	40	11.11	20	28.57	0.0005
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	150	41.66	50	71.42	0.0001

Tabla 37. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB3.

La tabla 38 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB1 y GB4 de con protocolo B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		<b>GB1 (ninguna n=360)</b>		<b>GB4 (Fiebre n=70)</b>		
		N	%			

Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	40	11.11	0	0	0.0011
Cardiopatía Isquemica	2.2.	40	11.11	10	14.28	0.4208
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	1	0.27	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	10	2.77	0	0	0.3780
Metabolico	2.5.	70	19.44	0	0	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	70	19.44	20	28.57	0.1073
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	20	5.55	0	0	0.0559
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	20	5.55	0	0	0.0559
traumatologico	2.11.	20	5.55	0	0	0.0559
otras	2.14.	40	11.11	0	0	0.0011

enfermedades						
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	150	41.66	50	71.42	0.0001

Tabla 38. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB4.

La tabla 39 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB1 y GB5 de pacientes con protocolo B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)	GB5(retención aguda de orina n=80)			
		N	%			
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	40	11.11	10	12.5	0.6992
Cardiopatía Isquemica	2.2.	40	11.11	20	25	0.0005
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	10	2.77	10	12.5	0.0003
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	1	0.27	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	10	2.77	0	0	0.2201
Metabolico	2.5.	70	19.44	20	25	0.2842

Dislipemia	2.5.1.	70	19.44	20	25	0.2842
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	20	5.55	0	0	0.0328
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	20	5.55	0	0	0.0328
traumatologico	2.11.	20	5.55	0	0	0.0328
otras enfermedades	2.14.	40	11.11	0	0	0.0004
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	150	41.66	50	62.5	0.0008

Tabla 39. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB5.

La tabla 40 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB2 y GB3 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		<b>GB2</b>	<b>GB3</b>			

		(Dolor n=70)		(Sangrado n=70)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	10	14.28	0	0	0.0014
Cardiopatía Isquemica	2.2.	0	0	0	0	1.0000
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabólico	2.5.	10	14.28	0	0	0.0014
Dislipemia	2.5.1.	10	14.28	0	0	0.0014
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurológico Central	2.6.1.	10	14.28	0	0	0.0014
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresión	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatológico	2.11.	0	0	0	0	1.0000

otras enfermedades	2.14.	20	28.57	20	28.57	1.0000
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	20	28.57	50	71.42	0.0001

Tabla 40. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB2 y GB3.

La tabla 41 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB2 y GB4 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB2 (Dolor n=70)	GB4 (Fiebre n=70)			
		N	%			
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	10	14.28	0	0	0.0014
Cardiopatía Isquemica	2.2.	0	0	10	14.28	0.0014
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000

Metabolico	2.5.	10	14.28	0	0	0.0014
Dislipemia	2.5.1.	10	14.28	20	28.57	0.0626
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	10	14.28	0	0	0.0014
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	20	28.57	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	20	28.57	50	71.42	0.0001

Tabla 41. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB2 y GB4.

La tabla 42 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB2 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnosticos secundarios en	Codificacion	Grupos				P
-----------------------------	--------------	--------	--	--	--	---

<b>protocolo B.</b>						
		<b>GB2 (Dolor n=70)</b>		<b>GB5(retención aguda de orina n=80)</b>		
		N	%			
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	10	14.28	10	12.5	0.8124
Cardiopatía Isquemica	2.2.	0	0	20	25	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	10	12.5	0.0017
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabolico	2.5.	10	14.28	20	25	0.1514
Dislipemia	2.5.1.	10	14.28	20	25	0.1514
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	10	14.28	0	0	0.0003
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000

respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	20	28.57	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	20	28.57	50	62.5	0.0001

Tabla 42. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB2 y GB5.

La tabla 43 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB3 y GB4 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB3 (Sangrado n=70)	GB4 (Fiebre n=70)			
		N	%			
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	0	0	0	0	1.0000
Cardiopatía Isquemica	2.2.	0	0	10	14.28	0.0014
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000

Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabolico	2.5.	0	0	0	0	1.0000
Dislipemia	2.5.1.	0	0	20	28.57	0.0001
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	20	28.57	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	50	71.42	50	71.42	1.0000

Tabla 43. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB3 y GB4.

La tabla 44 muestra la comparación entre diagnósticos secundarios y condiciones en los grupos GB3 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnósticos secundarios en protocolo B.	Codificación	Grupos				P
		GB3 (Sangrado n=70)	GB5(retención aguda de orina n=80)			
		N	%			
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	0	0	10	12.5	0.0017
Cardiopatía Isquémica	2.2.	0	0	20	25	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	10	12.5	0.0017
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabólico	2.5.	0	0	20	25	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	0	0	20	25	0.0001
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurológico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cáncer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000

Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	20	28.57	0	0	0.0001
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	50	71.42	50	62.5	0.2985

Tabla 44. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB3 y GB5.

La tabla 45 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GB4 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

Diagnosticos secundarios en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		<b>GB4 (Fiebre n=70)</b>		<b>GB5(retención aguda de orina n=80)</b>		
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	0	0	10	12.5	0.0017
Cardiopatía Isquemica	2.2.	10	14.28	20	25	0.1514
Alteraciones del	2.2.1.	0	0	10	12.5	0.0017

ritmo cardíaco						
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	0	0	0	0	1.0000
Metabolico	2.5.	0	0	20	25	0.0001
Dislipemia	2.5.1.	20	28.57	20	25	0.7120
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	0	0	0	0	1.0000
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	0	0	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	0	0	0	0	1.0000
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	0	0	0	0	1.0000
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	50	71.42	50	62.5	0.2985

Tabla 45. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB4 y GB5.

## 5.05. Diagnosticos Secundarios en grupo GC

### 5.05.1. Diagnosticos Secundarios en grupos GC1,GC2,GC3,GC4

La tabla 46 muestra la distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo C y subgrupos GC1,GC2,GC3,GC4 según complicaciones

<b>Diagnosticos secundarios en protocolo C.</b>	<b>Codificacion</b>	<b>Grupos</b>				
		<b>GC1 (ninguna n=1329)</b>	<b>GC2 (Dolor n=302)</b>	<b>GC3 (Sangrado n=349)</b>	<b>GC4 (Fiebre n=20)</b>	<b>General</b>
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	523	90	141	0	754
Cardiopatía Isquemica	2.2.	131	0	41	0	172
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	60	0	0	0	60
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	50	10	0	0	60
Tipo 2	2.3.2.	20	10	10	0	40
Digestivo	2.4.	121	10	195	10	336
Metabolico	2.5.	253	51	80	0	384
Dislipemia	2.5.1.	233	51	80	0	364
Obesidad	2.5.3.	21	0	0	0	21
Neurologico	2.6.1.	10	20	0	0	30

Central						
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	160	30	52	0	242
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	0
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	10	0	11	0	21
depresion	2.8.2.	30	10	20	0	60
respiratorio	2.9.	71	21	20	0	112
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	0
otras enfermedades	2.14.	0	0	0	0	0
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	0
ninguno	8.	504	80	83	10	677

Tabla 46. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo C.

La tabla 47 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GC1 y GC2 de pacientes con PROTOCOLO C.

Diagnosticos secundarios en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC1 (ninguna n=1329)		GC2 (Dolor n=302)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	523	39.35	90	29.80	0.0001

Cardiopatía Isquemica	2.2.	131	9.8	0	0	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	60	4.51	0	0	0.0001
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	50	3.76	10	3.31	0.8656
Tipo 2	2.3.2.	20	1.50	10	3.31	0.0532
Digestivo	2.4.	121	9.10	10	3.31	0.0004
Metabolico	2.5.	253	19.03	51	16.88	0.4138
Dislipemia	2.5.1.	233	17.53	51	16.88	0.8665
Obesidad	2.5.3.	21	1.58	0	0	0.0215
Neurologico Central	2.6.1.	10	0.75	20	6.62	0.0001
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	160	12.03	30	9.93	0.3223
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	10	0.75	0	0	0.2238
depresion	2.8.2.	30	2.25	10	3.31	0.3016
respiratorio	2.9.	71	5.34	21	6.95	0.2703
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	0	0	0	0	1.0000
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000

ninguno	8.	504	37.92	80	26.49	0.0002
---------	----	-----	-------	----	-------	--------

Tabla 47. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC1 y GC2.

La tabla 48 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GC1 y GC3 de pacientes con PROTOCOLO C.

Diagnosticos secundarios en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC1 (ninguna n=1329)	GC3 (Sangrado n=349)			
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	523	39.35	141	40.40	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	131	9.8	41	11.74	0.3212
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	60	4.51	0	0	0.0001
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	50	3.76	0	0	0.0001
Tipo 2	2.3.2.	20	1.50	10	2.86	0.1090
Digestivo	2.4.	121	9.10	195	55.87	0.0001
Metabolico	2.5.	253	19.03	80	22.92	0.1133
Dislipemia	2.5.1.	233	17.53	80	22.92	0.0250
Obesidad	2.5.3.	21	1.58	0	0	0.0124

Neurologico Central	2.6.1.	10	0.75	0	0	0.1343
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	160	12.03	52	14.89	0.1741
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	10	0.75	11	3.15	0.0013
depresion	2.8.2.	30	2.25	20	5.73	0.0021
respiratorio	2.9.	71	5.34	20	5.73	0.7906
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	0	0	0	0	1.0000
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	504	37.92	83	23.78	0.0001

Tabla 48. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC1 y GC3.

La tabla 49 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GC1 y GC4 de con protocolo C.

Diagnosticos secundarios en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		<b>GC1</b> (ninguna n=)		<b>GC4 (Fiebre n=)</b>		
		N	%			

Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	523	39.35	0	0	0.0213
Cardiopatía Isquemica	2.2.	131	9.8	0	0	0.2489
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	60	4.51	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	50	3.76	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	20	1.50	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	121	9.10	10	50	0.0001
Metabolico	2.5.	253	19.03	0	0	0.0213
Dislipemia	2.5.1.	233	17.53	0	0	0.0351
Obesidad	2.5.3.	21	1.58	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	10	0.75	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	160	12.03	0	0	0.1565
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	10	0.75	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	30	2.25	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	71	5.34	0	0	0.6205
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras	2.14.	0	0	0	0	1.0000

enfermedades						
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	504	37.92	10	50	0.3535

Tabla 49. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC1 y GC4.

La tabla 50 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GC2 y GC3 de pacientes con PROTOCOLO C.

Diagnosticos secundarios en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC2 (Dolor n=302)		GC3 (Sangrado n=349)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	90	29.80	141	40.40	0.0052
Cardiopatía Isquemica	2.2.	0	0	41	11.74	0.0001
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	10	3.31	0	0	0.0004
Tipo 2	2.3.2.	10	3.31	10	2.86	0.8216
Digestivo	2.4.	10	3.31	195	55.87	0.0001
Metabolico	2.5.	51	16.88	80	22.92	0.0626

Dislipemia	2.5.1.	51	16.88	80	22.92	0.0626
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	20	6.62	0	0	0.0001
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	30	9.93	52	14.89	0.0591
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	11	3.15	0.0012
depresion	2.8.2.	10	3.31	20	5.73	0.1890
respiratorio	2.9.	21	6.95	20	5.73	0.5233
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	0	0	0	0	1.0000
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	80	26.49	83	23.78	0.4682

Tabla 50. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC2 y GC3.

La tabla 51 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GC2 y GC4 de pacientes con PROTOCOLO C.

Diagnosticos secundarios en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
--	--------------	--------	--	--	--	---

		GC2 (Dolor n=302)		GC4 (Fiebre n=20)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	90	29.80	0	0	0.0015
Cardiopatía Isquemica	2.2.	0	0	0	0	1.0000
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	10	3.31	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	10	3.31	0	0	1.0000
Digestivo	2.4.	10	3.31	10	50	0.0001
Metabólico	2.5.	51	16.88	0	0	0.0529
Dislipemia	2.5.1.	51	16.88	0	0	0.0529
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurológico Central	2.6.1.	20	6.62	0	0	0.6237
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	30	9.93	0	0	0.2357
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiátrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	0	0	0	0	1.0000
depresión	2.8.2.	10	3.31	0	0	1.0000
respiratorio	2.9.	21	6.95	0	0	0.6297

traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	0	0	0	0	1.0000
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	80	26.49	10	50	0.0365

Tabla 51. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC2 y GC4.

La tabla 52 muestra la comparación entre diagnosticos secundarios y condiciones en los grupos GC3 y GC4 de con protocolo C.

Diagnosticos secundarios en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC3 (Sangrado n=349)		GC4 (Fiebre n=20)		
		N	%	N	%	
Circulatorio	2.					
HTA	2.1.	141	40.40	0	0	0.0001
Cardiopatía Isquemica	2.2.	41	11.74	0	0	0.1466
Alteraciones del ritmo cardíaco	2.2.1.	0	0	0	0	1.0000
Diabetes	2.3.					
Tipo 1	2.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Tipo 2	2.3.2.	10	2.86	0	0	1.0000

Digestivo	2.4.	195	55.87	10	50	0.6486
Metabolico	2.5.	80	22.92	0	0	0.0103
Dislipemia	2.5.1.	80	22.92	0	0	0.0103
Obesidad	2.5.3.	0	0	0	0	1.0000
Neurologico Central	2.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostata	2.7.					
HBP	2.7.1.	52	14.89	0	0	0.0911
Cancer	2.7.2.	0	0	0	0	1.0000
Psiquiatrico	2.8.					
ansiedad	2.8.1.	11	3.15	0	0	1.0000
depresion	2.8.2.	20	5.73	0	0	0.6143
respiratorio	2.9.	20	5.73	0	0	0.6143
traumatologico	2.11.	0	0	0	0	1.0000
otras enfermedades	2.14.	0	0	0	0	1.0000
ca.vesical	2.14.1.	0	0	0	0	1.0000
ninguno	8.	83	23.78	10	50	0.0149

Tabla 52. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC3 y GC4.

## 6. Antecedentes Quirúrgicos

### 6.02. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GA, GB, GC

La tabla 53 muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo A,B,C

antecedentes quirúrgicos en protocolos.	Codificación	Grupos			
		GA (n=700)	GB (n=659)	GC (n=2000)	General
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.				
Abdominal	3.1	130	190	422	742
Pelviano	3.3	380	120	412	912
Adenomectomia prostática	3.3.1.	30	10	0	40
Prostatectomia radical	3.3.2.	130	0	0	130
Fistula perianal	3.4.	10	40	21	71
Otras quirurgicas	3.8.	250	70	392	712
Cirugia respiratoria	3.11.	0	90	64	158
Biopsia prostática	3.12.	0	250	1058	1308
Ninguno	8.	400	110	625	1135

Tabla 53. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo A,B,C.

La tabla 54 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA y GB.

antecedentes quirúrgicos	Codificación	Grupos				P
		GA n=700		GB n=650		
		N	%	N	%	
<b>ANTECEDENTES QUIRURGICOS</b>	<b>3.</b>					
Abdominal	3.1	130	18.57	190	29.23	0.0221
Pelviano	3.3	380	54.28	120	18.46	0.0001
Adenomectomia prostática	3.3.1.	30	4.28	10	1.42	0.0034
Prostatectomia radical	3.3.2.	130	18.57	0	0	0.0001
Fistula perianal	3.4.	10	1.42	40	6.15	0.0001
Otras quirurgicas	3.8.	250	35.71	70	10.76	0.0001
Cirurgia respiratoria	3.11.	0	0	90	13.84	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	0	0	250	38.46	0.0001
Ninguno	8.	400	57.14	110	16.92	0.0001

Tabla 54. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA y GB.

La tabla 55 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA y GC.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA		GC		
		N	%	N	%	
<b>ANTECEDENTES QUIRURGICOS</b>	<b>3.</b>					
Abdominal	3.1	130	18.57	422	21.1	0.0926

Pelviano	3.3	380	54.28	412	20.6	0.0001
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	30	4.28	0	0	0.0001
Prostatectomia radical	3.3.2.	130	18.57	0	0	0.0001
Fistula perianal	3.4.	10	1.42	21	1.05	0.4133
Otras quirurgicas	3.8.	250	35.71	392	19.6	0.0001
Cirurgia respiratoria	3.11.	0	0	64	3.2	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	0	0	1058	52.9	0.0001
Ninguno	8.	400	57.14	625	31.25	0.0001

Tabla 55. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA y GC.

La tabla 56 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GB y GC.

antecedentes quirúrgicos	Codificacion	Grupos				P
		GB n=650		GC n=2000		
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	190	29.23	422	21.1	0.0014
Pelviano	3.3	120	18.46	412	20.6	0.0532
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	10	1.42	0	0	0.0001
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	40	6.15	21	1.05	0.0001
Otras quirurgicas	3.8.	70	10.76	392	19.6	0.0001

Cirugia respiratoria	3.11.	90	13.84	64	3.2	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	250	38.46	1058	52.9	0.0001
Ninguno	8.	110	16.92	625	31.25	0.0001

Tabla 56. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB y GC.

### 6.03. Antecedentes Quirúrgicos en grupo GA

#### 6.03.1. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

La tabla 57 muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo A y subgrupos según complicaciones GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificacion	Grupos					
		<b>GA1</b> (ninguna n=360)	<b>GA2</b> (Dolor n=150)	<b>GA3</b> (Sangrado n=100)	<b>GA4</b> (Fiebre n=40)	<b>GA5</b> (retención aguda de orina n=50)	<b>General</b>
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.						
Abdominal	3.1	80	10	30	10	0	130
Pelviano	3.3	220	50	70	30	10	380
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	30	0	0	0	0	30
Prostatectomia radical	3.3.2.	70	10	20	30	0	130
Fistula perianal	3.4.	0	10	0	0	0	10
Otras quirurgicas	3.8.	130	60	50	10	0	250

Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	0	0
Ninguno	8.	200	118	60	10	30	418

Tabla 57. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo A.

La tabla 58 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA1 y GA2 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)		GA2 (Dolor n=150)		
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	80	22.22	10	6.66	0.0001
Pelviano	3.3	220	61.11	50	33.33	0.0001
Adenomectomia prostática	3.3.1.	30	8.33	0	0	0.0001
Prostatectomia radical	3.3.2.	70	19.44	10	6.66	0.0002
Fistula perianal	3.4.	0	0	10	6.66	0.0001
Otras quirurgicas	3.8.	130	36.11	60	40	0.4225
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	200	55.55	118	78.66	0.0001

Tabla 58. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA2.

La tabla 59 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA1 y GA3 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)		GA3 (Sangrado n=100)		
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	80	22.22	30	30	0.1130
Pelviano	3.3	220	61.11	70	70	0.1277
Adenomectomia prostática	3.3.1.	30	8.33	0	0	0.0009
Prostatectomia radical	3.3.2.	70	19.44	20	20	0.8874
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	130	36.11	50	50	0.0148
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	200	55.55	60	60	0.4941

Tabla 59. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA3.

La tabla 60 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA1 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)		GA4 (Fiebre n=40)		
		N	%	N	%	

ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	80	22.22	10	25	0.6915
Pelviano	3.3	220	61.11	30	75	0.1202
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	30	8.33	0	0	0.0583
Prostatectomia radical	3.3.2.	70	19.44	30	75	0.0001
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	130	36.11	10	25	0.2207
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	200	55.55	10	25	0.0003

Tabla 60. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA4.

La tabla 61 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA1 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)	GA5(retención aguda de orina n=50)			
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	80	22.22	0	0	0.0001
Pelviano	3.3	220	61.11	10	20	0.0001
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	30	8.33	0	0	0.0369
Prostatectomia radical	3.3.2.	70	19.44	0	0	0.0001

Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	130	36.11	0	0	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	200	55.55	30	60	0.6487

Tabla 61. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA5.

La tabla 62 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA2 y GA3 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA2 (Dolor n=150)		GA3 (Sangrado n=100)		
		N	%	N	%	
<b>ANTECEDENTES QUIRURGICOS</b>	<b>3.</b>					
Abdominal	3.1	10	6.66	30	30	0.0001
Pelviano	3.3	50	33.33	70	70	0.0001
Adenomectomia prostática	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	10	6.66	20	20	0.0024
Fistula perianal	3.4.	10	6.66	0	0	0.0067
Otras quirurgicas	3.8.	60	40	50	50	0.1215
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	118	78.66	60	60	0.0017

Tabla 62. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA2 y GA3.

La tabla 63 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA2 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA2 (Dolor n=150)		GA4 (Fiebre n=40)		
		N	%	N	%	
<b>ANTECEDENTES QUIRURGICOS</b>	<b>3.</b>					
Abdominal	3.1	10	6.66	10	25	0.0022
Pelviano	3.3	50	33.33	30	75	0.0001
Adenomectomia prostática	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	10	6.66	30	75	0.0001
Fistula perianal	3.4.	10	6.66	0	0	0.1241
Otras quirurgicas	3.8.	60	40	10	25	0.0976
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	118	78.66	10	25	0.0001

Tabla 63. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA2 y GA4.

La tabla 64 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA2 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA2 (Dolor n=150)		GA5(retención aguda de orina n=50)		

		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	10	6.66	0	0	0.0692
Pelviano	3.3	50	33.33	10	20	0.0784
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	10	6.66	0	0	0.0692
Fistula perianal	3.4.	10	6.66	0	0	0.0692
Otras quirurgicas	3.8.	60	40	0	0	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	118	78.66	30	60	0.0147

Tabla 64. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA2 y GA5

La tabla 65 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA3 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA3 (Sangrado n=100)		GA4 (Fiebre n=40)		
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	30	30	10	25	0.6797
Pelviano	3.3	70	70	30	75	0.6797
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000

Prostatectomia radical	3.3.2.	20	20	30	75	0.0001
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	50	50	10	25	0.0081
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	60	60	10	25	0.0003

Tabla 65. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA3 y GA4.

La tabla 66 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA3 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA3 (Sangrado n=100)		GA5(retención aguda de orina n=50)		
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	30	30	0	0	0.0001
Pelviano	3.3	70	70	10	20	0.0001
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	20	20	0	0	0.0002
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	50	50	0	0	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000

Ninguno	8.	60	60	30	60	1.0000
---------	----	----	----	----	----	--------

Tabla 66. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA3 y GA5.

La tabla 67 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GA4 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

antecedentes quirúrgicos en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA4 (Fiebre n=40)	GA5(retención aguda de orina n=50)			
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	10	25	0	0	0.0012
Pelviano	3.3	30	75	10	20	0.0001
Adenomectomia prostática	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	30	75	0	0	0.0001
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	10	25	0	0	0.0012
Biopsia prostática	3.12.	0	0	0	0	1.0000
Ninguno	8.	10	25	30	60	0.0013

Tabla 67. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA4 y GA5.

#### 6.04. Antecedentes Quirúrgicos en grupo GB

##### 6.04.1. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

La tabla 68 muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo B y subgrupos GB1,GB2,GB3,GB4,GB5 según complicaciones.

antecedentes quirúrgicos en protocolo B.	Codificación	Grupos					
		<b>GB1 (ninguna n=360)</b>	<b>GB2 (Dolor n=70)</b>	<b>GB3 (Sangrado n=70)</b>	<b>GB4 (Fiebre n=70)</b>	<b>GB5(retención aguda de orina n=80)</b>	<b>General</b>
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.						
Abdominal	3.1	110	10	40	20	10	190
Pelviano	3.3	60	0	20	20	20	120
Adenomectomía prostática	3.3.1.	10	0	0	0	0	10
Prostatectomía radical	3.3.2.	0	0	0	0	0	0
Fístula perianal	3.4.	0	0	30	0	10	40
Otras quirúrgicas	3.8.	50	0	0	10	10	70
Biopsia prostática	3.12.	50	10	0	20	10	90
Ninguno	8.	130	60	30	20	10	250

Tabla 68. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo B.

La tabla 69 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GB1 y GB2 de pacientes con PROTOCOLO B.

antecedentes quirúrgicos en protocolo B.	Codificación	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)		GB2 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	110	30.55	10	14.28	0.0054
Pelviano	3.3	60	16.66	0	0	0.0001
Adenomectomia prostática	3.3.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	50	13.88	0	0	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	50	13.88	10	14.28	1.0000
Ninguno	8.	130	36.11	60	85.71	0.0001

Tabla 69. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB2.

La tabla 70 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GB1 y GB3 de pacientes con PROTOCOLO B.

antecedentes quirúrgicos en protocolo B.	Codificación	Grupos				P	

		GB1 (ninguna n=360)		GB3 (Sangrado n=70)		
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	110	30.55	40	57.14	0.0001
Pelviano	3.3	60	16.66	20	28.57	0.0280
Adenomectomia prostática	3.3.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	0	0	30	42.85	0.0001
Otras quirurgicas	3.8.	50	13.88	0	0	0.0001
Biopsia prostática	3.12.	50	13.88	0	0	0.0001
Ninguno	8.	130	36.11	30	42.85	0.2838

Tabla 70. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB3.

La tabla 71 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GB1 y GB4 de pacientes con PROTOCOLO B.

antecedentes quirúrgicos en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)	GB4 (Fiebre n=70)			
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	110	30.55	20	28.57	0.7781

Pelviano	3.3	60	16.66	20	28.57	0.0280
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	50	13.88	10	14.28	1.0000
Biopsia prostática	3.12.	50	13.88	20	28.57	0.0042
Ninguno	8.	130	36.11	20	28.57	0.2731

Tabla 71. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB4.

La tabla 72 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GB1 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

antecedentes quirúrgicos en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)	GB5(retención aguda de orina n=80)			
		N	%	N	%	
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	110	30.55	10	12.5	0.0008
Pelviano	3.3	60	16.66	20	25	0.1077
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	10	2.77	0	0	0.2201
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	0	0	10	12.5	0.0001
Otras quirurgicas	3.8.	50	13.88	10	12.5	0.8579
Biopsia prostática	3.12.	50	13.88	10	12.5	0.8579

Ninguno	8.	130	36.11	10	12.5	0.0001
---------	----	-----	-------	----	------	--------

Tabla 72. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB5.

#### 6.05. Antecedentes Quirúrgicos en grupo GC

##### 6.05.1. Antecedentes Quirúrgicos en grupos GC1,GC2,GC3,GC4

La tabla 73 muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo C y subgrupos GC1,GC2,GC3,GC4 según complicaciones.

antecedentes quirúrgicos en protocolo C.	Codificacion	Grupos				
		GC1 (ninguna n=1329)	GC2 (Dolor n=302)	GC3 (Sangrado n=302)	GC4 (Fiebre n=20)	General
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.					
Abdominal	3.1	281	61	80	0	422
Pelviano	3.3	292	90	30	0	412
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	0	0	0	0	0
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	0
Fistula perianal	3.4.	10	11	0	0	21
Otras quirurgicas	3.8.	262	50	80	0	392
Cirurgia respiratoria	3.11.	32	10	22	0	64
Biopsia prostática	3.12.	682	181	175	20	1058
Ninguno	8.	433	80	112	0	625

Tabla 73. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo C. La tabla 74 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GC1 y GC2 de pacientes con PROTOCOLO C.

antecedentes quirúrgicos en protocolo C.	Codificación	Grupos				P
		GC1 (ninguna n=1329)	GC2 (Dolor n=302)			
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.	N	%	N	%	
Abdominal	3.1	281	21.14	61	20.19	0.7545
Pelviano	3.3	292	21.97	90	29.80	0.0053
Adenomectomia prostática	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	10	0.75	11	3.64	0.0004
Otras quirurgicas	3.8.	262	19.71	50	16.55	0.2246
Cirugia respiratoria	3.11.	32	2.40	10	3.31	0.8555
Biopsia prostática	3.12.	682	51.31	181	59.93	0.0073
Ninguno	8.	433	32.58	80	26.49	0.0397

Tabla 74. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC1 y GC2.

La tabla 75 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GC1 y GC3 de pacientes con PROTOCOLO C.

antecedentes quirúrgicos en protocolo C.	Codificación	Grupos				P
		<b>GC1 (ninguna n=1329)</b>		<b>GC3 (Sangrado n=349)</b>		
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.	N	%	N	%	
Abdominal	3.1	281	21.14	80	22.92	0.0461
Pelviano	3.3	292	21.97	30	12.04	0.00011
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	10	0.75	0	0	0.1343
Otras quirurgicas	3.8.	262	19.71	80	32.12	0.2042
Cirurgia respiratoria	3.11.	32	2.40	22	6.30	0.0009
Biopsia prostática	3.12.	682	51.31	175	70.28	0.7183
Ninguno	8.	433	32.58	112	32.09	0.8979

Tabla 75. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC1 y GC3.

La tabla 76 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GC1 y GC4 de pacientes con PROTOCOLO C.

antecedentes quirúrgicos en protocolo C.	Codificación	Grupos				P
		<b>GC1 (ninguna n=1329)</b>		<b>GC4 (Fiebre=20)</b>		
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.	N	%	N	%	
Abdominal	3.1	281	21.14	0	0	0.0123
Pelviano	3.3	292	21.97	0	0	0.0118
Adenomectomia prostatica	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	10	0.75	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	262	19.71	0	0	0.0206
Cirurgia respiratoria	3.11.	32	2.40	0	0	1.0000
Biopsia prostática	3.12.	682	51.31	20	100	0.0001
Ninguno	8.	433	32.58	0	0	0.0005

Tabla 76. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC1 y GC4

La tabla 77 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GC2 y GC3 de pacientes con PROTOCOLO C.

antecedentes quirúrgicos en protocolo C.	Codificación	Grupos				P
		GC2 (Dolor n=302)		GC3 (Sangrado n=349)		
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.	N	%	N	%	
Abdominal	3.1	61	20.19	80	22.92	0.4455
Pelviano	3.3	90	29.80	30	12.04	0.0001
Adenomectomia prostática	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	11	3.64	0	0	0.0002
Otras quirurgicas	3.8.	50	16.55	80	32.12	0.0492
Cirugia respiratoria	3.11.	10	3.31	22	6.30	0.1011
Biopsia prostática	3.12.	181	59.93	175	70.28	0.0144
Ninguno	8.	80	26.49	112	32.09	0.1218

Tabla 77. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC2 y GC3.

La tabla 78 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GC2 y GC4 de pacientes con PROTOCOLO C.

antecedentes quirúrgicos en protocolo C.	Codificación	Grupos				P
		GC2 (Dolor n=302)		GC4 (Fiebre=20)		
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.	N	%	N	%	
Abdominal	3.1	61	20.19	0	0	0.0183
Pelviano	3.3	90	29.80	0	0	0.0015
Adenomectomia prostática	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	11	3.64	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	50	16.55	0	0	0.0527
Cirugia respiratoria	3.11.	10	3.31	0	0	1.0000
Biopsia prostática	3.12.	181	59.93	20	100	0.0001
Ninguno	8.	80	26.49	0	0	0.0055

Tabla 78. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC2 y GC4.

La tabla 79 muestra la comparación entre antecedentes quirúrgicos en los grupos GC3 y GC4 de pacientes con PROTOCOLO C.

antecedentes quirúrgicos en protocolo C.	Codificación	Grupos				P
		GC3 (Sangrado n=349)		GC4 (Fiebre=20)		
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	3.	N	%	N	%	
Abdominal	3.1	80	22.92	0	0	0.0103
Pelviano	3.3	30	12.04	0	0	0.3904
Adenomectomia prostática	3.3.1.	0	0	0	0	1.0000
Prostatectomia radical	3.3.2.	0	0	0	0	1.0000
Fistula perianal	3.4.	0	0	0	0	1.0000
Otras quirurgicas	3.8.	80	32.12	0	0	0.0103
Cirugia respiratoria	3.11.	22	6.30	0	0	0.6207
Biopsia prostática	3.12.	175	70.28	20	100	0.0001
Ninguno	8.	112	32.09	0	0	0.0008

Tabla 79. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC3 y GC4.

## 7.Tratamiento concomitante

### 7.01. Tratamiento concomitante en muestra general

### 7.02. Tratamiento concomitante en grupos GA, GB, GC

La tabla 80 muestra la distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A, B, C.

tratamiento concomitante	Codificacion	Grupos			
		<b>GA N=700</b>	<b>GB N=650</b>	<b>GC N=2000</b>	<b>General</b>
TRATAMIENTOS	4.				
DIABETES	4.1.				
Metformina	4.1.1.	0	10	81	91
Otro antidiabeticos	4.1.2.	100	0	10	110
Insulina	4.1.3.	10	0	30	40
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	90	70	316	476
HTA	4.5.				
ARA 2	4.5.1.	70	30	262	362
Diuretico	4.5.2.	10	0	80	90
IECA	4.5.3.	190	100	241	531
PROSTATA	4.6.				
AlfaB	4.6.1.	150	110	687	727
Finas/Dutasteride	4.6.3.	70	0	241	311
PROTECTOR GASTRICO	4.7.				

Omeprazol	4.7.2.	50	30	313	393
PSIQUIATRIA	4.8.				
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	30	111	161
Otros	4.17.	190	70	220	480
TOXICOS	5.				
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0

Tabla 80. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A,B,C.

La tabla 81 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA y GB.

tratamiento concomitante	Codificacion	Grupos				P
		GA n=700		GB n=650		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	10	1.53	0.0006
Otro antidiabeticos	4.1.2.	100	14.28	0	0	0.0001
Insulina	4.1.3.	10	1.42	0	0	0.0020
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	90	12.85	70	10.76	0.2395
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	70	10	30	4.61	0.0002
Diuretico	4.5.2.	10	1.42	0	0	0.0020
IECA	4.5.3.	190	27.14	100	15.38	0.0001

PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	150	21.42	110	16.92	0.0383
Finas/Dutasteride	4.6.3.	70	10	0	0	0.0001
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	50	7.14	30	4.61	0.0507
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	2.85	30	4.61	0.1119
Otros	4.17.	190	27.14	70	10.76	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 81. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA y GB.

La tabla 82 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA y GC.

tratamiento concomitante	Codificacion	Grupos				P
		GA n=700		GC n=2000		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	81	4.05	0.0001
Otro antidiabeticos	4.1.2.	100	14.28	10	0.5	0.0001
Insulina	4.1.3.	10	1.42	30	1.5	1.0000

Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	90	12.85	316	15.8	0.0653
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	70	10	262	13.1	0.0323
Diuretico	4.5.2.	10	1.42	80	4	0.0006
IECA	4.5.3.	190	27.14	241	12.05	0.0001
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	150	21.42	687	34.35	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	70	10	241	12.05	0.1491
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	50	7.14	313	15.65	0.0001
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	2.85	111	5.55	0.0040
Otros	4.17.	190	27.14	220	11	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 82. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA y GC.

La tabla 83 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB y GC.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GB n=650		GC n=2000		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	10	1.53	81	4.05	0.0017
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	10	0.5	0.1320
Insulina	4.1.3.	0	0	30	1.5	0.0004
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	70	10.76	316	15.8	0.0014
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	30	4.61	262	13.1	0.0001
Diuretico	4.5.2.	0	0	80	4	0.0001
IECA	4.5.3.	100	15.38	241	12.05	0.0309
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	110	16.92	687	34.35	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	241	12.05	0.0001
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	30	4.61	313	15.65	0.0001
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	30	4.61	111	5.55	0.4209
Otros	4.17.	70	10.76	220	11	0.9424

TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 83. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB Y GC.

### 7.03. Tratamiento concomitante en grupo GA

#### 7.03.1. Tratamiento concomitante en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

La tabla 84 muestra la distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A y subgrupos según complicaciones GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificación	Grupos					
		<b>GA1 (ninguna n=360)</b>	<b>GA2 (Dolor n=150)</b>	<b>GA3 (Sangrado n=100)</b>	<b>GA4 (Fiebre n=40)</b>	<b>GA5(retención aguda de orina n=50)</b>	<b>General</b>
TRATAMIENTOS	4.						
DIABETES	4.1.						
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	0	0
Otro antidiabeticos	4.1.2.	50	10	20	0	20	100
Insulina	4.1.3.	0	0	10	0	0	10
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	50	0	30	0	10	90
HTA	4.5.						
ARA 2	4.5.1.	60	0	10	0	0	70

Diuretico	4.5.2.	10	0	0	0	0	10
IECA	4.5.3.	130	30	20	0	0	180
PROSTATA	4.6.						
AlfaB	4.6.1.	60	40	40	10		150
Finas/Dutasteride	4.6.3.	30	10	20	10	0	70
PROTECTOR GASTRICO	4.7.						
Omeprazol	4.7.2.	40	10	0	0	0	50
PSIQUIATRIA	4.8.						
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	0	0	0	0	20
Otros	4.17.	120	40	10	20	0	190
TOXICOS	5.						
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	0	0
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	0	0

Tabla 84. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A.

La tabla 85 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA1 y GA2 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)		GA2 (Dolor n=150)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					

DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	50	13.88	10	6.66	0.0231
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiante	4.4.	50	13.88	0	0	0.0001
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	60	16.66	0	0	0.0001
Diuretico	4.5.2.	10	2.77	0	0	0.0384
IECA	4.5.3.	130	36.11	30	20	0.0003
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	40	26.66	0.0140
Finas/Dutasteride	4.6.3.	30	8.33	10	6.66	0.5914
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	40	11.11	10	6.66	0.1427
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	5.55	0	0	0.0016
Otros	4.17.	120	33.33	40	26.66	0.1443
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 85. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA2.

La tabla 86 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA1 y GA3 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)		GA3 (Dolor n=100)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	50	13.88	20	20	0.1560
Insulina	4.1.3.	0	0	10	10	0.0001
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	50	13.88	30	30	0.0005
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	60	16.66	10	10	0.1161
Diuretico	4.5.2.	10	2.77	0	0	0.1277
IECA	4.5.3.	130	36.11	20	20	0.0037
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	40	40	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	30	8.33	20	20	0.0018
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					

Omeprazol	4.7.2.	40	11.11	0	0	0.0001
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	5.55	0	0	0.0107
Otros	4.17.	120	33.33	10	10	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 86. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA3.

La tabla 87 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA1 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)		GA4 (Dolor n=40)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	50	13.88	0	0	0.0051
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000

Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	50	13.88	0	0	0.0051
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	60	16.66	0	0	0.0017
Diuretico	4.5.2.	10	2.77	0	0	0.6077
IECA	4.5.3.	130	36.11	0	0	0.0001
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	10	25	0.1913
Finas/Dutasteride	4.6.3.	30	8.33	10	25	
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	40	11.11	0	0	0.0226
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	5.55	0	0	0.2429
Otros	4.17.	120	33.33	20	50	0.0532
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 87. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA4.

La tabla 88 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA1 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificación	Grupos				P
		GA1 (ninguna n=360)		GA5(retención aguda de orina n=50)		
		N	%			
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	50	13.88	20	40	0.0001
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	50	13.88	10	20	0.2840
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	60	16.66	0	0	0.0004
Diuretico	4.5.2.	10	2.77	0	0	0.6180
IECA	4.5.3.	130	36.11	0	0	0.0001
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	10	0	0.5497
Finas/Dutasteride	4.6.3.	30	8.33	0	0	0.0369
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	40	11.11	0	0	0.0086
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	20	5.55	10	20	0.0014

Otros	4.17.	120	33.33	0	0	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 88. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA5.

La tabla 89 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA2 y GA3 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA2 (Dolor n=150)		GA3 (Dolor n=100)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	10	6.66	20	20	0.0024
Insulina	4.1.3.	0	0	10	10	0.0001
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	0	0	30	30	0.0001
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	0	0	10	10	0.0001

Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	30	20	20	20	1.0000
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	40	26.66	40	40	0.0375
Finas/Dutasteride	4.6.3.	10	6.66	20	20	0.0024
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	10	6.66	0	0	0.0067
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	0	0	1.0000
Otros	4.17.	40	26.66	10	10	0.0012
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 89. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA2 y GA3.

La tabla 90 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA2 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		<b>GA2</b> (Dolor n=150)	<b>GA4</b> (Dolor n=40)			

		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	10	6.66	0	0	0.1241
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiante	4.4.	0	0	0	0	1.0000
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	30	20	0	0	0.0009
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	40	26.66	10	25	1.0000
Finas/Dutasteride	4.6.3.	10	6.66	10	25	0.0022
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	10	6.66	0	0	0.1241
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	0	0	1.0000
Otros	4.17.	40	26.66	20	50	0.0070
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 90. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA2 y GA4.

La tabla 91 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA2 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA2 (Dolor n=150)		GA5(retención aguda de orina n=50)		
		N	%			
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	10	6.66	20	40	0.0001
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	0	0	10	20	0.0001
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	30	20	0	0	0.0001
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	40	26.66	10	0	0.4510

Finas/Dutasteride	4.6.3.	10	6.66	0	0	0.0692
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	10	6.66	0	0	0.0692
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	10	20	0.0001
Otros	4.17.	40	26.66	0	0	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 91. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA2 y GA5.

La tabla 92 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA3 y GA4 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA3 (Dolor n=100)		GA4 (Dolor n=40)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000

Otro antidiabeticos	4.1.2.	20	20	0	0	0.0009
Insulina	4.1.3.	10	10	0	0	0.0624
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	30	30	0	0	0.0001
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	10	10	0	0	0.0624
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	20	20	0	0	0.0009
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	40	40	10	25	0.1190
Finas/Dutasteride	4.6.3.	20	20	10	25	0.5037
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	0	0	1.0000
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	0	0	1.0000
Otros	4.17.	10	10	20	50	0.5037
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 92. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA3 y GA4.

La tabla 93 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA3 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA3 (Dolor n=100)		GA5(retención aguda de orina n=50)		
		N	%			
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	20	20	20	40	0.0113
Insulina	4.1.3.	10	10	0	0	0.0311
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	30	30	10	20	0.2412
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	10	10	0	0	0.0311
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	20	20	0	0	0.0002
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	40	40	10	0	0.0169
Finas/Dutasteride	4.6.3.	20	20	0	0	0.0002
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	0	0	1.0000
PSIQUIATRIA	4.8.					

Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	10	20	0.0001
Otros	4.17.	10	10	0	0	0.0311
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 93. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA3 y GA5.

La tabla 94 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GA4 y GA5 de pacientes con PROTOCOLO A.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GA4 (Dolor n=40)		GA5(retención aguda de orina n=50)		
		N	%			
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	20	40	0.0001
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	0	0	10	20	0.0019
HTA	4.5.					

ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	0	0	0	0	1.0000
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	10	25	10	0	0.6165
Finas/Dutasteride	4.6.3.	10	25	0	0	0.0001
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	0	0	1.0000
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	10	20	0.0019
Otros	4.17.	20	50	0	0	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 94. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA4 y GA5.

#### 7.04. Tratamiento concomitante en grupo GB

##### 7.04.1. Tratamiento concomitante en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

La tabla 95 muestra la distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo B y subgrupos GB1,GB2,GB3,GB4,GB5 según complicaciones.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificación	Grupos					
		<b>GB1 (ninguna n=360)</b>	<b>GB2 (Dolor n=70)</b>	<b>GB3 (Sangrado n=70)</b>	<b>GB4 (Fiebre n=70)</b>	<b>GB5(retención aguda de orina n=80)</b>	<b>General</b>
TRATAMIENTOS	4.						
DIABETES	4.1.						
Metformina	4.1.1.	10	0	0	0	0	10
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	0	0
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	0	0
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	20	0	10	10	30	70
HTA	4.5.	110	30	20	10	0	170
ARA 2	4.5.1.	30	0	0	0	0	30
Diuretico	4.5.2.	20	0	0	0	0	20
IECA	4.5.3.	60	20	10	10	0	100
PROSTATA	4.6.						
AlfaB	4.6.1.	60	0	0	20	30	110
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0	0	0	0
PROTECTOR GASTRICO	4.7.						
Omeprazol	4.7.2.	20	0	10	0	0	30
PSIQUIATRIA	4.8.						
Benzodiazepina	4.8.1.	10	0	10	0	10	30

s							
Otros	4.17.	30	10	10	10	10	70
TOXICOS	5.						
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	0	0
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	0	0

Tabla 95. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo B.

La tabla 96 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB1 y GB2 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificación	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)		GB2 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	20	5.55	0	0	0.0559
HTA	4.5.	110	30.55	30	42.85	0.0512
ARA 2	4.5.1.	30	8.33	0	0	0.0080
Diuretico	4.5.2.	20	5.55	0	0	0.0559

IECA	4.5.3.	60	16.66	20	28.57	0.0280
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	0	0	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0	0	1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	20	5.55	0	0	0.0559
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Otros	4.17.	30	8.33	10	14.28	0.1194
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 96. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB2.

La tabla 97 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB1 y GB3 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)		GB3 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000

Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	20	5.55	10	14.28	0.0174
HTA	4.5.	110	30.55	20	28.57	0.6540
ARA 2	4.5.1.	30	8.33	0	0	0.0080
Diuretico	4.5.2.	20	5.55	0	0	0.0559
IECA	4.5.3.	60	16.66	10	14.28	0.7250
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	0	0	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0	0	1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	20	5.55	10	14.28	0.0174
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	10	2.77	10	14.28	0.0003
Otros	4.17.	30	8.33	10	14.28	0.1194
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 97. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB3.

La tabla 98 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB1 y GB4 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)		GB4 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	20	5.55	10	14.28	0.0174
HTA	4.5.	110	30.55	10	14.28	0.0054
ARA 2	4.5.1.	30	8.33	0	0	0.0080
Diuretico	4.5.2.	20	5.55	0	0	0.0559
IECA	4.5.3.	60	16.66	10	14.28	0.7250
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	20	28.57	0.0041
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0		1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	20	5.55	0	0	0.0559
PSIQUIATRIA	4.8.					

Benzodiazepinas	4.8.1.	10	2.77	0	0	0.3780
Otros	4.17.	30	8.33	10	14.28	0.1194
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	0
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	0

Tabla 98. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB4.

La tabla 99 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB1 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB1 (ninguna n=360)	GB5 (Retencion aguda de orina n=80)			
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	10	2.77	0	0	0.2201
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	20	5.55	30	37.5	0.0001
HTA	4.5.	110	30.55	0	0	0.0001

ARA 2	4.5.1.	30	8.33	0	0	0.0027
Diuretico	4.5.2.	20	5.55	0	0	0.0328
IECA	4.5.3.	60	16.66	0	0	0.0001
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	60	16.66	30	37.5	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0	0	1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	20	5.55	0	0	0.0328
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	10	2.77	10	12.5	0.0009
Otros	4.17.	30	8.33	10	12.5	0.2804
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 99. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB5.

La tabla 100 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB2 y GB3 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB2 (Dolor n=70)		GB3 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	0	0	10	14.28	0.0014
HTA	4.5.	30	42.85	20	28.57	0.1120
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	20	28.57	10	14.28	0.0626
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	0	0	0	0	1.0000
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0	0	1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	10	14.28	0.0014
PSIQUIATRIA	4.8.					

Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	10	14.28	0.0014
Otros	4.17.	10	14.28	10	14.28	1.0000
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 100. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB2 y GB3.

La tabla 101 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB2 y GB4 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB2 (Dolor n=70)		GB4 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	0	0	10	14.28	0.0014
HTA	4.5.	30	42.85	10	14.28	0.0003
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	20	28.57	10	14.28	0.0626
PROSTATA	4.6.					

AlfaB	4.6.1.	0	0	20	28.57	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0		1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	0	0	1.0000
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	0	0	1.0000
Otros	4.17.	10	14.28	10	14.28	1.0000
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 101. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB2 y GB4.

La tabla 102 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB2 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB2 (Dolor n=70)		GB5 (Retencion aguda de orina n=80)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000

Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	0	0	30	37.5	0.0001
HTA	4.5.	30	42.85	0	0	0.0001
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	20	28.57	0	0	0.0001
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	0	0	30	37.5	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0	0	1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	0	0	1.0000
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	10	12.5	0.0017
Otros	4.17.	10	14.28	10	12.5	0.8124
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 102. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB2 y GB5.

La tabla 103 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB3 y GB4 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB3 (Dolor n=70)		GB4 (Dolor n=70)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	10	14.28	10	14.28	1.0000
HTA	4.5.	20	28.57	10	14.28	0.0626
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	10	14.28	10	14.28	1.0000
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	0	0	20	28.57	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0		1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	10	14.28	0	0	0.0014

PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	10	14.28	0	0	0.0014
Otros	4.17.	10	14.28	10	14.28	1.0000
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 103. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB3 y GB4.

La tabla 104 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB3 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB3 (Dolor n=70)		GB5 (Retencion aguda de orina n=80)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000

Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	10	14.28	30	37.5	0.0016
HTA	4.5.	20	28.57	0	0	0.0001
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	10	14.28	0	0	0.0003
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	0	0	30	37.5	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0	0	0	0	1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	10	14.28	0	0	0.0003
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	10	14.28	10	12.5	0.8124
Otros	4.17.	10	14.28	10	12.5	0.8124
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 104. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB3 y GB5.

La tabla 105 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GB4 y GB5 de pacientes con PROTOCOLO B.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificacion	Grupos				P
		GB4 (Dolor n=70)		GB5 (Retencion aguda de orina n=80)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	10	14.28	30	37.5	0.0016
HTA	4.5.	10	14.28	0	0	0.0003
ARA 2	4.5.1.	0	0	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	0	0	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	10	14.28	0	0	0.0003
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	20	28.57	30	37.5	0.2985
Finas/Dutasteride	4.6.3.	0		0	0	1.0000
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	0	0	1.0000
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	10	12.5	0.0017
Otros	4.17.	10	14.28	10	12.5	0.8124

TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 105. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB4 y GB5.

## 7.05. Tratamiento concomitante en grupo GC

### 7.05.1. Tratamiento concomitante en grupos GC1,GC2,GC3,GC4

La tabla 106 muestra la distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo C y subgrupos GC1, GC2,GC3,GC4 según complicaciones

tratamiento concomitante en protocolo C.	Codificacion	Grupos				
		<b>GC1 (ninguna n=1329)</b>	<b>GC2 (Dolor n=302)</b>	<b>GC3 (Sangrado n=349)</b>	<b>GC4 (Fiebre n=20)</b>	<b>General</b>
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	61	0	20	0	81
Otro antidiabeticos	4.1.2.	10	0	0	0	10
Insulina	4.1.3.	20	0	10	0	30
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	184	52	80	0	316
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	222	10	30	0	262
Diuretico	4.5.2.	50	10	20	0	80
IECA	4.5.3.	161	30	50	0	241

PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	403	120	154	10	687
Finas/Dutasteride	4.6.3.	181	20	40	0	241
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	202	0	101	10	313
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	70	0	41	0	111
Otros	4.17.	110	90	20	0	220
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	0
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	0

Tabla 106. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo C.

La tabla 107 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GC1 y GC2 de pacientes con PROTOCOLO C.

tratamiento concomitante en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC1 (ninguna n=1329)	GC2 (Dolor n=302)			
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	61	4.58	0	0	0.0001
Otro antidiabeticos	4.1.2.	10	0.75	0	0	0.2238

Insulina	4.1.3.	20	1.50	0	0	0.0364
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	184	13.84	52	17.21	0.1468
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	222	16.70	10	3.31	0.0001
Diuretico	4.5.2.	50	3.76	10	3.31	0.8656
IECA	4.5.3.	161	12.11	30	9.93	0.3220
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	403	30.32	120	39.73	0.0021
Finas/Dutasteride	4.6.3.	181	13.61	20	6.62	0.0006
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	202	15.19	0	0	0.0001
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	70	5.26	0	0	0.0001
Otros	4.17.	110	8.27	90	29.80	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 107. Comparación de tratamiento concomitante entre GC1 y GC2.

La tabla 108 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GC1 y GC3 de pacientes con PROTOCOLO C.

tratamiento concomitante en protocolo B.	Codificación	Grupos				P
		GC1 (ninguna n=1329)		GC3 (Dolor n=349)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	61	4.58	20	5.73	0.3994
Otro antidiabeticos	4.1.2.	10	0.75	0	0	0.1343
Insulina	4.1.3.	20	1.50	10	2.86	0.1090
Colesterol- Hipolipemiante	4.4.	184	13.84	80	22.92	0.0001
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	222	16.70	30	8.59	0.0001
Diuretico	4.5.2.	50	3.76	20	5.73	0.1308
IECA	4.5.3.	161	12.11	50	14.32	0.2766
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	403	30.32	154	44.12	0.0001
Finas/Dutasteride	4.6.3.	181	13.61	40	11.46	0.2389
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	202	15.19	101	28.93	0.0001
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	70	5.26	41	11.74	0.0001

Otros	4.17.	110	8.27	20	5.73	0.1428
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 108. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC1 y GC3.

La tabla 109 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GC1 y GC4 de pacientes con PROTOCOLO C.

tratamiento concomitante en protocolo A.	Codificacion	Grupos				P
		GC1 (ninguna n=1329)		GC4 (Dolor n=20)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	61	4.58	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	10	0.75	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	20	1.50	0	0	1.0000
Colesterol-Hipolipemiente	4.4.	184	13.84	0	0	0.0962
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	222	16.70	0	0	0.0605
Diuretico	4.5.2.	50	3.76	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	161	12.11	0	0	0.1569
PROSTATA	4.6.					

AlfaB	4.6.1.	403	30.32	10	50	0.0837
Finas/Dutasteride	4.6.3.	181	13.61	0	0	0.0960
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	202	15.19	10	50	0.0003
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	70	5.26	0	0	0.6202
Otros	4.17.	110	8.27	0	0	0.3995
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 109. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC1 y GC4.

La tabla 110 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GC2 y GC3 de pacientes con PROTOCOLO C.

tratamiento concomitante en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC2 (Dolor n=302)		GC3 (Dolor n=349)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	20	5.73	0.0001

Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	10	2.86	0.0023
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	52	17.21	80	22.92	0.0787
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	10	3.31	30	8.59	0.0052
Diuretico	4.5.2.	10	3.31	20	5.73	0.1890
IECA	4.5.3.	30	9.93	50	14.32	0.0948
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	120	39.73	154	44.12	0.2661
Finas/Dutasteride	4.6.3.	20	6.62	40	11.46	0.0410
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	101	28.93	0.0001
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	41	11.74	0.0001
Otros	4.17.	90	29.80	20	5.73	0.0001
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 110. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC2 y GC3.

La tabla 111 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GC2 y GC4 de pacientes con PROTOCOLO C.

tratamiento concomitante en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC2 (Dolor n=302)		GC4 (Dolor n=20)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	0	0	0	0	1.0000
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	0	0	0	0	1.0000
Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	52	17.21	0	0	0.0536
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	10	3.31	0	0	1.0000
Diuretico	4.5.2.	10	3.31	0	0	1.0000
IECA	4.5.3.	30	9.93	0	0	0.2357
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	120	39.73	10	50	0.4810
Finas/Dutasteride	4.6.3.	20	6.62	0	0	0.6237
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	0	0	10	50	0.0001

PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	0	0	0	0	1.0000
Otros	4.17.	90	29.80	0	0	0.0015
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 111. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC2 y GC4.

La tabla 112 muestra la comparación entre tratamiento concomitante en los grupos GC3 y GC4 de pacientes con PROTOCOLO C.

tratamiento concomitante en protocolo C.	Codificacion	Grupos				P
		GC3 (Dolor n=349)		GC4 (Dolor n=20)		
		N	%	N	%	
TRATAMIENTOS	4.					
DIABETES	4.1.					
Metformina	4.1.1.	20	5.73	0	0	0.6143
Otro antidiabeticos	4.1.2.	0	0	0	0	1.0000
Insulina	4.1.3.	10	2.86	0	0	1.0000

Colesterol- Hipolipemiente	4.4.	80	22.92	0	0	0.0103
HTA	4.5.					
ARA 2	4.5.1.	30	8.59	0	0	0.3904
Diuretico	4.5.2.	20	5.73	0	0	0.6143
IECA	4.5.3.	50	14.32	0	0	0.0895
PROSTATA	4.6.					
AlfaB	4.6.1.	154	44.12	10	50	0.6486
Finas/Dutasteride	4.6.3.	40	11.46	0	0	0.1472
PROTECTOR GASTRICO	4.7.					
Omeprazol	4.7.2.	101	28.93	10	50	0.0755
PSIQUIATRIA	4.8.					
Benzodiazepinas	4.8.1.	41	11.74	0	0	0.0513
Otros	4.17.	20	5.73	0	0	0.6143
TOXICOS	5.					
Fumador activo	5.2.3.	0	0	0	0	1.0000
Exfumador	5.2.4.	0	0	0	0	1.0000

Tabla 112. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC3 y GC4.

## 8.Resultados de Anatomía Patológica

### 8.01. Resultados de AP en muestra general

### 18.02. Resultados de AP en grupos GA, GB, GC

La tabla 113 muestra la distribución de **RESULTADOS AP** en el grupo de pacientes con protocolo A, B, C.

RESULTADOS AP	Codificación	Grupos			
		GA N=700	GB N=650	GC N=2000	General
Negativo	1.	300	380	1100	1830
PIN	2.	50	170	586	856
Gleason	3.	350	100	314	664

Tabla 113. distribución de **RESULTADOS AP** en el grupo de pacientes con protocolo A,B,C.

La tabla 114 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA y GB.

RESULTADOS AP	Codificación	Grupos				P
		GA N=700		GB N=650		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	300	42.85	380	58.46	0.0001
PIN	2.	50	7.14	170	26.15	0.0001
Gleason	3.	350	50	100	15.38	0.0001

Tabla 114. Comparación de **RESULTADOS AP** entre GA y GB.

La tabla 115 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA y GC.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA N=700		GC N=2000		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	300	42.85	1100	55	0.0001
PIN	2.	50	7.14	586	29.3	0.0001
Gleason	3.	350	50	314	15.7	0.0001

Tabla 115. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA y GC.

La tabla 116 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB y GC.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GB N=650		GC N=2000		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	380	58.46	1100	55	0.1335
PIN	2.	170	26.15	586	29.3	0.1336
Gleason	3.	100	15.38	314	15.7	0.9010

Tabla 116. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB y GC.

### 8.03. Resultados de AP en grupo GA

#### 8.03.1. Resultados de AP en grupos GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

La tabla 117 muestra la distribución de **RESULTADOS AP** en el grupo de pacientes con protocolo A.

RESULTADOS AP	Codificación	Grupos					
		GA1- NINGUNA N=360	GA2- DOLOR, N=150	GA3- SANGRADO N=100	GA4- FIEBRE N=40	GA5- RAO, N=50	General
Negativo	1.	131	100	30	10	30	301
PIN	2.	30	11	10	0	0	51
Gleason	3.	199	39	60	30	20	348

Tabla 117. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A.

La tabla 118 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA1 y GA2.

RESULTADOS AP	Codificación	Grupos				P
		GA1- NINGUNA N=360		GA2-DOLOR, N=150		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	131	36.38	100	66.66	0.0001
PIN	2.	30	8.33	11	7.33	0.8584
Gleason	3.	199	55.27	39	26	0.0001

Tabla 118. Comparación de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA2.

La tabla 119 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA1 y GA3.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA1- NINGUNA N=360		GA3- SANGRADO N=100		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	131	36.38	30	30	0.2861
PIN	2.	30	8.33	10	10	0.5542
Gleason	3.	199	55.27	60	60	0.4265

Tabla 119. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA3.

La tabla 120 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA1 y GA4.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA1- NINGUNA N=360		GA4-FIEBRE N=40		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	131	36.38	10	25	0.0001
PIN	2.	30	8.33	0	0	0.0009
Gleason	3.	199	55.27	30	75	0.0001

Tabla 120. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA4.

La tabla 121 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA1 y GA5.

RESULTADOS AP	Codificación	Grupos				P
		GA1- NINGUNA N=360		GA5-RAO, N=50		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	131	36.38	30	60	0.0018
PIN	2.	30	8.33	0	0	0.0369
Gleason	3.	199	55.27	20	40	0.0493

Tabla 121. Comparación de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA5.

#### 8.04. Resultados de AP en grupo GB

##### 8.04.1. Resultados de AP en grupos GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

La tabla 122 muestra la distribución de **RESULTADOS AP** en el grupo de pacientes con protocolo B.

RESULTADOS AP	Codificación	Grupos					
		GB1- NINGUNA N=360	GB2- DOLOR , N=70	GB3- SANGRADO N=70	GB4- FIEBRE N=70	GB5- RAO, N=80	General
Negativo	1.	245	50	5	30	50	380
PIN	2.	85	5	50	20	10	170
Gleason	3.	30	15	15	20	20	100

Tabla 122. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo B.

La tabla 123 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB1 y GB2.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GB1- NINGUNA N=360		GB2-DOLOR, N=70		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	245	68.05	50	71.42	0.6732
PIN	2.	85	23.61	5	7.14	0.0012
Gleason	3.	30	8.33	15	21.42	0.0024

Tabla 123. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB2.

La tabla 124 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB1 y GB3.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
1		GB1- NINGUNA N=360		GB3- SANGRADO N=70		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	245	68.05	5	7.14	0.0001
PIN	2.	85	23.61	50	71.42	0.0001
Gleason	3.	30	8.33	15	21.42	0.0024

Tabla 124. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB3.

La tabla 125 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB1 y GB4.

RESULTADOS AP 1	Codificacion	Grupos				P
		GB1- NINGUNA N=360		GB4-FIEBRE N=70		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	245	68.05	30	42.85	0.0001
PIN	2.	85	23.61	20	28.57	0.3661
Gleason	3.	30	8.33	20	28.57	0.0001

Tabla 125. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB4.

La tabla 126 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB1 y GB5.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GB1- NINGUNA N=360		GB5-RAO, N=80		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	245	68.05	50	62.5	0.3587
PIN	2.	85	23.61	10	12.5	0.0346
Gleason	3.	30	8.33	20	25	0.0001

Tabla 126. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB5.

## 8.05. Resultados de AP en grupo GC

### 8.05.1. Resultados de AP en grupos GC1,GC2,GC3,GC4

La tabla 127 muestra la distribución de **RESULTADOS AP** en el grupo de pacientes con protocolo C.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				
		GC1- NINGUNA N=1329	GC2- DOLOR, N=302	GC3- SANGRADO N=349	GC4- FIEBRE N=20	<b>General</b>
Negativo1	1.	723	141	226	10	1100
PIN	2.	383	121	82	0	586
Gleason	3.	223	40	41	10	314

Tabla 127. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo C.

La tabla 128 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GC1 y GC2.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GC1- NINGUNA N=1329		GC2-DOLOR, N=302		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	723	54.40	141	46.68	0.0180
PIN	2.	383	28.81	121	40.06	0.0002
Gleason	3.	223	16.77	40	13.24	0.1410

Tabla 128. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GC1 y GC2.

La tabla 129 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GC1 y GC3.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GC1- NINGUNA N=1329		GC3- SANGRADO N=349		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	723	54.40	226	64.75	0.0005
PIN	2.	383	28.81	82	23.49	0.0513
Gleason	3.	223	16.77	41	11.74	0.0208

Tabla 129. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GC1 y GC3.

La tabla 130 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GC1 y GC4.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GC1- NINGUNA N=1329		GC4-FIEBRE N=20		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	723	54.40	10	50	0.8219
PIN	2.	383	28.81	0	0	0.0018
Gleason	3.	223	16.77	10	50	0.0007

Tabla 130. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GC1 y GC4.

Las tablas siguientes muestran la comparación entre **RESULTADOS AP** en los subgrupos de GA, GB y GC

La tabla 131 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA1 y GB1.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
1		GA1- NINGUNA N=360		GB1-NINGUNA N=360		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	131	36.38	245	68.05	0.0001
PIN	2.	30	8.33	85	23.61	0.0001
Gleason	3.	199	55.27	30	8.33	0.0001

Tabla 131. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GB1.

La tabla 132 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA1 y GC1.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA1- NINGUNA N=360		GC1-NINGUNA N=1329		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	131	36.38	723	54.40	0.0001
PIN	2.	30	8.33	383	28.81	0.0001
Gleason	3.	199	55.27	223	16.77	0.0001

Tabla 132. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GC1.

La tabla 133 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB1 y GC1.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
---------------	--------------	--------	--	--	--	---

		GB1- NINGUNA N=360		GC1-NINGUNA N=360		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	245	68.05	723	54.40	0.0001
PIN	2.	85	23.61	383	28.81	0.0542
Gleason	3.	30	8.33	223	16.77	0.0001

Tabla 133. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GC1.

La tabla 134 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA2 y GB2.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA2-DOLOR, N=150		GB2-DOLOR, N=70		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	100	66.66	50	71.42	0.7565
PIN	2.	11	7.33	5	7.14	0.0007
Gleason	3.	39	26	15	21.42	0.5051

Tabla 134. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA2 y GB2.

La tabla 135 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA2 y GC2.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA2-DOLOR, N=150		GC2-DOLOR, N=302		
		N	%	N	%	
1Negativo	1.	100	66.66	141	46.68	0.0001
PIN	2.	11	7.33	121	40.06	0.0001

Gleason	3.	39	26	40	13.24	0.0015
---------	----	----	----	----	-------	--------

Tabla 135. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA2 y GC2.

La tabla 136 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB2 y GC2.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GB2-DOLOR, N=70		GC2-DOLOR, N=302		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	50	71.42	141	46.68	0.0002
PIN	2.	5	7.14	121	40.06	0.0001
Gleason	3.	15	21.42	40	13.24	0.0931

Tabla 136. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB2 y GC2.

La tabla 137 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA3 y GB3.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA3- SANGRADO N=100		GB3- SANGRADO N=70		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	30	30	5	7.14	0.0002
PIN	2.	10	10	50	71.42	0.0001
Gleason	3.	60	60	15	21.42	0.0001

Tabla 137. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA3 y GB3.

La tabla 138 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA3 y GC3.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA3- SANGRADO N=100		GB3- SANGRADO N=70		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	30	30	5	7.14	0.0001
PIN	2.	10	10	50	71.42	0.0029
Gleason	3.	60	60	15	21.42	0.0001

Tabla 138. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA3 y GC3.

La tabla 139 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB3 y GC3.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GB3- SANGRADO N=70		GC3- SANGRADO N=349		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	5	7.14	226	64.75	0.0001
PIN	2.	50	71.42	82	23.49	0.0001
Gleason	3.	15	21.42	41	11.74	0.0001

Tabla 139. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB3 y GC3.

La tabla 140 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA4 y GB4.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
---------------	--------------	--------	--	--	--	---

		GA4-FIEBRE N=40		GB4-FIEBRE N=70		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	10	25	30	42.85	0.0675
PIN	2.	0	0	20	28.57	0.0001
Gleason	3.	30	75	20	28.57	0.0001

Tabla 140. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA4 y GB4.

La tabla 141 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA4 y GC4.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos	GA4-FIEBRE N=40		GC4-FIEBRE N=20		P
			N	%	N	%	
Negativo	1.	10	25	10	50	0.0809	
PIN	2.	0	0	0	0	1.0000	
Gleason	3.	30	75	10	50	0.0809	

Tabla 141. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA4 y GC4.

La tabla 142 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GB4 y GC4.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos	GB4-FIEBRE N=70		GC4-FIEBRE N=20		P
			N	%	N	%	
Negativo	1.	30	42.85	10	50	0.1057	
PIN	2.	20	28.57	0	0	0.0049	
Gleason	3.	20	28.57	10	50	0.1057	

Tabla 142. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB4 y GC4.

La tabla 143 muestra la comparación entre **RESULTADOS AP** en los grupos GA5 y GB5.

RESULTADOS AP	Codificacion	Grupos				P
		GA5-RAO, N=50		GB5-RAO, N=80		
		N	%	N	%	
Negativo	1.	30	60	50	62.5	0.8536
PIN	2.	0	0	10	12.5	0.0070
Gleason	3.	20	40	20	25	0.0814

Tabla 143. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA5 y GB5.











## **V.DISCUSIÓN**



La fuga urinaria a través de la anastomosis vesicouretral (Kawamoto, Allaf et al. 2012, Froehner, Novotny et al. 2013, Riikonen, Kaipia et al. 2013) puede observarse como complicación tanto a corto como a largo plazo. Constituye la complicación más frecuente de este tipo de cirugía alcanzando tasas de hasta un 13% según las series consultadas (Hora, Stránský et al. 2013, Terzoni, Montanari et al. 2013). Fácilmente sospechable ante la presencia de débitos anormalmente elevados de orina tras la cirugía la confirmación se realiza con una simple bioquímica del mismo. La extravasación de orina puede comprometer las asas intestinales provocando la aparición de un íleo adinámico y la reabsorción in situ de creatinina puede provocar el aumento de la misma en la analítica de sangre.

La identificación de esta condición durante la cirugía se puede realizar fácilmente con la comprobación de la estanqueidad de la misma irrigando la vejiga con suero salino y observando la fuga de la misma por la anastomosis procediendo en caso de necesitarlo al refuerzo mediante puntos del lugar de la fuga. Si se identifica en el postoperatorio la actitud a seguir deberá mantener la sonda vesical y el drenaje aspirativo hasta la resolución de la misma (Hora, Stránský et al. 2013).

La estenosis de la anastomosis uretrovesical es una complicación tardía de la prostatectomía radical laparoscópica con una incidencia situada entre el 0.5% y 2% (Emiliozzi, Martini et al. 2008, Shimizu, Takahashi et al. 2012). Algunos autores proponen el mayor riesgo de producirse dicha estenosis con el empleo de la sutura continua para la realización de la anastomosis (Altinova, Serefoglu et al. 2009). No obstante esta hipótesis no ha sido confirmada correctamente en la actualidad (Gaya-Sopena, Palou-Redorta et al. 2008, Altinova, Serefoglu et al. 2009).

Entre las complicaciones raras o muy raras pero descritas encontramos las lesiones del nervio ocular en relación hiperestásis en relación con la posición de Trendelenburg forzada durante la cirugía (Weber, Colyer et al. 2007, Hoshikawa, Tsutsumi et al. 2013), hernia inguinal (Nielsen and Walsh 2005, Sekita, Suzuki et al. 2009, Stranne, Johansson et al. 2010) relacionada con la disección lateral durante la cirugía, enfermedad de Peyronie (Porpiglia, Fiori et al. 2009) migración de clips y otro material luego de tener lugar la prostatectomía (Banks, Ramani et al. 2008)...

## **V.DISCUSION**

## 1.La próstata.

La próstata es un órgano masculino de conformación ovalada que se encuentra incrustada en mitad de la pelvis del varón. Su tamaño y morfología sufren una gran variabilidad de unos individuos a otros. No mide más de 2 cc en el adolescente sufriendo un crecimiento continuo a lo largo de la vida y bajo la influencia de los andrógenos.

La relevancia de la próstata es fundamental desde un punto de vista epidemiológico ya que su degeneración maligna, el cáncer de próstata, se ha convertido es una de las neoplasias sólidas más frecuentes del sexo masculino.

### 1.1.Histología funcional e histopatología prostática

#### Zonas de la próstata

- La Zona Periférica representa el 70% de la glándula y se corresponde con el parénquima prostático. Forma la parte posterior, lateral y apical de la glándula prostática, llegando por la parte anterior hasta fusionarse con el estroma fibromuscular anterior.
- La Zona Transicional se sitúa de forma simétrica a un lado y otro de la uretra y representa el 5% de la glándula. En casos de HBP esta zona puede llegar a ocupar hasta el 90% de la próstata.
- La Zona Central es única, media; es la base de la glándula prostática. Se encuentra enclavada entre la zona periférica y la cara posterior de la uretra.

Conforma el 25% del total del parénquima prostático (Dana, Michelin et al. 1995).

El cáncer de próstata se origina en el 70% de los casos en la zona periférica, entre el 15-20% en la zona transicional y entre el 5 y el 10% en la zona central.

Será multicéntrico en aproximadamente el 70% (Newman, Bree et al. 1995, Unal, Sedelaar et al. 2000).

La cápsula prostática: es un tejido fibromuscular que varía entre los 0,5-2mm. En realidad no es una verdadera cápsula epitelial, ya que es continuación y/o condensación del tejido fibromuscular de la zona glandular. Se la denomina cápsula, por que realiza la función de una como tal, ya que es una barrera que evita la extensión extraprostática de probables futuros procesos malignos (Halpern, Cochlin et al. 2002).

Este tejido fibromuscular, rodea los conductos eyaculadores y se va haciendo mucho más fina, hasta casi desaparecer en el ángulo prostat-oseminal y en el ápex prostático, siendo casualmente en estos dos puntos, los principales lugares de desarrollo extraprostático de las neoplasias de próstata (Halpern, Cochlin et al. 2002).

#### Unidades prostáticas

La glándula prostática está compuesta por dos unidades (Abate-Shen and Shen 2000):

Una unidad epitelial o glandular: En el epitelio prostático se pueden distinguir varios tipos celulares, determinados según sus características morfológicas, su función y su relevancia para la carcinogénesis (Liu, True et al. 1997).

Las *células epiteliales* secretorias y las secretorias lumbinales que corresponden al 90%. Son de aspecto cilíndrico, y son células totalmente diferenciadas. Es un tipo celular andrógeno-dependiente. Produce proteínas secretoras como el PSA y expresa el receptor de andrógenos (Liu, True et al. 1997).

Las *células basales* que son las precursoras de las células anteriores, corresponden a un 10% y son andrógeno independientes, puesto que no tienen receptores hormonales. Tienen un aspecto similar a fibroblastos y están muy poco diferenciadas. Se caracterizan porque no expresan el antígeno prostático específico (PSA) ni la fosfatasa ácida prostática.

Forman una capa continua y no producen proteínas secretorias prostáticas (Abrahamsson, Cockett et al. 1998).

Expresan factores que protegen del daño al ADN como pueden ser la proteína de defensa antioxidante Glutathion-S-transferasa (GST) y el gen anti-apoptótico Bcl-2.

El cáncer de próstata con frecuencia expresa marcadores de células basales, pero la pérdida de la capa basal es un sello paradójico de la existencia de focos neoplásicos (Abrahamsson, Cockett et al. 1998, Leenders, Gage et al. 2003).

*Células madres* que conforman el compartimiento basal. Y presentan una función de reserva en la próstata adulta (Leenders and Schalken 2001, Filella, Alcover et al. 2003).

*Células neuroendocrinas* que son parte del sistema APUD (Amine Precursor Uptake Descarboxilase). Representan menos del 1% y se distribuyen irregularmente a lo largo del epitelio. Son células bien diferenciadas, y no proliferan.

Su principal función es permitir a la próstata la producción de diferentes sustancias, como pueden ser la serotonina, TSH, calcitonina y somatostatina. Es independiente de andrógenos. Su acumulación en la capa basal es una característica del Cáncer de Próstata con pronóstico más agresivo (Marzo, Nelson et al. 1998).

Estas células están separadas por una membrana basal, que es una capa de tejido conectivo y una capa de glicosa-minoglicanos, polisacáridos y glicolípidos que forman la matriz extracelular, la cual tiene una función fundamental de conexión y comunicación (Mcneal 1968, Mcneal 1980).

La segunda unidad es la estromal que contiene los siguientes elementos:

1. El músculo liso, colágeno y los fibroblastos que conforman el estroma
2. Las terminales nerviosas
3. Los vasos sanguíneos
4. Las células del sistema inmune

## 1.2.Relaciones anatómicas de la próstata

Se relaciona íntimamente con la práctica totalidad de estructuras pélvicas del varón. Superiormente encontramos la vejiga y la unión de esta con la próstata abraza la uretra y la disposición de fibras musculares de la parte inferior de la vejiga abrazan la próstata conformando la unión cervicoprostático. Esta referencia anatómica resulta fundamental para realizar la prostatectomía radical y la reconstrucción de la misma tras la exeresis de la pieza lo es para la preservación de la funcionalidad y con ello de la continencia luego de la cirugía. A este nivel encontramos el denominado el esfínter urinario proximal o pasivo conformado por fibras musculares vesicales y en menor medida prostáticas que se embudizan en sentido distal durante la micción permitiendo la micción mientras que favorecen la continencia urinaria en reposo.

Inferiormente la próstata se continua con la uretra bulbar. En la unión entre la uretra prostática y la bulbar se encuentra el rabdoesfínter urinario conformado por fibras estriadas de control voluntario por el varón. La disposición de estas fibras que conforman el esfínter voluntario se encuentra totalmente fusionado con el resto de estructuras que conforman el suelo pélvico masculino. Guarda continuidad en sentido lateral con algunas de las fascias y fibras musculares que forman el soporte pélvico.

Los laterales de la próstata se hallan en relación íntima con los paquetes neurovasculares y fascio-aponeuróticos pélvicos. Estos guardan continuidad con los pedículos vesicales conformando en si mismo los pedículos vasculonerviosos y plexos vesicoprostáticos. En estos pedículos se encuentran las arterias, venas y nervios que nutren e inervan no solamente la próstata sino también las estructuras relacionadas como los músculos del suelo pélvico, vesículas seminales, esfínteres pasivo y activo... Guardan contigüidad en sentido distal con los plexos genitales conformando más una auténtica “red” que envuelve la próstata asentando esta en el centro mismo de dichas estructuras.

Anteriormente la próstata descansa normalmente y en mayor o menor medida sobre la cara posterior de la sínfisis púbica de la que queda separada por los ligamentos puboprostáticos, de algunos milímetros de longitud. Entre dichos ligamentos encontramos el plexo venoso dorsal de Santorini que recoge sangre venosa de manera profusa de los plexos peneanos y de las estructuras del suelo pélvico.

Posteriormente la próstata se relaciona con el paquete seminal y más concretamente con los conductos eyaculadores, conductos deferentes, ampolla seminal y vesículas seminales. En sentido posterolateral y guardando relación con la vesícula discurren los verdaderos paquetes neurovasculares responsables de dar soporte nutritivo e inervación fundamentales para el mantenimiento de erección y continencia.

En la cara posterior prostática encontramos de igual modo la fascia de Denonvilliers que separa la cara posterior prostática de la grasa prerrectal y el recto. Existe un plano virtual que separa próstata y recto (plano de Prost) y que puede ser seguido durante la cirugía para la extracción de la pieza.

### 1.3. Vascularización e inervación prostática

La próstata recibe suministro de sangre arterial de la arteria vesical inferior. De acuerdo con Flocks (1937), la arteria vesical inferior proporciona pequeñas ramas a la vesícula seminal y la base de la vejiga y de la próstata, la arteria termina en dos grandes grupos de vasos prostáticos: los grupos uretrales y capsular. Los vasos uretrales entran en la próstata en la unión vesico-prostática posterolateral y suministran el cuello vesical y la porción periuretral de la glándula. Las ramas capsulares corren a lo largo de la pared lateral de la pelvis en la fascia pélvica lateral, posterolateral de la próstata, proporcionando ramas ventrales y dorsales que comunican la parte externa de la próstata. Los vasos capsulares terminan como un pequeño grupo de vasos que irrigan el suelo de la pelvis. En el estudio histológico las arterias y las venas capsulares están rodeados por una extensa red de nervios (Walsh y Donker , 1982 ; Walsh et al , 1983 ; Lue et al , 1984 ; Lepor et al, 1985). Estos vasos capsulares proporcionan la señal macroscópica para ayudar en la identificación de las ramas microscópicas del plexo pélvico que inervan los cuerpos cavernosos.

El suministro arterial importante a los cuerpos cavernosos se deriva de la arteria pudenda interna. Sin embargo, las arterias pudendas pueden surgir de la obturatriz y vesical inferior y algunas arterias vesicales superiores. Debido a que estas ramas aberrantes viajan a lo largo de la parte inferior de la superficie de la vejiga y anterolateral de la próstata, son las que se lesionan durante la prostatectomía radical. Esto puede comprometer la irrigación arterial hacia el pene , especialmente en pacientes de edad avanzada con el flujo de sangre del pene limítrofe (Breza et al , 1989 ; Polascik y Walsh , 1995 ; Rogers et al , 2004) .

#### Vascularización prostática

La próstata recibe suministro de sangre arterial de la arteria vesical inferior. De acuerdo con Flocks (1937), la arteria vesical inferior proporciona pequeñas ramas a la vesícula seminal y la base de la vejiga y de la próstata, la arteria termina en dos grandes grupos de vasos prostáticos: los grupos uretrales y capsular. Los vasos uretrales entran en la próstata en la unión vesico-prostática posterolateral y suministran el cuello vesical y la porción periuretral de la glándula. Las ramas capsulares corren a lo largo de la pared lateral de la pelvis en la fascia pélvica lateral, posterolateral de la próstata, proporcionando ramas ventrales y dorsales que comunican la parte externa de la próstata. Los vasos capsulares terminan como un pequeño grupo de vasos que irrigan el suelo de la pelvis. En el estudio histológico las arterias y las venas capsulares están rodeados por una extensa red de nervios (Walsh y Donker , 1982 ; Walsh et al , 1983 ; Lue et al , 1984 ; Lepor et al, 1985). Estos vasos capsulares proporcionan la señal macroscópica para ayudar en la identificación de las ramas microscópicas del plexo pélvico que inervan los cuerpos cavernosos.

El suministro arterial importante a los cuerpos cavernosos se deriva de la arteria pudenda interna. Sin embargo, las arterias pudendas pueden surgir de la obturatriz y vesical inferior y algunas arterias vesicales superiores. Debido a que estas ramas aberrantes viajan a lo largo de la parte inferior de la superficie de la vejiga y anterolateral de la próstata, son las que se lesionan durante la prostatectomía radical. Esto

puede comprometer la irrigación arterial hacia el pene , especialmente en pacientes de edad avanzada con el flujo de sangre del pene limítrofe (Breza et al , 1989 ; Polascik y Walsh , 1995 ; Rogers et al , 2004) .

### Plexo nervioso pélvico

La inervación autónoma de los órganos de la pelvis y los genitales externos surge desde el plexo pélvico, que está formado por fibras eferentes viscerales parasimpáticas preganglionares que surgen desde el centro sacro (S2 a S4) y fibras simpáticas a través del nervio hipogástrico del centro toracolumbar (Walsh y Donker , 1982 ; Lue et al , 1984 ; Lepor et al , 1985 ; Schlegel y Walsh , 1987 ; Walsh, 2007). El plexo pélvico en los hombres se encuentra retroperitonealmente al lado del recto 5 a 11 cm desde el borde anal, formando una placa rectangular fenestrada que está en el plano sagital con su punto medio en el nivel de la punta de la vesícula seminal.

Las ramas de la arteria vesical inferior y la vena que da el suministro de la vejiga y de la próstata perforan el plexo pélvico. Por esta razón, la ligadura del denominado pedículo lateral en su parte media no sólo interrumpe los vasos sino también corta transversalmente la inervación de la próstata, uretra, y cuerpos cavernosos. El plexo pélvico proporciona ramas viscerales que inervan la vejiga, la uretra, vesículas seminales, la próstata, el recto, la uretra membranosa y cuerpos cavernosos. Además, los centros somáticos motores a través del plexo pélvico para abastecen de inervación al elevador del ano, coccígeo, y la musculatura uretral estriada. Los nervios que inervan la próstata viajan fuera de la cápsula de la fascia de próstata y Denonvilliers hasta que perforan la cápsula entrando en la próstata (Walsh y Donker, 1982).

Las ramas a la uretra membranosa y cuerpos cavernosos también viajan fuera de la cápsula prostática en la fascia pélvica lateral dorsolateral entre la próstata y el recto. Aunque estos nervios son microscópicos, su localización anatómica puede ser estimada por el uso intraoperatorio de los vasos capsulares como un punto de referencia. Esta estructura, que se conoce aquí como el paquete neurovascular , que se ha denominado el paquete neurovascular de Walsh (diccionario médico de Stedman, 2000 ). Como se destaca por Takenaka y col (2004) y Costello y sus col (2004) , las ramas se unen a las arterias cavernosas capsulares y venas en una distribución tentacular para formar el haz neurovascular 20 a 30 mm distal a la unión de la vejiga y de la próstata. Los haces neurovasculares se encuentran en la fascia pélvica lateral entre la fascia prostática y la fascia del elevador. En el vértice de la próstata, las ramas de los nervios de los cuerpos cavernosos y del esfínter estriado también tienen una distribución tentacular tanto anterior como posterior con una amplia variación (Costello et al , 2004 ; Takenaka et al , 2005a). Después de perforar el diafragma urogenital, las ramas nerviosas pasan detrás de la arteria dorsal del pene y el nervio dorsal del pene antes de entrar en los cuerpos cavernosos (Walsh y Donker, 1982) .

#### 1.4. Influencia hormonal y CAP

Cómo ya hemos dicho, la próstata es un órgano andrógeno-dependiente, lo que entendemos por ello, que los andrógenos regulan el crecimiento de la próstata y la producción de la secreción prostática.

Los andrógenos ejercen sus efectos a través de su receptor. La testosterona, producida por las células de Leydig del testículo gracias al estímulo de la hormona luteinizante, es secretada a la circulación donde unida a una globulina ligadora de esteroides llega hasta la próstata. La fracción libre de la testosterona, difunde a través de las membranas y entra a la célula prostática (Schalken and van 2003).

Allí la testosterona es metabolizada a una sustancia más activa llamada 5- $\alpha$  dihidrotestosterona (DHT) que es el principal andrógeno, el cual se encarga del crecimiento de la próstata; y es convertida a través de una reacción reductora gracias al trabajo de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa. Esta reacción es dependiente de NADPH (Schalken and van 2003) .

La DHT se une al receptor androgénico, induciendo un cambio conformacional, y tras una compleja secuencia de respuestas, induce factores transcripcionales y la expresión de genes, para la producción de sustancias tales como el PSA (Schalken and van 2003).

La DHT también induce la síntesis de factores de crecimiento y de sus receptores, estableciéndose una activa comunicación entre las células epiteliales y las del tejido conectivo (estroma) que las rodea (Schalken and van 2003, Wicha, Liu et al. 2006, Sampson, Untergasser et al. 2007).

Utilizado comúnmente (aún con severas limitaciones) como indicador del estado androgénico del paciente y del probable estadio órgano-confinado vs diseminado del tumor.

## 2. Cáncer de próstata

### 2.1. Factores de riesgo

#### Edad

Directamente relacionada con la aparición del cáncer de próstata. En nuestra serie la edad media de los pacientes de los 3 grupos de estudio es de 65.50 (SD 7.61, Mediana 66, Rango 43-79)

#### Dieta

En base a un estudio prospectivo poblacional con más de 900.000 adultos se ha podido establecer una relación entre la obesidad y el riesgo de fallecer a causa de cáncer, entre ellos, en concreto, el cáncer de próstata (Chang, Huersting et al. 2001).

Se vio, que el exceso de grasa en la dieta favorecería los depósitos lipídicos corporales, desde los cuales el colesterol se transformaría en andrógenos circulantes, aumentando los niveles totales de hormonas sexuales y con ello el riesgo de cáncer prostático.

La leptina es una hormona relacionada con la adiposidad que se encuentra a niveles más altos en las personas obesas que en las delgadas. Se ha sugerido que la leptina desempeña un papel en la angiogénesis, y así aumenta la relación obesidad-cáncer de próstata (Chen, Stacewicz-Sapuntzakis et al. 2001).

Ciertos investigadores recomiendan como forma de prevención del cáncer de próstata una dieta concreta baja en grasas. Realmente se desconoce cuál es la mejor dieta, pero se cree en el efecto protector de algunos alimentos:

– El tomate, rico en licopeno, que reduciría el daño oxidativo del ADN (Giovanucci 1998, Giovannucci, Rimm et al. 2002).

– Ingesta elevada de productos ricos en selenio y la vitamina E, podrían prevenir el cáncer prostático por su capacidad antioxidante (Fincham, Hill et al. 1990).

No disponemos de datos concretos relacionados con los hábitos alimenticios de cada paciente de manera individual. Sin embargo podemos hacer inferencia estadística partiendo de los datos de IMC que si disponemos. Una dieta rica en grasas se traduce de manera inexorable en unos valores de IMC superiores a una dieta rica en legumbres y verduras. Las primeras, dietas ricas en grasas y productos derivados, han sido, como se ha comentado anteriormente, relacionados con una mayor predisposición del huésped a desarrollar cáncer de próstata así como ha desarrollar formas más agresivas del mismo.

En nuestra serie, el IMC de los Grupos A y C (2700 pacientes) se situó en 26.31 (SD 2.84, rango 20.05-39.10). En el grupo A el IMC es de 25,81 (SD 3.41, rango 20.05-35.16) y en el grupo C de 26.48 (SD 2.59, mediana 25.51, rango 22.49-39.1), inferior por tanto en el grupo A

Así pues enfrentados el IMC en los grupos A y C no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0000002$ )

### Infecciones prostáticas

El término prostatitis define una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con lo que sería la definición de prostatitis desde el punto de vista de la histología.

Parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia, pero ciertamente aún es una suposición, porque no existen datos concluyentes.

Estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis podría estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata (Leitzmann, Stampfer et al. 2002).

Se ha asociado el consumo de antiinflamatorios no esteroideos con una disminución de la incidencia del cáncer prostático, e incluso una disminución del riesgo de diseminación en pacientes ya con este tipo de tumor (Hayes, Pottern et al. 2000). Esto podría estar explicado tomando como base que en la carcinogénesis juega un papel importante la inflamación crónica del tejido; y por otro lado, la acción de algunos antiinflamatorios modificando la expresión del receptor androgénico.

Se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes personales de infección por gonorrea o sífilis (Epstein and Yang 2002).

## 2.2. Diagnóstico de CAP

### 2.2.1. Clínico

Los síntomas más frecuentes y tempranos son los que tienen relación de algún modo con signos de alteración miccional.

Esto es debido, a que el crecimiento de la glándula prostática, ya sea benigno (HBP) o maligno, ocasiona alteraciones miccionales secundarias a la obstrucción o infiltración del cuello vesical y de la zona uretral englobada en la glándula. Principalmente los pacientes notan el llamado “síndrome prostático” alteraciones en el llenado y vaciado vesical.

Actualmente, la denominación de síndrome prostático ha sido sustituido por el término inglés LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) o STUI (*Síntomas del Tracto Urinario Inferior*)

Otros pacientes pueden referir otra sintomatología:

Síntomas de vaciado (Obstructivos)	Chorro miccional fino
Retardo en el inicio de la micción	Prensa abdominal
Chorro intermitente	Vaciado vesical incompleto
Goteo terminal	Síntomas de llenado (Irritativos)
Polaquiuria	Nicturia
Urgencia micción	Incontinencia urinaria
Dolor hipogástrico	Goteo terminal
Disfunción eréctil	Hematuria
Síntomas de enfermedad diseminada	Dolor
Síndrome tóxico	

Tabla 12. Sintomatología que puede referir un paciente afectado de CAP.

En la actualidad existen cuestionarios validados por las diferentes sociedades de Urología que miden con distintas puntuaciones la totalidad o gran parte de dichos síntomas. En Europa presenta una gran penetrancia en las consultas de Urología el IPSS que, en sus versiones extendida y corta nos permite calcular un score total que nos ofrece información objetiva sobre la afectación del paciente.

Este cuestionario nos permite homogeneizar el idioma con el que nos comunicamos con otros compañeros y nos da una idea rápida del grado de afección que sufre el paciente. Ha sido criticado en el sentido de sobreestimar los ítems referentes a sintomatología de

vaciado (obstructiva) infraestimando la sintomatología de llenado (irritativa).

### 2.2.2.Exploración física y tacto rectal

La exploración física del cáncer de próstata resulta un reto para el clínico. Por una parte disponemos de un abordaje natural por el canal anal hasta la cara posterior prostática, donde encontraremos un alto porcentaje de todos los tumores prostáticos. De otro lado, el cáncer de próstata es uno de los tumores donde mayor importancia tiene la semiología exploratoria a tal punto que tras el tacto rectal el clínico experimentado puede no sólo sospechar y diagnosticar un cáncer de próstata, por lo demás silente, sino estadiar de manera local el tumor. Es posible que no existe otro tipo de tumor que muestre este comportamiento.

La parte negativa de este comportamiento lo encontramos en la imposibilidad de autoexploración. Si comparamos el cáncer de próstata con el cáncer de mama encontramos muchas similitudes y éstas han sido destacadas por numerosos autores. Ambos presentan una gran penetrancia en la población general, escasez de síntomas hasta estadios muy avanzados, influencia hormonal demostrada...

Sin embargo el cáncer de mama presenta una característica de gran implicación diagnóstica que no presenta el cáncer de próstata. Este estriba en la posibilidad de detección por parte de la propia paciente al notar de manera incidental o mas o menos dirigida un “bulto” en el pecho. Un porcentaje no desdeñable de tumores de mama son diagnosticados por esta vía existiendo de hecho numerosas organizaciones que fomentan la “autoexploración mamaria”.

No disponemos de esta posibilidad en caso del tumor de próstata lo cual supone un reto inherente para los médicos en general, médicos de atención primaria y urologos en particular, pues de la exploración física de los varones mediante el tacto rectal se estima que se diagnostican aproximadamente 1 de cada 5 tumores de próstata.

### 2.2.3.PSA

El PSA es una proteína segregada por las células prostáticas tanto benignas como malignas apareciendo en el semen o en la orina así como en la sangre donde puede ser medido. Su producción depende de los niveles de testosterona y se detecta en sangre en condiciones normales. Su elevación que la próstata está aumentada de tamaño o existen condiciones anormales de la misma como inflamación, infección, trauma, cáncer o eyaculación reciente. Una elevación de PSA no es específica de cáncer de próstata y por ello se ha intentado aumentar su especificidad a través de otras determinaciones relacionadas.

Debido a las determinaciones de PSA la mayoría de los pacientes se diagnostican hoy en fase de enfermedad localizada (T1-T2): ningún síntoma (hallazgo casual con el PSA o el tacto rectal), dificultad miccional similar a la de la HBP, hemospermia y hematuria (por la coexistencia con HBP) y molestias perineales (por la coexistencia con prostatitis).

El tumor localmente avanzado (T3-T4): asintomático (hallazgo casual por el PSA o el tacto rectal), síntomas similares a los cánceres localizados pero puede añadirse uremia

por obstrucción uretral, obstrucción rectal (raro) y priapismo maligno (raro).

En la enfermedad metastásica (N+, M+): asintomático (PSA o tacto rectal incidental), edema linfático de miembros inferiores, síndrome constitucional, dolor óseo, fracturas patológicas, síntomas neurológicos por compresión medular, disnea, ictericia, tendencia hemorrágica por coagulopatía...etc.

En nuestro estudio la media de PSA para GA, GB y GC fue de 10.44 (SD 7.73, mediana 8.15, rango 0.98-68.09), siendo el PSA del grupo A inferior al resto (9.26) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,000001$ )

#### 2.2.4. Imagenología del cáncer de próstata y biopsia

##### Ecografía transrectal y biopsia

La prueba más importante en la actualidad para diagnosticar cáncer prostático es la ecografía trans-rectal con biopsia ecodirigida. Se obtienen imágenes de la próstata y de las vesículas seminales. Se practica de forma ambulatoria con ligero discomfort. Las zonas hipoecoicas e hiperecoicas en la zona periférica pueden ser debidas a procesos inflamatorios o a cáncer de próstata, aunque la mayoría de los cánceres prostáticos son isoecoicos y “no se ven” por lo que deben biopsiarse las zonas sospechosas y las zonas de máxima localización del cáncer prostático.

##### Otras técnicas de imagen empleadas en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata

El diagnóstico del cáncer de próstata, como ha quedado referido anteriormente, se sustenta sobre los tres pilares clásicos: el tacto rectal, el PSA y la ecografía transrectal con toma de biopsias. Sin embargo en este campo los últimos años y los últimos avances tecnológicos han conllevado una revolución donde además de los mencionados encontramos otros como los que siguen.

URO-TAC: Fundamental para el estadio a distancia de la enfermedad. Confiere información relevante acerca de la extensión del tumor. Su principal utilidad estriba en la información que proporciona sobre el estadio gangliolar de la enfermedad.

También aporta información sobre la presencia de metastásis sólidas en órganos como el hígado o el pulmón así como depósitos patológicos en el esqueleto óseo.

No se solicita de manera rutinaria. Se solicita cuando los parámetros biológicos (PSA), histológicos (grado de Gleason) o el tacto rectal (sospecha de extensión extracapsular) sugieren extensión local o a distancia de la enfermedad.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA: El radionúclido Tecnecio 99-metileno difosfonato es captado por el hueso proporcionalmente a su vascularización. Las metástasis óseas muestran aumento de la vascularización y en consecuencia aparecen imágenes de hipercaptación. Los falsos positivos son frecuentes en caso de osteoartritis y antiguas fracturas de las costillas.

RMN: La última en llegar pero no por ello menos importante. El advenimiento de la tecnología multiparamétrica con diferentes modalidades de potenciación de la imagen permiten obtener un score (PIRADS) que nos oferta información sobre la naturaleza de zonas sospechosas prostáticas. Del mismo modo es un método muy útil para detectar extravasación del tumor más allá de la cápsula prostática. Se ha convertido en una prueba fundamental para los manejos focales del cáncer de próstata y las estrategias de seguimiento activo.

## 2.2.5. Estadio y gradación del cáncer de próstata

### Grado de Gleason

El sistema de Gleason se basa en la estructura de las glándulas prostáticas y su relación con el estroma fibromuscular de vecindad. El grado varía de 1 a 5 dependiendo de la diferenciación glandular. Observada en dos campos microscópicos de baja intensidad sin tener en cuenta los cambios celulares. Debido a que el patrón del tumor no es uniforme sino multifocal es por lo que se valoran dos diferentes campos predominantes y se les da una numeración. La suma de ambos es el grado Gleason que puede variar entre un mínimo de 1+1 a un máximo de agresividad 5+5.

Esta gradación obtenida en el tejido de biopsia, RTU o prostatectomía confiere valor pronóstico ya que se relaciona bien con el comportamiento del tumor y su respuesta al tratamiento.

No encontramos significación ( $p=0.7870$ ) al analizar el porcentaje de cilindros afectados en la biopsia prostática. La proporción media de cilindro afectados en GA fue 15.56 (SD 2.02) y en GB fue 16.40 (SD 2.53). Encontramos en este punto, nuevamente, grandes superposiciones epidemiológicas a pesar del origen diferente de los pacientes incluidos en el estudio.

### Pronóstico

Característicos del huésped	Extensión del tumor	Arquitectura tumoral
Raza	TNM	Gleason
Edad	Localización	Carga tumoral
Comorbilidad asociada	Multifocalidad	Diferenciación neuroendocrina
	Invasión linfovascular	
	Invasión perineural	

Biología tumoral	Respuesta al tratamiento	Factores bioquímicos Hb, Hto, VSG FA, FAP PSA
------------------	--------------------------	--

Factores pronósticos del cáncer de próstata. Leyenda: Hb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito, VSG: Velocidad de sedimentación glomerular, FA: Fosfatasa alcalina, FAP: Fosfatasa acida prostática, PSA: Antígeno prostático específico

De una forma general los factores pronósticos se pueden agrupar en:

1) Características del Huésped.

Las principales son la raza y la edad, aunque ninguna de las dos parecen determinar de forma concluyente el pronóstico de forma aislada cada una de ellas, sin recurrir a la influencia de otros factores factores medioambientales y geográficos.

- Raza.

La raza negra, como ya hemos comentado, está demostrado que se asocia a un riesgo aumentado de mortalidad por cáncer de próstata, y consecuentemente, se ha visto que esto se relaciona con que al momento de la presentación de la enfermedad, esta se suele encontrar ya en estadios avanzados en esta raza (Franks 1954, Mettlin and Murphy 1995, Krongrad and Lai 1996).

En algunos estudios, se ha visto recientemente, que dentro de un estadio clínico determinado, la raza negra se asocia con tumores de mayor volumen, lo que puede ser una explicación, aún hipotética, para entender el aumento de mortalidad en esta raza (Dayal and Polissar 1985, Moul and Sesterhem 1995).

Otros factores que parece que determinan el peor pronóstico del cáncer de próstata en la raza negra, son ya factores no específicos de la enfermedad, como pueden ser el menor estado socioeconómico, falta de educación e información sanitaria, menos medios y más deficientes métodos diagnóstico, asistencia limitada a los centros de atención y otros comportamientos de salud (Moul and Sesterhem 1995).

Dadas las características sociodemográficas de los centros donde se ha realizado la recogida de datos la raza predominante es la raza caucásica con escasos pacientes que no pertenecían a la misma. En este sentido los estudios más potentes y con mayor relevancia estadística los encontramos en países donde existen un mayor grado de mestizaje étnico donde si se han anunciado diferencias, en ocasiones significativas, entre las diferentes etnias.

-Edad.

La tasa de incidencia edad-específica para el cáncer de próstata ha aumentado en los últimos años en todo el mundo occidental, visto en el apartado de Epidemiología

(George 1988).

La incidencia aumenta en hombres a partir de los cuarenta años (1-2 por 100.000 y por año) hasta un pico a los ochenta (1.200 por 100.000 para caucasianos y 1.600 por 100.000 para afro-americanos) (George 1988).

La edad del paciente, en el momento del diagnóstico, presenta relación directa con la mortalidad cáncer-específica.

Cuando el cáncer de próstata se diagnostica antes de los 60 años, el riesgo es tan elevado como del 80 %.

Por ello, los pacientes jóvenes con una esperanza de vida de más de 15 años es de esperar que se beneficien de cirugía radical.

Mientras que estos pacientes de menor edad, se ha visto peor comportamiento tumoral como resultado de la radioterapia

Y por el lado opuesto, el tratamiento conservador es una opción válida para pacientes por encima de los 70 años con cánceres de bajo grado, clínicamente localizados en la próstata y con una esperanza de vida menor de 10 años (Abrahamsson 1996).

En el estudio de Aus G. y cols. en el que se analiza la supervivencia de pacientes con tratamiento no curativo (vigilancia o tratamiento hormonal), la tasa de mortalidad por cáncer de próstata disminuyó con relación inversa a la edad en el momento del diagnóstico, si bien sólo para pacientes mayores de 75 años (Aus and Hugosson 1995).

Por el contrario, estudios como el de Krongrad y cols. sugieren que la biología tumoral y la respuesta al tratamiento empeoran con la edad (Krongrad and Lai 1996).

Sugieren que la biología tumoral se modifica con la edad, así el cáncer de próstata en pacientes de edad avanzada es más agresivo que en pacientes jóvenes (lo que contradice la opinión convencional).

Es uno de los pocos estudios de cáncer de próstata que demuestra un incremento del riesgo de mortalidad enfermedad-específica con la edad.

La incidencia de cáncer prostático incidental es de aproximadamente 20 % en la séptima década. En este rango de edad es controvertido considerar un tratamiento agresivo.

## 2) Extensión del Tumor.

El volumen del tumor en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más determinantes.

- La localización y multifocalidad.
- La invasión de las vesículas seminales.
- Invasión perineural y/o capsular.

Son hallazgos de mal pronóstico, ya que la invasión de estas estructuras está relacionada con la aparición de metástasis linfáticas y óseas, lo cual, claramente ensombrece significativamente el pronóstico.

Así, según su extensión en el cáncer de próstata se pueden definir los siguientes estadios (García, Muñoz et al. 2006):

Estadio I: Câncer restringido únicamente a próstata. También se denomina estadio A1.

Estadio II: El cáncer está más avanzado que en el estadio I, pero aún no se ha extendido fuera de la próstata. El cáncer de próstata en este estadio también se denomina estadio A2, B1 o estadio B2.

Estadio III: El cáncer se ha extendido más allá de la capa externa de la próstata hasta los tejidos vecinos. Afecta a vesículas seminales. También llamado estadio C. 32

Estadio IV: El tumor se ha extendido a ganglios linfáticos cerca o lejos de la próstata o a otras partes del cuerpo como recto, vejiga, pulmón o hueso (metástasis). También se denomina D1 o D2.

El volumen tumoral está reconocidamente demostrado como importante predictor pronóstico en tumoraciones de otros órganos o sistemas; pero en el cáncer de próstata es un parámetro mucho más difícil de medir (Epstein and Carmichael 1993, Sanz and Gonzalvo 1996).

Esto se debe a varios factores:

- Dificultad para delimitar un margen claro de los tejidos sanos circundantes (Epstein and Carmichael 1993).

El tumor suele ser infraestimado.

- Los tumores prostáticos suelen presentar diversidad de formas irregulares, no concordantes con formas geométricas medibles, por lo que los estudios basados en la medición de ejes anteroposterior, transversal y craneocaudal no se correlacionan bien con el volumen verdadero (Epstein and Carmichael 1993).

- Tendencia a la multifocalidad de esta neoplasia

Se admite entonces, que el volumen del cáncer de próstata es expresión de su agresividad biológica y que su aumento de tamaño, se relaciona con mayor número de áreas con altos grado de indiferenciación así como un mayor riesgo de extensión local y de diseminación (McNeal 1992).

Esta hipótesis de que la progresión tumoral está en relación con el volumen se basa en que dicha progresión, por lo general, se relaciona con la división celular acumulativa (Gimeno and Piñango 1994).

Los tumores pequeños pueden tener un comportamiento biológico agresivo, si bien en la mayoría de los casos existe una correlación adecuada entre aumento de volumen y

agresividad.

No existe acuerdo sobre qué volumen tumoral debería ser considerado clínicamente significativo. Para algunos autores, como Palken y Stamey, el volumen tumoral de 3 cc representa el límite para definir la severidad de la enfermedad (Stamey and McNeal 1988, Palken and Cobb 1990).

Afirman tras varias investigaciones que:

- De los pacientes con volumen tumoral superior a 3 cc, el 59 % de ellos, estaban en estadio C o D.
- Todos los tumores en estadio B tenían un volumen inferior a 3 cc.
- Solamente el 18 % de tumores con volumen menor de 3 cc penetran a través de la cápsula prostática.
- Volúmenes tumorales mayores de 3cc su invasión capsular llega al 79%

Determinar una clasificación o estadiaje concreto de volúmenes de riesgo es difícil de realizar, ya que en cada paciente individual habrá interferencia de otros factores con significado pronóstico.

Epstein y cols. consideran que el volumen del cáncer por si mismo es de valor pronóstico en cuanto a la progresión, pero determinan que una vez conocido el grado de Gleason y la situación de los márgenes quirúrgicos, ya no se justificaría el estudio de toda la pieza para obtener la información adicional que puede aportar el volumen (Epstein and Carmichael 1993).

La relación entre el volumen y el grado histológico de Gleason es aún controvertida.

Según Miller y Cygan el carcinoma prostático no necesita alcanzar volúmenes grandes para tener grado de indiferenciación. Así, estos autores abogan en que aunque exista una ligera relación entre volumen tumoral y grado, existe una gran superposición entre volúmenes y los diversos grados.

Podemos encontrar tumores con grados entre 2 y 10 y volúmenes inferiores a 1 cc.

Aunque obviamente, a este pequeño volumen suelen predominar tumores con bajo grado (Miller and Cygan 1994).

McNeal, por el contrario, afirma que la agresividad biológica del cáncer de próstata está directamente en función del volumen del tumor, y realza, de esta forma, la importancia del volumen tumoral como indicador pronóstico en el cáncer de próstata (McNeal 1992).

El volumen tumoral se correlaciona fuertemente con otros predictores de agresividad biológica, como el estadio patológico, incluyendo penetración capsular, invasión de vesículas seminales y metástasis ganglionares linfáticas. así como con el grado de Gleason y la ploidía del ADN (Miller 1989, Falkmer 1992, McNeal 1992, Epstein and Carmichael 1993).

Según estudios de Häggman y cols. parece ser que los tumores prostáticos cuando

exceden de cierto tamaño tienden a ser biológicamente más agresivos y tener un mayor contenido de ADN no diploide.

El contenido de ADN no diploide en las células del carcinoma prostático es un fuerte predictor del tamaño tumoral y de la invasión capsular y, por lo tanto, posiblemente, de la agresividad biológica.

De esta forma, la medición pre-operatoria de la ploidía del ADN puede ser un importante campo de información sobre la malignidad y estadio del carcinoma de la próstata (Häggman and Torre 1994).

Respecto al tacto rectal como determinación del volumen tumoral; aunque ya hemos visto que presenta una sensibilidad elevada, las definiciones que podemos sacar de la exploración, son palabras subjetivas como: focal, difuso, pequeño, grande.... difíciles de reproducir, o de realizar un estadiaje objetivo y/o estandarizado en la práctica clínica (Lange and Bruce 1990, Humphrey and Walther 1993).

Así, el tacto rectal como método para detección de recidivas locales el tacto rectal tiene bastantes limitaciones, tanto por su carácter de exploración muy subjetiva como por las alteraciones fibrosas originadas por la propia cirugía.

Es un buen método costo-eficacia para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata, pero es incapaz de aportarnos datos sobre el pronóstico (Vernet 1953, Pedersen and Carlsson 1990).

### 3) Arquitectura Tumoral.

La variedad histológica dentro de los adenocarcinomas determina su agresividad así como su posible hormonodependencia, y su respuesta al tratamiento.

El grado de diferenciación celular y arquitectural expresado por Gleason es otro de los factores pronósticos fundamentales del cáncer de próstata (Adolfsson and Rönstrom 1990, Adolfsson and Tribukait 1990, Humphrey and Walther 1993).

Gleason creó en 1966 un sistema de graduación para los carcinomas de próstata, basado en el patrón arquitectural del tumor, se denominó sencilla y simplemente como su autor: "Grado de Gleason".

Este sistema clasifica microscópicamente a las células desde bien diferenciadas (grado 1) hasta muy indiferenciadas (grado 5) (Gleason 1966).

El método que se sigue es el siguiente:

– Debido a que las células dentro del mismo cáncer de próstata no son siempre del mismo grado, se identifican los dos patrones predominantes estructurales de mayor área (primario y secundario) y se suman los dos valores obtenidos.

– La puntuación se basa en la apariencia de estas células cancerosas, otorgándoles puntuaciones del 1 al 5.

– Así, el resultado mínimo será de 2 puntos (patrón normal) y un máximo de 10

puntos (el más grave de todos).

Los grados 1 y 2 son normales.

El grado 3 (células moderadamente diferenciadas) es el más común y considerado aún normal.

El grado 4 corresponde a cáncer y es el más importante y a veces difícil de diferenciar del grado 3. El grado 5 es indiferenciado y las células parecen diseminarse de forma muy desordenada.

El pronóstico está directamente relacionado a esta puntuación.

Según la modificación del 2005 de la International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma, el sistema de Gleason se modificó de manera que se definieron los siguientes patrones o grados .

Grado 1: nódulos circunscritos por acinos empacados, masas redondeadas muy juntas, uniformes, redondeados u ovals, de medida regular y bordes bien definidos.

Grado 2: es semejante al patrón 1, solo que las glándulas están más dispersas.

El borde del nódulo puede estar mínimamente infiltrado, bordes menos definidos.

Grado 3: se observan unidades glandulares discretas, con glándulas más pequeñas que las del Gleason 1 y 2. Hay infiltrados en y entre los acinos no neoplásicos de la próstata. Con marcada variación en la medida y la forma. Presenta patrón nodular cribiforme.

Grado 4: masas de acinos irregulares y epitelio fusionado, con células claras. Presenta glándulas cribiformes grandes y con borde irregular.

Grado 5: esencialmente no hay diferenciación glandular, compuesta de capas sólidas, cordones, o células simples. Carcinoma anaplásico con necrosis central rodeado por masas de papilas, cribiformes o sólidas.

#### 4) Citología Tumoral.

Algunos estudios tratan de usar la estimación computarizada de la redondez nuclear, como método pronóstico de alta fiabilidad (Diamond and Berry 1982, Eskelinen and Lipponen 1991, Humphrey and Walther 1993).

La ploidía tumoral es en la actualidad, por ejemplo una de las líneas de investigación en las que se está tomando mayor énfasis (Tribukait 1991, Gimeno and Piñango 1994, Lieber 1995, Jorgensen and Kanagasigam 1997).

Existen varios estudios que prueban que los pacientes con tumores de cariotipo diploide o tetraploide tienen favorable pronóstico, y buena respuesta a la terapia de supresión androgénica.

Por el contrario, los pacientes con tumores de cariotipo triploide tienen peor pronóstico.

Las características del núcleo y del nucléolo, así como sus grados son elementos diferenciadores (Tribukait 1991, Gimeno and Piñango 1994).

Todos estos parámetros parecen tener correlación con las cifras de fosfatasa ácida prostática, de PSA y con su evolución (Steege and Lundh 1990, Burnett and Chan 1992).

#### 5) Biología Tumoral.

Los estudios de biología tumoral pueden ser realizados mediante cultivo celular. De su análisis podemos obtener información sobre factores de crecimiento, expresión oncogénica del tumor y la respuesta inmune del huésped.

Como ejemplo, del análisis de los receptores y marcadores moleculares diversos podremos obtener su sensibilidad androgénica y la posible respuesta a la hormonoterapia.

#### 6) Respuesta al Tratamiento.

El estudio de los factores anteriormente citados nos dará una aproximación de la posible respuesta de ese paciente individual al tratamiento, pero como decimos solamente será una aproximación, ya que únicamente la comprobación directa, objetiva de cada paciente y su tratamiento nos describirá su verdadera hormonodependencia.

El cese de la respuesta al tratamiento del bloqueo androgénico completo, es un índice de mal pronóstico, y se corresponde, en numerosos casos, con una fase de progresión tumoral acelerada (Franks 1954).

#### 7) Factores de tipo bioquímico.

-Hemoglobina, Hematocrito, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Encontrar marcadores séricos que nos puedan advertir de la presencia y extensión de enfermedad, su progresión en el tiempo así como el éxito o no del tratamiento son objetivos importantes de investigación en el carcinoma de cualquier órgano.

La importancia pronóstica de las cifras de hemoglobina, de la velocidad de sedimentación eritrocitaria y de la fosfatasa alcalina ha sido confirmada (Voogt and Suciú 1989, Jorgensen and Kanagasingham 1997).

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, analizando los estudios de De Voogt y cols. ha realizado la importancia pronóstica de estos factores (Voogt and Suciú 1989).

-Fosfatasa Alcalina

Es un marcador relativamente inespecífico. La elevación de este parámetro suele estar normalmente asociada a metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata.

Se ha referido que los pacientes con niveles de fosfatasa alcalina de dos o más veces los valores normales, tienen aproximadamente una supervivencia dos veces inferior que los sujetos con cifras normales para dicho marcador (Smith and Lange 1997).

#### -Fosfatasa Ácida Prostática

El carcinoma de próstata fue el primer tumor maligno para el cual un marcador sérico tenía sentido pronóstico. Este primer marcador fue la fosfatasa ácida prostática.

Primero se demostró la elevación de la fosfatasa ácida en pacientes con cáncer prostático metastásico. Después se demostró su validez como medidor de la respuesta del tumor a la orquiectomía bilateral o al tratamiento estrogénico (Gimeno and Piñango 1994).

La fosfatasa ácida prostática junto con el antígeno prostático específico son dos proteínas prostáticas usadas principalmente como marcadores bioquímicos en suero para establecer enfermedad residual y/o recurrencia del cáncer de próstata (Stege and Lundh 1990).

Pero como acabamos de comentar, la inespecificidad de la fosfatasa ácida, ya que diversas isoformas de fosfatasas ácidas se encuentran en otros órganos y tejidos además de la próstata, con lo que otros tumores podrán también presentar elevación sérica de esta marcador: cáncer gástrico, el pancreático, el de pulmón, el de mama, el carcinoma rectal, la leucemia, el mieloma múltiple, la enfermedad de Paget (Gimeno and Piñango 1994).

En los trabajos de Stege y cols. se confirma que el aumento de malignidad desde el punto de vista citológico se sigue de una disminución del contenido celular de fosfatasa ácida prostática en el tejido prostático (Stege and Lundh 1990).

Pero, por el contrario, los estudios serológicos de la PAP no han mostrado ninguna correlación con el grado de malignidad citológico o histológico (Harper and Perrepoint 1984, Ernst and Hanson 1991).

La PAP y el PSA en tejido prostático son marcadores bien correlacionados con el grado citológico, estadio y con la presencia de metástasis (Stege and Lundh 1990, Zagars and Eschenbach 1993, Berner and Waere 1995).

El significado pronóstico de los niveles de fosfatasa ácida prostática está en relación completamente por su paralelismo con el grado patológico (Carlton and Zagars 1990). Pero el significado pronóstico de la fosfatasa ácida prostática es útil y válido, cuando es usada como variable independiente (Burnett and Chan 1992, Zagars and Eschenbach 1993).

#### -PSA.

En 1991, el PSA era el único marcador cancerígeno órgano-específico con la posible excepción de la tiroglobulina.

Los niveles de fosfatasa ácida sérica, sea cual sea el método de medición, no son casi nunca, tan sensitivos como los niveles de PSA para un estadio clínico determinado.

En varias publicaciones se ha confirmado que el PSA es órgano-específico (glicoproteína específica del tejido epitelial prostático) y que las elevaciones del mismo pueden ocurrir tanto en cáncer como en hiperplasia prostática benigna (Schmidt 1992, Gimeno and Piñango 1994).

Así, el PSA es un importante marcador pronóstico para monitorizar pacientes con cáncer de próstata.

Pero, cuidado, elevaciones del PSA por encima del rango normal no son necesariamente indicativas ni mucho menos diagnósticas de cáncer de próstata (Hudson and Bahnson 1989, Gimeno and Piñango 1994).

Los valores de PSA tienen valor clínico en la monitorización de pacientes con cáncer de próstata que han sido sometidos a prostatectomía radical, radioterapia y/o tratamiento hormonal (Freitas and Gilvydas 1991, Miller and Ahman 1992, Mulders and Moral 1992, Ritter and Messing 1992, Schild and Buskirk 1992, Sassine and Schulman 1999).

Algunos datos han planteado la duda sobre si la elevación del PSA puede considerarse cáncer-específica tras la cirugía radical (Sanz and Gonzalvo 1996). La demostración de la existencia de PSA en la orina sin correlación clara con recidiva o su ausencia (Iwakiri and Grandbois 1993), hace sospechar su posible secreción por las glándulas parauretrales normales (Frazier and Robertson 1993), probablemente en cantidades poco importantes pero en algunos casos posible fuente de error. La retención de tejido prostático normal tras la cirugía puede ser también causante de elevación en los niveles postoperatorios del PSA en algunos pacientes (Sanz and Gonzalvo 1996).

Como los valores séricos de PSA y la progresión del cáncer de próstata son proporcionales al volumen tumoral puede pensarse que los niveles de PSA serían muy útiles como predictores preoperatorios del estadio patológico.

Sin embargo, varios estudios, no han encontrado resultados significativos de que los niveles séricos preoperatorios de PSA sean de utilidad demostrada en la predicción del estadio patológico (Gimeno and Piñango 1994).

Aunque es cierto que existe un cierto grado de correlación entre niveles de PSA y estadio clínico-patológico, la determinación de cifras concretas para establecer criterios individuales plantea problemas clínicos de difícil resolución. La superposición de valores entre los distintos estadios, así como la probable interferencia de otros factores, conlleva una gran falta de especificidad que hace imposible predecir el estadio patológico de forma individualizada basándose de modo exclusivo en los niveles de PSA, existiendo la posibilidad de afectación de vesículas seminales e incluso ganglionar con niveles de PSA bajos, mientras que valores altos pueden estar relacionados con estadios teóricamente curables con cirugía radical (Oesterling 1991).

Podemos resumir que la correlación PSA-volumen parece claramente establecida. Pero que, no obstante, existen ciertas dificultades para establecer una relación similar entre PSA y grado histológico (Partin and Carter 1990).

Parece ser que a medida que se pierde diferenciación celular y aumenta el grado de Gleason disminuye la producción neta de PSA por las células cancerosas (Gimeno and Piñango 1994).

Algunos trabajos señalan que la precisión predictiva del PSA aumenta en suma con otros factores, incluyendo estadio clínico y score de Gleason (Koss 1988, Kleer and Larson-Keller 1993).

#### 8) Metástasis.

La presencia o ausencia de metástasis a distancia es el factor pronóstico clínico más importante (Berner and Waere 1995).

Los pacientes con afectación regional de ganglios linfáticos alcanzan mayor supervivencia cuando éstos son extirpados por cirugía con radioterapia asociada (Bahnsen and Dresner 1989).

Sin embargo, aquellos con metástasis linfáticas y micrometástasis óseas suelen estar unidos a una progresión de la enfermedad, con la consecuente disminución de la esperanza de vida a los 10 años (Kramer and Cline 1981).

Algunos casos de cáncer de próstata, son diagnosticados tardíamente, y las metástasis a distancia ya están presentes.

Estos pacientes tienen mal pronóstico con una media de supervivencia de aproximadamente dos años (Aus and Hugosson 1995).

En pacientes con carcinoma de próstata metastásico, el tratamiento hormonal, en especial la deprivación androgénica, se presenta como el abordaje terapéutico principal. La mayoría de estos pacientes responden favorablemente a este tratamiento, sin embargo, la duración de la respuesta a éste y la supervivencia posterior es altamente variable (Smith and Lange 1997).

Entre un 70 - 80 % de los pacientes con metástasis óseas muestran mejoría sintomática después de la instauración del tratamiento hormonal, mientras que el PSA disminuye sus niveles tras el tratamiento en un 99% de los pacientes tratados (Labasky and Smith 1988, Smith and Scaletsky 1993).

Marcadores bioquímicos usados con frecuencia en la práctica clínica diaria como son: la hemoglobina, VSG y fosfatasas alcalinas, tienen un importante impacto pronóstico por su relación con la existencia de lesiones óseas (Jorgensen and Kanagasalingam 1997).

Así mismo, el volumen tumoral también ha sido relacionado fuertemente con la existencia de metástasis. Vieron que tumores con volúmenes superiores a 3 cc. tenían significativamente una elevada proporción de metástasis linfática (Stamey and McNeal 1988).

Para otros autores el volumen tumoral, aunque es un importante predictor de afectación

linfática en pacientes con carcinoma de próstata, no refleja suficientemente la agresividad biológica de esta tumoración (Brawn 1992).

Para Villers y cols. los tres factores más desfavorables en el carcinoma de la próstata son:

- La presencia de metástasis microscópica, indetectable en los ganglios linfáticos pélvicos durante el tiempo quirúrgico.
- El volumen tumoral intraglandular mayor de 12 cc.
- La invasión de las vesículas seminales (Villers and McNeal 1990).

La invasión microvascular de las vesículas seminales ha demostrado relación directa con la invasión capsular de la próstata, así como con la existencia de metástasis linfáticas, con lo que lo podemos considerar factor predictivo de progresión tumoral (Graham and Napalkov 1996).

Pero el volumen y el grado histológico siguen siendo predictores más fuertes de progresión de enfermedad metastásica que la invasión de vesículas seminales (Villers and McNeal 1990).

Otros autores, señalan la indiferenciación celular como factor fuertemente predictivo de la de metástasis y que sólo los tumores con score de Gleason superior a 4 ó 5 presentan dicha afectación a distancia (Gimeno and Piñango 1994, Sauvain, Palascak et al. 2006).

Respecto a la correlación PSA-metástasis se ha señalado que para pacientes recientemente diagnosticados, que aún no han sido tratados, que presentan concentraciones de PSA iguales o menores de 10 ng/ml y que no tienen síntomas de metástasis óseas, la diseminación ósea es improbable por lo que los estudios de extensión tumoral no parecen ser necesarios a la hora de tomar una decisión clínica y/o terapéutica (Rudoni and Antonini 1995).

### 3. La Biopsia prostática transrectal

La biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal es uno de los procedimientos urológicos más comunes, con más de 1 millón de procedimientos realizados por año en Europa y Estados Unidos. Sigue siendo en la actualidad la prueba fundamental para el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata, apoyada indudablemente por las técnicas de imagen, las cuales han experimentado un importante desarrollo en los últimos años. Este desarrollo ha supuesto que mejore la calidad de dichas biopsias, y que por ende aumente la rentabilidad diagnóstica. Atrás quedó la biopsia digito-dirigida descrita por Astraldi en 1937 (*Astraldi A. Diagnosis of cáncer of the prostate: biopsy by rectal route. Urol Cutan Rev 1937;41: 421-7*) o la clásica biopsia por sextantes de Hodge en 1989. (*Hodge KK, Mc Neal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142:71-4*).

Las indicaciones para la biopsia de próstata incluyen un examen rectal digital sospechoso y Antígeno prostático específico (PSA), a menudo considerado en el contexto de otros factores de riesgo como la edad, la raza, la velocidad de PSA, y las comorbilidades. La biopsia suele ser bien tolerada, con un bajo riesgo de complicaciones mayores. Sin embargo, las complicaciones menores como el dolor y la hemorragia son frecuentes, y las complicaciones infecciosas han aumentado con el tiempo.

Con la introducción y aplicación de las técnicas anestésicas locales y de sedación, que comenzaron a utilizarse ampliamente, se permitió realizar biopsias con un mayor número de cilindros, sin incrementar el dolor percibido por el paciente, pudiendo así realizar biopsias extendidas y de saturación, y por ende, elevando las tasas de diagnóstico de cáncer de próstata.

A pesar de disponer de un elevado número de nomogramas referidos al cáncer de próstata, las principales guías terapéuticas no recomiendan en la actualidad ninguno de ellos, quedando relegados en la actualidad al ámbito local de cada institución que hubiera diseñado y validado alguno de éstos modelos predictivos.

La publicación inicial de Hodge en las biopsias transrectales de próstata mostró que un 90% de las alteraciones prostáticas palpables eran hipoecoicas, pero en los pacientes con PSA elevado y próstata normal solo un 30-40% de las lesiones hipoecoicas detectadas en la ETR tenían cáncer. Varios autores han intentado identificar los adjuntos de imagen para diferenciar cáncer del tejido prostático normal y, por lo tanto, localizar con precisión la lesión para la biopsia (*Hwang SI, Lee HJ. The future perspectives in transrectal prostate ultrasound guided biopsy. Prostate Int. 2014;2:153-60*). La ecografía color y el power doppler fueron inicialmente recomendados para la orientación de áreas cancerosas, pero los resultados clínicos no eran fiables (*Ezquer A, Ortega-Hrescak MC, Sanagua C, Roggia-Rebullida P, López R, Cenice F, et al. Transrectal doppler ultrasound during prostate biopsy: Clinical utility and limitations. Actas Urol Esp. 2015;39:13-9*). Los medios de contraste ecográficos que utilizan microburbujas estabilizadas (1-10 m) de gas, que tienden a acumularse dentro de las áreas de hipervascularidad, no mejoraron significativamente la detección de cáncer en comparación con los métodos convencionales. El concepto de elastografía el cual se basa en que los tejidos cancerosos poseen una rigidez relativamente alta como resultado de la densidad celular aumentada y, por lo tanto, se obtienen «imágenes de tensión» con y sin compresión manual de la próstata y el grado de desplazamiento (tensión) producido como resultado se utiliza para generar un elastograma (mapas de color) en tiempo real. Esta técnica parece tener una sensibilidad del 68 al 86% y una especificidad del 72 al 81% en el diagnóstico de cáncer de próstata confinado al órgano, pero se necesita investigación adicional antes de su uso clínico.

El HistoScanning de próstata es otra tecnología basada en la ecografía que usa la arquitectura del tejido para identificar regiones malignas y proporciona la determinación de objetivo en tiempo real; tiene una tasa de detección de cáncer del 35 al 55% en varios estudios (*Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Barret E, Macek P, Validire P, Galiano M, et al. Prostate histoscanning true targeting guided prostate biopsy: Initial clinical experience. World J Urol. 2015;33:1475-9*), (*Núñez-Mora C, García-Mediero JM, Patiño P, Orellana C, Garrido A, Rojo A, et al. Utility of Histoscanning™ prior to*

*prostate biopsy for the diagnosis of prostate adenocarcinoma. Actas Urol Esp. 2013;37:342-6).*

La Resonancia magnética (RM) se utilizó inicialmente para captar la imagen de la próstata a mediados de la década de 1980 y la evolución de la tecnología de RM ha proyectado más allá de las imágenes T1 y T2 en el presente uso clínico en imágenes de la próstata. Actualmente, la RM multiparamétrica utiliza tecnologías adicionales: contraste dinámico, imagen ponderada por difusión y espectroscopia para complementarse entre sí para mejorar el rendimiento general. La RM con contraste dinámico ha mostrado una alta precisión del 87-90% para la detección del cáncer, y enfermedades como la prostatitis y los nódulos de HBP vascularizados pueden producir falsos negativos (*Lista F, Castillo E, Gimbernat H, Rodríguez-Barbero JM, Panizo J, Angulo JC. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts the presence of prostate cancer in patients with negative prostate biopsy. Actas Urol Esp. 2015;39:85-91*). La RM con imagen ponderada por difusión utiliza la información de cambios de fase en los protones en movimiento causados por la aplicación de gradientes de codificación de movimiento para el medio ambiente molecular de los tejidos biológicos, y la facilidad con la que los protones se pueden difundir se expresa como coeficiente de difusión aparente. La arquitectura glandular normal permite una amplia difusión que representa mayor coeficiente de difusión aparente, pero en células de cáncer hay destrucción de esta estructura glandular, con una mayor densidad celular y una disminución del volumen intersticial que lleva a un coeficiente de difusión aparente inferior. Varios estudios han establecido firmemente la utilidad de la imagen ponderada por difusión en comparación con la RM convencional (*Mayor S. Targeted biopsy with MRI and ultrasound improves detection of high risk prostate cancer. BMJ. 2015;350:h472*). La espectroscopia con RM proporciona información espacial acerca de la concentración relativa de diferentes metabolitos intracelulares. Ratios más altas de colina + creatina/citrato son cada vez más indicativas de cáncer y posiblemente avisan de la agresividad del de próstata (*Zb'y'n 'S, Kr's'sák M, Memarsadeghi M, Gholami B, Haitel A, Weber M, et al. Technical note: Evaluation of the uncertainties in (choline + creatine)/citrate ratios measured by proton MR spectroscopic imaging in patients suspicious for prostate cancer. Rofo. 2014;186:698-702*). No hay directrices sobre la combinación de estas tecnologías para ser utilizadas en la formación de imágenes de la próstata. La biopsia guiada por RM puede ser por registro espacial, por registro de software (fusión), o por la técnica de calibre. El registro espacial ha demostrado aumentar la detección del cáncer en un 9%, mientras que el registro de software puede aumentarla hasta el 61%. La biopsia de fusión de RM ha mostrado resultados prometedores, sin embargo, el equipo y la experiencia no están ampliamente disponibles, incluso en los países desarrollados (*Fedorov A, Tuncali K, Fennessy FM, Tokuda J, Hata N, Wells WM, et al. Image registration for targeted MRI-guided transperineal prostate biopsy. J Magn Reson Imaging. 2012;36:987-92*).

Así pues, en la actualidad se aboga por aprovechar la irrupción y desarrollo de las distintos métodos de imagen, principalmente la resonancia magnética multiparamétrica, la cual aplicada en la próstata correctamente, permitirá dirigir la biopsia hacia una zona sospechosa, aumentando la rentabilidad diagnóstica, disminuyendo el número de cilindros necesarios y por ende la morbilidad de este procedimiento. Además servirá para estadificar y obtener información funcional del tumor. (*Jung AJ, Westphalen AC. Imaging prostate cancer. Radiol Clin North Am. 2012;50(6):1043-59*).

### Preparación para la realización de la biopsia transrectal de próstata

Para la realización de la biopsia transrectal de próstata de manera adecuada, y sobre todo para prevenir complicaciones durante o tras el procedimiento se han de realizar una serie de medidas:

#### Preparación del recto

Gil Vernet et al (*The role of endorectal iodine povidone gel on preventing urinary sepsis after transrectal prostate biopsy. Arch Es. Urol.2012;65 (4):463-466*) aplican 30gr de gel de povidona yodada al 10% intrarectal cubriendo toda la superficie de la mucosa anorrectal y al extremo distal del transductor, mostrando en sus resultados menor incidencia de infecciones genitourinarias, si bien es cierto que se trata de un estudio prospectivo descriptivo con ciertas limitaciones.

Lindert et al (*Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteriemia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol.2000;164:76-80.*) halla más infecciones en los pacientes sin preparación rectal, pero no utilizan profilaxis antibiótica alguna. Davis realizó un estudio hallando que casi todos los centros encuestados realizaban algún tipo de preparación (79%). La mayor parte usaban el enema inmediatamente previo a la biopsia; un 7% lo realizaban la noche antes y el 14% no usaban preparación (*Davis M, Sofer M, Kim SS, Soloway MS. The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique. J Urol.2002;167:566-570.*)

En los 3 grupos de nuestro estudio se aplicó como preparación intestinal un Enema de 250cc la noche anterior al procedimiento y otro la misma mañana.

#### Guías desechables

Existen muchos factores relacionados con el riesgo de complicaciones infecciosas en las biopsias prostáticas, como la falta de estandarización entre los urólogos en la profilaxis antimicrobiana previa a la biopsia, la alta incidencia de organismos resistentes y los diferentes métodos de desinfección de las guías reutilizables. Se ha informado que la contaminación de las herramientas utilizadas en las biopsias es la posible causa de infecciones que ocurren después de las biopsias prostáticas transrectales ecográficas (Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Pseudomonas aeruginosa infections associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsies--Georgia, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55: 776-7. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006; 55: 1177.*) Estos dispositivos tienen una guía de aguja que dirige la inserción de la aguja de biopsia. La aguja de biopsia recorre repetidamente la guía, ofreciendo la oportunidad de que se acumulen materiales fecales y sanguíneos. Los posibles problemas de esterilización con el equipo de biopsia de próstata fomentan el uso de equipo desechable. Tuncel et al. (*Tuncel A, Aslan Y, Sezgin T, Aydin O,*

Tekdogan U, Atan A: *Does disposable needle guide minimize infectious complications after transrectal prostate needle biopsy?* *Urology*. 2008; 71: 1024-7; discussion 1027-8) publicaron que el uso de una guía de aguja desechable reduce las complicaciones infecciosas. Estos autores determinaron que la bacteriuria asintomática, la fiebre alta y las ITU agudas eran estadísticamente más bajas en el grupo desechable en comparación con el grupo reutilizable un 4,5% frente al 9%; 5% frente a 10% Y 2% frente a 9%, respectivamente).

En las recomendaciones de la FDA (Food and Drug Administration) se describe claramente las instrucciones de procesamiento para equipos de biopsia transrectal, tales como un transductor, soporte de canal de biopsia y guía de aguja. Los riesgos de transmisión del virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana, durante biopsias de próstata fueron evaluados por Lessa et al. (Lessa F, Tak S, Devader SR, Goswami R, Anderson M, Williams I, et al.: *Risk of infections associated with improperly reprocessed transrectal ultrasound-guided prostate biopsy equipment*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29: 289-93).

En los 3 grupos de nuestro estudio se han utilizado guías desechables para la realización de cada una de las biopsias.

### Profilaxis Antibiótica

La presencia de infección tras la biopsia de próstata es una de las complicaciones mayor documentadas (Puig J, Darnell A, Bermudez P, et al. *Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary?* *Eur Radiol* 2006;16:939-43), por lo que existe una gran evidencia de apoyo a la profilaxis antimicrobiana (Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. *Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review*. *Eur Urol* 2008;54:1270-86).

Una revisión Cochrane mostró que la profilaxis antibiótica reduce significativamente bacteriuria, bacteriemia, fiebre, infección del tracto urinario (ITU) y hospitalización (Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto Jr N. *Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, CD006576). Un meta-análisis separado también concluyó que la profilaxis antimicrobiana disminuye la bacteriuria (Yang M, Zhao X, Wu Z, Xiao N, Lu C. *Meta-analysis of antibiotic prophylaxis use in transrectal prostatic biopsy*. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2009;34:115-23).

Las organizaciones profesionales recomiendan la profilaxis antimicrobiana de rutina para la realización de la biopsia de próstata transrectal (American Urological Association. *Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis*. American Urological Association Web site. <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Antimicrobial-Prophylaxis.pdf>. Accessed February 22, 2013).

Una reciente encuesta internacional informó que el 98,2% de los hombres sometidos a biopsia en 84 países recibieron profilaxis antimicrobiana, siendo las fluoroquinolonas las más comúnmente prescritas (92,5%) (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; 63:521–7). Aunque la pauta de tratamiento varia y es distinta según las series consultadas ( Smyth LG, Mulvin DW. Antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound biopsy of the prostate in Ireland. Ir J Med Sci 2012; 181:33–5), no hay ninguna pauta que muestre mayor beneficio respecto a otra (Sabbagh R, McCormack M, Peloquin 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; 11:2216–9), ( Tobias-Machado M, Correa TD, De Barros EL, Wroclawski ER. Antibiotic prophylaxis in prostate biopsy. A comparative randomized clinical assay between ciprofloxacin, norfloxacin and chloramphenicol. Int Braz J Urol 2003;29:313–9), (Petteffi L, Toniazzo GP, Sander GB, Stein AC, Koff WJ. Efficiency of short and long term antimicrobial therapy in transrectal ultrasound-guided prostate biopsies. Int Braz J Urol 2002;28: 526–32).*

Muchos estudios adicionales apoyan que una sola dosis de antibióticos puede ser suficiente (Briffaux R, Coloby P, Bruyere B, et al. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU Int 2009;103:1069–73, discussion 1073).

A pesar de estos esfuerzos, sigue existiendo un riesgo de complicaciones infecciosas después de la biopsia. Estas complicaciones van desde la bacteriuria asintomática, ITU y epididimitis hasta infecciones más graves como meningitis (Erdogan H, Ekin MN, Hoscan MB, Erdogan A, Arslan H. Acute bacterial meningitis after transrectal needle biopsy of the prostate: a case report. Prostate Cancer Prostatic Dis 2008;11:207–8), osteomielitis vertebral (Rajgopal R, Wang Y, Faber KJ, Izawa JI. Vertebral osteomyelitis following transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. Can Urol Assoc J 2012;6:E20–2), sepsis y shock séptico (Carmignani L, Picozzi S, Spinelli M, et al. Bacterial sepsis following prostatic biopsy. Int Urol Nephrol 2012;44:1055–63), (Kato R, Suzuki Y, Matsuura T, et al. Septic shock due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* after trans-rectal prostate needle biopsy [in Japanese]. Hinyokika Kyo 2010;56:453–6).

En nuestro estudio hemos utilizado profilaxis antibiótica en todos los grupos (A, B y C), si bien es cierto que se han aplicado distintos protocolos de profilaxis según el centro.

### Técnicas de Anestesia-Sedación

A partir de trabajos como los de Nash (Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. J Urol.1996;155:607-609) el uso de anestesia local ha mostrado mejor tolerancia a esta técnica, por lo que su uso se ha generalizado y ha permitido incrementar el número de muestras por procedimiento.

La anestesia local en los plexos prostáticos posterolaterales es la técnica estándar (Ukimura O, Coleman JA, de la Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: Indications, techniques, and implications for patient care. Eur Urol. 2013;63:214-30), ya que este paquete neurovascular es la principal fuente nerviosa de la próstata, quedando el resto en la zona

superolateral y anterior de la próstata en un porcentaje muy bajo.( *Ganzer R, Stolzenburg JU, Neuhaus J, Weber F, Fuchshofer R, Burger M, et al. Anatomical study of pelvic nerves in relation to seminal vesicles, prostate and urethral sphincter: Immunohistochemical staining, computerised planimetry and three-dimensional reconstruction. J Urol. 2014).*

El metaanálisis de Hergan et al fue el primero en aportar evidencia con alto grado de recomendación para la utilización de este tipo de anestesia (*Hergan L, Kashefi C, Parsons JK. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A meta-analysis. Urology. 2007;69:520-5).* También se ha corroborado la superioridad de este método frente a los anestésicos locales tipo gel como demuestran distintos estudios(*Lee C, Woo HH. Current methods of analgesia for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy—a systematic review. BJU Int. 2014;113 Suppl 2:48---56*)y (*Tiong HY, Liew LC, Samuel M, Consigliere D, Esuvaranathan K. A meta-analysis of local anesthesia for transrectal ultrasoundguidedbiopsy of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10:127-36*) y (*Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local Anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. J Urol.2001;166:1343-1345*) y respecto a los supositorios de diclofenaco o rofecoxib (*Ragavan N, Philip J, Balasubramanian SP, Desouza J, Marr C, Javle P. A randomized, controlled trial comparing lidocaine periprostatic nerve block, diclofenac suppository and both for transrectal ultrasound guided biopsy of prostate. J Urol. 2005;174:510-).*

En el estudio realizado por Issa et al se puso de manifiesto que los anestésicos más comúnmente utilizados son bupivacaina al 0,25%, Lidocaina al 2%, Articaina al 1%, Gel de lidocaína al 2%. (*Issa MM, Bux S, Chun T, Petros JA, Labadia AJ, AnastasiaK et al. A randomized prospective trial of intrarrectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience. J Urol.2000;164:397-399).*

Existen agentes inductores anestésicos, para la realización de la biopsia de próstata, como el Oxido Nitroso (Entonox) y Propofol, con un margen de seguridad aceptable como se ha demostrado en distintos trabajos publicados. (*MASOOD, J.; SHAH, N.; LANE, T. y cols.: “Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study”. J. Urol., 168: 116, 2002*) y (*PETERS, J.L.; THOMPSON, A.C.; McNICHOLAS, T.A. y cols.: “Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation”. BJU Int., 87: 827, 2001).*

Con respecto a los pacientes de nuestro estudio en el grupo A y C se utilizó como analgesia la sedación general, y en el grupo B se utilizó la inyección local de anestésico a través de la guía de la sonda transrectal con 10 cc de mepivacaína al 2%.

En nuestra serie se apreció que la probabilidad de presentar infección con fiebre posterior al procedimiento es superior cuando se aplica anestesia local inyectable respecto a sedación general, independientemente de la ausencia de diagnósticos secundarios. Este hallazgo se puede deber a que las biopsias con sedación son realizadas

en quirófano y las biopsias con anestesia local en la consulta, con todos las consecuencias que ello implica desde el punto de vista de la asepsia antes y durante el procedimiento.

Del mismo modo se comprobó que la probabilidad de presentar retención aguda de orina después del procedimiento fue superior cuando se aplicó anestesia local inyectable respecto a sedación general, independientemente de la ausencia de diagnósticos secundarios.

### Posición del paciente

La posición del paciente durante la biopsia de próstata más frecuente según las series consultadas es en decúbito lateral izquierdo con las rodillas y caderas flexionadas, como se ha comentado previamente. La posición de litotomía es otra opción a tener en cuenta, sobre todo en las biopsias por vía perineal, planificación del tratamiento con braquiterapia o la colocación de marcadores fijos de oro en la terapia con haz externo. También es preferible cuando se pretende utilizar ultrasonidos con doppler color para identificar áreas de hipertermia..

En nuestro caso, coincidiendo con la bibliografía consultada, se ha utilizado en la mayoría de los casos la posición en decúbito lateral izquierdo, si bien es cierto que en algunos pacientes se ha utilizado la posición de litotomía.

### Número de cilindros

El número de cilindros precisos para una óptima detección del adenocarcinoma prostático esta todavía en discusión. Prácticamente todos los estudios han mostrado una mayor detección de cáncer al aumentar el número de muestras en comparación de la técnica por sextantes clásica definida por Hodge en 1989. (*Hodge KK, Mc Neal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142:71-4*).

En un estudio realizado por Haas GP et al de 164 autopsias, en las que se realizó una biopsia de 18 cilindros (12 esquemas extendidos más 6 cilindros en sextantes adicionales de la zona transicional o la zona central) en pacientes que no habían sido previamente sometidos a biopsia clínica (similar a la biopsia inicial) , el análisis por secciones reveló que la técnica de 12 núcleos detectó la mayoría de los cánceres clínicamente significativos con una sensibilidad del 80% ] (*Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. J Natl Cancer Inst 2007;99:1484–9*). Los autores concluyeron que la capacidad de detectar el cáncer estaba más relacionada con el lugar de muestreo que con el número de muestras de biopsia tomadas y que el tejido de la zona periférica (donde el cáncer de próstata asienta preferentemente) se produce se muestrea más adecuadamente con cilindros tomados de las zonas laterales y apicales.

El esquema de biopsia de 12 cilindros (plantilla de sextante más muestreo dirigido lateralmente de cada plantilla de sextante) se ha convertido en el método más aceptado en los últimos años, con algunos autores añadiendo un cilindro desde el ápex extremo

de cada lado basado en que éste es el sitio de asiento más frecuente que podría pasar desapercibido durante la biopsia inicial (*Wright JL, Ellis WJ. Improved prostate cancer detection with anterior apical prostate biopsies. Urol Oncol 2006;24: 492–5*). El debate continúa sobre si hay valor en el ajuste del número de cilindros basados en la edad o el volumen de la próstata. Hasta ahora, los datos no han demostrado un valor claro para la biopsia inicial guiada por imágenes, pero la experiencia emergente tiene el potencial de cambiar eso.

El nomograma de Viena sugirió un número mínimo de núcleos (rango: 8-18) basado en la edad del paciente y el volumen de la glándula en el intervalo PSA 2-10 ng / ml para asegurar el 90% de certeza de la detección del cáncer.

Sin embargo, la mayoría de los estudios iniciales de biopsia han demostrado que un aumento adicional del número de núcleos de biopsia > 12-14 o una plantilla de saturación no tiene un beneficio significativo y no disminuye la tasa de biopsia positiva durante la biopsia subsiguiente (*Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175: 1605–12*), (*Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175: 1605–12*).

Las Guías Europeas de Cáncer de Próstata 2015 recomiendan en un volumen glandular de 30-40cc obtener al menos 8 cilindros, no considerando adecuada ya la biopsia por sextantes. Además, considera que la obtención de más de 12 cilindros no es significativamente más concluyente (grado de comprobación científica 1a).

Con respecto a la biopsia de vesículas seminales no queda clara su indicación. Con concentraciones de PSA >15-20 ng/ml, una biopsia sólo es útil cuando el resultado tendrá una repercusión decisiva en el tratamiento, es decir, si se descarta una extirpación radical del tumor o la radioterapia con intención curativa. Con concentraciones de PSA >15-20ng/ml, la posibilidad de afectación tumoral es del 20-25% (Grado de comprobación científica 2a).

En nuestro caso se han obtenido GA (16 cilindros), GB (12 cilindros) y GC (20 cilindros) en primera biopsia. Los grupos A y B, que como comentamos anteriormente han utilizado la sedación como analgesia son los que han obtenido más cilindros en primera biopsia, quizá ello este relacionado con la mayor tranquilidad y confort que experimenta el paciente al estar sedado, lo cual aumenta la posibilidad de explorar con mayor minuciosidad la próstata y obtener el numero de cilindros deseado, en contraposición a los pacientes a los que se le aplica anestesia local.

### Biopsias de repetición

La mayoría de los estudios existentes sobre biopsia de próstata de repetición después de biopsia de próstata previa indican que hasta el 30% de los pacientes tienen cánceres que no se identificaron previamente, por lo que repetir la biopsia de próstata es una consideración en cualquier paciente en el que los valores de PSA siguen siendo sospechosas después de una primera biopsia negativa (*Campos-Fernandes J-L, Bastien L, Nicolaiew N, et al. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21- sample needle biopsy. Eur Urol 2009;55:600–9*), (*Zaytoun OM, Moussa AS, Gao T, Fareed K, Jones JS. Office based transrectal saturation biopsy improves prostate cancer detection compared to extended biopsy in the repeat biopsy population. J Urol 2011;186:8504*)

Los estudios realizados con sistemas modernos de imagen (incluyendo RM multiparamétrica, ultrasonidos, multiparamétrica o una técnica de fusión MR / US) podrían tener un papel aún más relevante en la visualización de cánceres clínicamente significativos para facilitar el muestreo preciso de un área sospechosa en el ajuste PB repetido (*Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. J Urol 2010; 183:520–7*), (*Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. J Urol 2007;178:464–8*).

Las ubicaciones de muestreo de cáncer en la cara anterior prostática podría ser mejorada utilizando nuevas técnicas de RM y ultrasonidos (*Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. Eur Radiol 2009;19:470–80*), (*Sumura M, Shigeno K, Hyuga T, Yoneda T, Shiina H, Igawa M. Initial evaluation of prostate cancer with real-time elastography based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy: a preliminary study. Int J Urol 2007;14:811–6*).

Otra indicación ampliamente reconocida para realizar biopsias de próstata de repetición en la emarcada en el seno de un protocolo de vigilancia activa en cáncer de próstata.

### Biopsia por saturación

El término “biopsia por saturación” acuñado por Stewart et al. en 2001 (*Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. J Urol. 2001;166:86--91, discussion 91-2*), lo que implica la obtención de 20 o más cilindros sistemáticamente. El principio de aumentar la detección del cáncer con el aumento de los núcleos de la biopsia y la realización de biopsias específicas en segmentos predefinidos finalmente resultó en el concepto de la biopsia por saturación. La biopsia por saturación realizada en pacientes con biopsia negativa previa mostró una detección

del cáncer significativamente mayor que una repetición de biopsia de 12 o 18 núcleos. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado que la detección de cáncer parece estabilizarse más allá de 20 núcleos, pero se asoció con un aumento significativo de las complicaciones relacionadas con la biopsia.

### **Profilaxis Antibiótica para la biopsia de próstata transrectal**

La profilaxis antibiótica se define como la administración de antimicrobianos a sujetos sin evidencia de infección previa con objeto de prevenir las complicaciones infecciosas postoperatorias.

Se ha descrito, que aproximadamente un 11,5% de los pacientes podrían llegar a tener ITU derivada de la realización la biopsia transrecta de prostata, llegando a la sepsis grave en un 2% de los casos. (Lujan Galan M, Paez Borda A, Fernandez Gonzalez I, Romero Cajigal I, Gómez de Vicente JM, Berenguer Sánchez A. *Efectos adversos de la biopsia prostática transrectal. Un análisis de 303 procedimientos. Actas Urol Esp. 2001;25:46-49*).

Desde la descripción de la técnica transrectal, casi todos los grupos utilizan algún tipo de profilaxis, dado que la pared del recto no va a ser estéril en ningún caso.

Existen múltiples regímenes de tratamiento antibiótico profiláctico tanto orales como intravenosos, de pauta larga o corta, existiendo opciones ampliamente variadas a la hora de diseñar una estrategia de profilaxis antibiótica.

Las primeras guías definieron el uso de fluoroquinolonas como profilaxis antibiótica por su gran penetración en el tejido prostático, hecho que ha determinado que la mayoría de los centros siga usando esta familia de antibióticos (Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Camby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. *Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. J Urol 2002;168:1021-1023*)

Sin embargo, el aumento de resistencias a este tipo de fármacos, ha motivado que se utilicen otras familias de antibióticos como los aminolucósidos (100mg de tobramicina media hora antes del procedimiento y a las 12h del mismo), asociación aminoglucósidos con quinolonas o Fosfomicina-Trometamol (3g 1hora antes del procedimiento y 3g cuatro días después) sin encontrar aumento del número de infecciones.

Otros autores han descrito un menor número de infecciones manteniendo el antibiótico durante varios días. (Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S. *Infection after transrectal core biopsies of the prostate: risk factors and antibiotics prophylaxis. Br J Urol.1996; 77:851-855*) (Sieber PR, Rommel FM, Augusta VE. *Antibiotic prophylaxis in ultrasound guided transrectal prostate biopsy. J Urol.1997; 157:2199-2200*).

Existen distintos trabajos que demuestran el beneficio de realizar una correcta profilaxis antibiótica previa a la biopsia de próstata transrectal, logrando una reducción significativa de la bacteriuria en comparación con placebo, sin que ello se traduzca en todos los casos de un descenso significativo de la bacteriemia o de las complicaciones infecciosas. (Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. *Antibiotic prophylaxis for transrectal*

*needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int. 2000;85:682 ) y (Crawford ED, Haynes AL Jr, Story MW, Borden TA. Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. J Urol. 1982;127:449-51) y ( Melekos MD. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. Int Urol Nephrol. 1990;22:257-6) y . ( Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology. 1998;52:552-8) y (Puig J, Darnell A, Bermudez P, Malet A, Serrate G, Bare M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? Eur Radiol. 2006;16:939-43)*

Melekos et al (*Melekos MD. Efficacy of prophylactic antimicrobial regimens in preventing infectious complications after transrectal biopsy of the prostate. Int Urol Nephrol. 1990;22:257-6*) en un estudio prospectivo y aleatorizado de 81 pacientes que distribuyeron en 4 grupos, observaron que tanto la bacteriuria como la bacteriemia en términos porcentuales, fueron menores en todos los grupos en comparación con el grupo control. No obstante sólo fueron estadísticamente significativas las diferencias observadas entre el grupo control, que recibió únicamente un enema salino, y el grupo que recibió piperacilina intravenosa más un enema de povidona)

Aron et al (*Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. BJU Int. 2000;85:682 )* demostraron que las complicaciones infecciosas fueron más numerosas en el grupo con placebo que en los grupos con profilaxis, en su ensayo clínico aleatorizado de 231 pacientes.

Kapoor et al . (*Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, et al. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. Urology. 1998;52:552-8*) en su estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego, distribuyeron aleatoriamente a 537 pacientes en 2 grupos, un grupo con placebo y otro grupo que recibió un comprimido de ciprofloxacino 500mg entre 30 minutos y 120 min antes de la biopsia. Se observó una disminución estadísticamente significativa de la bacteriuria en el grupo con profilaxis)

Puig et al (*Puig J, Darnell A, Bermudez P, Malet A, Serrate G, Bare M, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is antibiotic prophylaxis necessary? Eur Radiol. 2006;16:939-43*) en un estudio retrospectivo de 1018 biopsias divididas en 2 grupos con y sin profilaxis, observaron un aumento significativo de las complicaciones significativas en el grupo sin profilaxis, mostrando un 64% de posibilidades de no ser infectado en el grupo con profilaxis, mientras que el número de pacientes a tratar para evitar una complicación infecciosa fue 15.

Bootsma et al (*Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. Eur Urol. 2008;54:1270-86*) en una revisión de 6 estudios aleatorizados que compararon profilaxis antibiótica con placebo, apreciaron en todos ellos una reducción significativa de la bacteriuria en los grupos con profilaxis, aunque al analizar el impacto de la profilaxis en la reducción de la bacteriemia o de las infecciones genitourinarias sintomáticas, las conclusiones no fueron tan evidentes.

Frente a estos postulados, Enlund et al (*Enlund AL, Varenhorst E. Morbidity of ultrasound-guided transrectal core biopsy of the prostate without prophylactic antibiotic therapy. A prospective study in 415 cases. Br J Urol. 1997;79:777-80*) defienden la profilaxis pero únicamente en pacientes con especial riesgo de infección, especialmente en los pacientes con prótesis cardiacas o los pacientes con historia de infecciones urinarias.

Aus et al (*Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate –risk factors and antibiotic prophylaxis. BJU Int. 1996;77:851-5.*) observaron en un estudio aleatorizado de 491 pacientes, que la profilaxis antibiótica lograba una reducción estadísticamente significativa de la fiebre sólo en los pacientes diabéticos, portadores de sonda, o con historia previa de infección urinaria.

En nuestra serie se han utilizado 3 regímenes distintos de profilaxis antibiótica, así pues en el GA se ha utilizado Fosfomicina 500mg/8h vía oral 3 días previos al procedimiento, continuando con la misma posología hasta 3 días después del mismo, en el GB Ciprofloxacino 500mg/12h vía oral 1 día previos al procedimiento, continuando con la misma posología hasta 1 día después del mismo, y en el grupo C Metronidazol 1500 mg endovenoso en monodosis en la hora previa al procedimiento por vía intravenosa, Tobramicina 100mg endovenoso 1 hora previo al procedimiento y a las 8 horas del mismo una segunda dosis de 100mg intravenoso. Amoxicilina 1000 mg/ácido clavulánico 200mg 1 hora previo al procedimiento y a las 8 horas del mismo una segunda dosis.

La tasa de E. Coli resistente a fluorquinolonas se está incrementando año a año, siendo mayor del 30% en algunos hospitales españoles. De hecho, hay estudios publicados en los que se constata que en los pacientes que sufrieron sepsis tras la biopsia transrectal de próstata, un 75% presentaba historia previa de consumo de quinolonas (*Miura T, Tanaka K, Shigemura K, Nakano Y, Takenaka A, Fujisawa M. Levofloxacin resistant Escherichia coli sepsis following an ultrasound-guided transrectal prostate biopsy: report of four cases and review of the literature. Int J Urol. 2008;15:457–9 Review*).

A tenor de lo que este dato nos ofrece y teniendo en cuenta que el antibiograma que se obtiene en los pacientes con fiebre tras biopsia transrectal de próstata es bastante similar, incluso entre estudios de distintos países (*Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, Macchia RJ, Blank W, Grunberger I, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy. Are fluoroquinolones still effective prophylaxis? J Urol. 2008;179:952–5 discussion 955. Epub 2008 Jan 22.*) resulta pertinente pensar en un cambio en las recomendaciones sobre la profilaxis, considerando otras alternativas como primera opción como podrían ser las cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, la fosfomicina trometamol, así como la amoxicilina-clavulánico, por tratarse de antibióticos con una sensibilidad mayor y obtener unas concentraciones en el parénquima prostático aceptables. (*CamK, KayikciA, AkmanY, ErolA. Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy. Int J Urol. 2008;15:997–1001 Epub 2008 Aug 20* ).

La administración de 2 dosis de 3g de Fosfomicina-Trometamol separadas 3 días otorga un potencial terapéutico para infección urinaria equivalente al de otros regímenes de 5 días de tratamiento. Así, la elevada tasa de respuesta, junto con la baja tasa de resistencia y la posibilidad de llevar a cabo una pauta de tratamiento aun más corta, apoyan su posible empleo en profilaxis antibiótica en procedimientos urológicos, incluida la biopsia de próstata. (Palou J, Angulo JC, Ramón de Fata F, García-Tello A, González- Enguita C, Boada A, et al. *Randomized comparative study for the assessment of a new therapeutic schedule of fosfomycin trometamol in postmenopausal women with uncomplicated lower urinary tract infection. Actas Urol Esp.* 2013;37:147-55).

Debido a la baja tasas de resistencias, decidimos utilizar en el grupo A Fosfomicina 500mg/8h vía oral 3 días previos al procedimiento, continuando con la misma posología hasta 3 días después del mismo.

### Inicio de la profilaxis antibiótica

En la literatura actual, hay grupos en los que el antibiótico se administra 24h antes de realizar la biopsia, existiendo otros en las que se administra el mismo día del procedimiento.

En el trabajo de Lindstedt et al (*Lindstedt S, Lindstrom U, Ljunggren E, Wullt B, Grabe M. Single-dose antibiotic prophylaxis in core prostate biopsy: Impact of timing and identification of risk factors. Eur Urol.*2006;50:832-7) se analizó específicamente el momento de administración del antibiótico (monodosis de ciprofloxacino vía oral), no se encontraron diferencias en la tasa de infecciones sintomáticas entre tomar el antibiótico 2h antes o inmediatamente antes de la biopsia.

Argyropoulos et al (*Argyropoulos AN, Doumas K, Farmakis A, Liakatas I, Gkialas I, Lykourinas M. Time of administration of a single dose of oral levofloxacin and its effect in infectious complications from transrectal prostate biopsy. Int Urol Nephrol.* 2007;39:897-903) compararon la administración de levofloxacin oral 30-60 min antes o inmediatamente después de la biopsia, tampoco apreciaron diferencias en las complicaciones infecciosas entre ambos grupos.

Con respecto a los pacientes de nuestro estudio, como hemos comentado anteriormente, los regímenes han sido variados también al inicio de los mismos así pues en los pacientes del GA la profilaxis se ha aplicado 3 días previos al procedimiento, continúan con la misma posología hasta 3 días después del mismo, en el GB 1 el inicio de la misma fue día previo al procedimiento, continuando con la misma posología hasta 1 día después del mismo, y en el grupo C en la hora previa al procedimiento.

### Pauta oral o parenteral

Existe poca casuística en la que se compare la profilaxis oral versus profilaxis parenteral del mismo antibiótico, por lo que los resultados son dispares. En otros artículos comparan una y otra vía de administración pero usando antibióticos diferentes, por lo que a nuestro juicio sus no otorgan un valor de juicio sobre que pauta es mejor.

Cam et al (Cam K, Kayikci A, Akman Y, Erol A. *Prospective assessment of the efficacy of single dose versus traditional 3-day antimicrobial prophylaxis in 12-core transrectal prostate biopsy. Int J Urol. 2008;2*) en un estudio prospectivo, aleatorizado, de 400 pacientes, distribuidos en 3 grupos que recibieron ceftriaxona intramuscular (grupo 1), ciprofloxacino por vía oral durante 3 días (grupo 2) o ciprofloxacino por vía oral en monodosis (grupo 3), no encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos.

Santos Arrontes et al (Santos Arrontes D, Lujan Galan M, Pascual Mateo C, Chiva Robles V, Fernandez Gonzalez I, Berenguer Sanchez A. *Análisis descriptivo de los efectos adversos de la biopsia transrectal prostática en 603 procedimientos. Arch Esp Urol. 2004;57:601-5*) obtuvieron mayores tasas de fiebre postbiopsia en pacientes que recibieron tobramicina intramuscular que entre quienes recibieron ciprofloxacino por vía oral; estas estas diferencias eran estadísticamente significativas.

Del mismo modo que en el anterior apartado, en este caso se ha utilizado la pauta oral para GA y GB, y la pauta parenteral para GC, no obteniendo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a si esto afectaba la existencia de mayor número de infecciones.

#### Pauta larga, corta o monodosis

Según la duración de la misma, una pauta puede ser larga (cuando se administra un periodo igual o superior a 4 días), corta (cuando se administra durante 1-3 días) o en dosis única o monodosis. La tendencia de los últimos años aboga por un abandono progresivo de las pautas largas a favor de las pautas cortas o de la monodosis.

Distintos trabajos comparan las complicaciones de las quinolonas administradas en monodosis frente a las pautas cortas y no han observado diferencias entre ambos grupos. (Tobias-Machado M, Correa TD, De Barros EL, Wroclawski ER. *Antibiotic prophylaxis in prostate biopsy. A comparative randomized clinical assay between ciprofloxacin, norfloxacin and chloramphenicol. Int Braz J Urol. 2003;29:313-9*)

#### Factores dependientes del paciente

En pacientes con urocultivos positivos previos a la biopsia, historia de infecciones urinarias, estados de inmunosupresión, diabetes, portadores de catéteres urinarios, anomalías congénitas del tracto urinario, riesgo de endocarditis, el tratamiento previo de la infección, o la prolongación de la profilaxis pueden ser razonables, ya que las complicaciones pueden incrementarse notablemente en este grupo de pacientes.

Viajar a áreas con alta prevalencia de patógenos resistentes, e infección previa por bacterias resistentes a fluorquinolonas se han identificado como factores de riesgo previos a realización de biopsia transrectal de próstata (Cussans Amelia, Somani Bhaskar K, Basarab Adriana, Dudderidge Timothy J. *The role of targeted prophylactic antimicrobial therapy before transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy in reducing infection rates: a systematic review. BJU Int. 2015;Dec28doi:10.1111/bju.13402*)

Especial interés presentan aquellos pacientes con estados de coagulopatía conocidos o que están recibiendo tratamiento antiagregante o anticoagulante. Las dosis bajas de aspirina (100mg) no son una contraindicación absoluta (Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. *Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014.* [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer\\_LRLV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf)). No debe realizarse el procedimiento sin la presencia de unas pruebas de coagulación recientes dentro de la normalidad, así como una cifra plaquetaria adecuada.

En pacientes con riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana, portadores de válvulas, etc los antibióticos de elección son las penicilinas (ampicilina o amoxicilina) o, como alternativa, la vancomicina asociadas o no a aminoglucósidos. (*Grupo de Trabajo de Endocarditis Infecciosa de la Sociedad Europea de Cardiología. Guía de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa. Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2004;57:952-62.*)

Con respecto al volumen prostático Hay autores que consideran que un tamaño prostático mayor es un factor de riesgo para del desarrollo de una infección (Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, Canby-Hagino E, Foley JP, Rozanski TA. *Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. J Urol. 2002;168: 1021–*) y (Luján Marco S, Bango Garcí'a V, Arlandis Guzmán S, Di Capua Sacoto C, Bahí'lo Mateu P, Trassierra Villa M, et al. *Comparative study between analgesic efficacy and safety of meperidine compared with lidocaine periprostatic infiltration in transrectal ultrasound guided prostate biopsy. Actas Urol Esp. 2009;33: 30–4*) sin embargo, otros estudios como el de Moreno-Alarcón et al en 2010 no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el volumen prostático y la tasa de infecciones. (Moreno Alarcon C, López González PA, López Cubillana P et al. *Actas Urol Esp;2010 Jun;34 (6):531-6*)

En cuanto a pacientes con biopsia previa, no se han encontrado diferencias en la incidencia de fiebre, a pesar de que algunos autores consideran un factor de riesgo el haber realizado otras biopsias transrectales de próstata en el mismo paciente. (Shigehara K, Miyagi T, Nakashima T, Shimamura M. *Acute bacterial prostatitis after transrectal prostate needle biopsy: clinical analysis. J Infect Chemother. 2008;14:40–3 Epub 2008 Feb 24*)

### **Complicaciones de la biopsia prostática transrectal**

Las complicaciones derivadas de la realización de la la biopsia prostática transrectal suelen ser, aunque frecuentes, leves por lo general y autolimitadas y el paciente las suele percibir como inherentes a la prueba. Sin embargo aunque la frecuencia de complicaciones mayores es baja, pueden ser de extrema gravedad. Éstas no suelen presentarse de manera inmediata y requerirán de una consulta pronta para mejorar su pronóstico.

Las complicaciones más frecuentes se dividen en No infecciosas (hemorragia, dolor y síntomas del tracto urinario inferior) e infecciosas (leves y graves).

## No infecciosas

### Hemorragia

Una de las complicaciones más frecuentes e incómodas de la biopsia transrectal de próstata es la hemorragia en sus distintas formas: como hematuria, hematospermia sangrado rectal. Por lo general los episodios de sangrado suelen ser, leves y autolimitados. En pacientes sin coagulopatía, la incidencia de estas complicaciones varía con factores dependientes del paciente tales como el tamaño de la próstata, la medicación anticoagulante y los factores inherentes al procedimiento tales como el número de núcleos de biopsia tomados.

### Hematuria

La hematuria visible después de la biopsia transrectal de próstata es común, con tasas informadas de 10-84% (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.*), (NamRK, SaskinR, LeeY, et al. *Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. J Urol 2013;189(Suppl 1):S12-7; discussion S17-8.*), (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;110:369-74*)

Esta amplia tasa puede explicarse por diferentes definiciones de hematuria (sangre visible, necesidad de cateterismo o ingreso hospitalario), duración y método de recolección de datos. Además, las tasas más altas se observan en los estudios prospectivos que han utilizado entrevistas médico-paciente, y las tasas más bajas se observan en los cuestionarios postales (Ecke TH, Gunia S, Bartel P, Hallmann S, Koch S, Ruttloff J. *Complications and risk factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. Urol Oncol 2008;26:474-8*).

En un estudio de cohorte anidado reciente (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.*), los cuestionarios informados por el paciente identificaron hematuria en el 65,8% de los pacientes, aunque generalmente no molestó a los hombres (6,2% calificó como un problema mayor o moderado). En el grupo de Rotterdam del estudio europeo aleatorizado de detección de cáncer de próstata (ERSPC), se observó hematuria de más de 3 días en el 22,6% de los hombres y correlacionada con los volúmenes de la próstata ( $r = 0,096$ ;  $p < 0,001$ )  $0,076$ ;  $p < 0,001$ ) (Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. *Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 2002;60:826-30.*). Otros también han encontrado una mayor hematuria con mayor volumen de la próstata (Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. *Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. Urology 2011; 77:910-4.*)

La influencia del número de cilindros de biopsia en el sangrado es controvertida. En 760 hombres, Ghani et al. encontró que la prevalencia de hematuria no varía con el número de cilindros obtenidos en la biopsia (44% con 6 núcleos, 41% con 8 núcleos, y 39% con 12 núcleos, respectivamente) (Ghani KR, Dundas D, Patel U. *Bleeding after transrectal ultrasound-nography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol.* BJU Int 2004;94: 1014–20), mientras que otros han informado más sangrado con mayor número de cores obtenidos (Chowdhury R, Abbas A, Idriz S, Hoy A, Rutherford EE, Smart JM. *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:e64–70)

La presencia de hematuria leve es la forma más habitual de presentación tras la realización de una biopsia prostática, existiendo aproximadamente un 14,5% de pacientes que refieren hematuria que se prolonga más de un día ,(Mottet N., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. *Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014.*[http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer\\_LRLV2.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf)) tan solo un 0,15-0,30 de pacientes biopsiados podrían requerir ingreso y un 0,4% sondaje por el mismo motivo. (Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. *Systematic review of complications of prostate biopsy.* Eur Urol 2013 Dec;64(6):876-92.)

Varios autores han informado de que el tamaño de la aguja (calibre 18 vs calibre 16) no afecta a las tasas de sangrado (Saredi G, Sighinolfi MC, Fidanza F, et al. *Does needle calibre affect pain and complication rates in patients undergoing transperineal prostate biopsy? A prospective, randomized trial.* Asian J Androl 2009;11:678–82), (Cicione A, Cantiello F, De Nunzio C, Tubaro A, Damiano R. *Prostate biopsy quality is independent of needle size: a randomized single-center prospective study.* Urol Int 2012;89:57–60), (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: 97–101)

Curiosamente, se encontró que los enemas prebiopsicos aumentan las tasas de hematuria y hemospermia (2,5% [sin enema] vs 7,9% [enema], p <0,001)

Aunque la mayoría de los hombres tienen hematuria leve sin complicaciones, una minoría desarrolla hematuria severa (Toren P, Razik R, Trachtenberg J. *Catastrophic sepsis and hemorrhage following transrectal ultrasound guided prostate biopsies.* Can Urol Assoc J 2010;4:E12-4).

En contraste con las complicaciones infecciosas relacionadas con la biopsia transrectal de próstata, las tasas de problemas de sangrado no cambiaron entre 1996 y 2005, a pesar de la tendencia creciente del número de cilindros obtenidos en la biopsia de próstata durante este período. De manera similar, en la Epidemiología y Resultados Finales de la SEER-Medicare USA, los ingresos por complicaciones urológicas no infecciosas como la hemorragia no aumentaron con el tiempo y fueron similares entre las sesiones de biopsia inicial y de repetición (Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. *Is repeat prostate biopsy associated with a greater risk of hospitalization? Data from SEER–Medicare.* J Urol 2013;189:867–70)

En resumen, la hematuria de carácter leve es común después de la biopsia de próstata, mientras que el sangrado significativo que requiere hospitalización ocurre en <1% de los casos.

### Rectorragia

La tasa de rectorragia varía entre el 1,3% y el 45% (*AUA/SUNA white paper on the incidence, prevention and treatment of complications related to prostate needle biopsy. American Urological Association Web site. [http://www.auanet.org/common/pdf/practices-resources/quality/patient\\_safety/Prostate-Needle-Biopsy-White-Paper.pdf](http://www.auanet.org/common/pdf/practices-resources/quality/patient_safety/Prostate-Needle-Biopsy-White-Paper.pdf). Accessed February 22, 2013*), (Lee L, Pilcher J. *The role of transrectal ultrasound and biopsy in the diagnosis and management of prostate cancer. Imaging 2008;20: 122–30*).

McCormack et al. informaron de que esta tasa se ve afectada por el número de núcleos de biopsia y el uso de la anticoagulación, pero no el tamaño de la aguja (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: 97–101*)

Ghani et al. encontraron tasas significativamente más altas, pero no de la duración de la hemorragia rectal con 8 a 10 cilindros (26-27%) en comparación con 6 cilindros (17%) (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: 1014–20*).

Menos sangrado rectal se informó en el estudio ERSPC (1,3%), y no hubo correlación con otros parámetros registrados (Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. *Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 2002;60:826–30*)

Rosario et al. sugieren que la hemorragia rectal era más común de lo que se informó anteriormente (36,8%), pero sólo el 2,5% encontró un problema mayor o moderado (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*).

Así pues, al igual que con la hematuria, el sangrado rectal se percibe generalmente como de menor importancia y de poca importancia en hombres apropiadamente aconsejados. La hemorragia rectal masiva es infrecuente pero puede poner en peligro la vida.

Las opciones de tratamiento incluyen taponamiento rectal del balón, inyección endoscópica de adrenalina o escleroterapia o recorte directo del vaso (Dodds PR, Boucher JD, Shield DE, et al. *Are complications of transrectal ultrasound-guided biopsies of the prostate gland increasing? Conn Med 2011;75:453–7*), (Katsinelos P, Kountouras J, Dimitriadis G, et al. *Endoclipping treatment of life-threatening rectal*

bleeding after prostate biopsy. *World J Gastroenterol* 2009;15:1130–3), (Braun KP, May M, Helke C, Hoschke B, Ernst H. Endoscopic therapy of a massive rectal bleeding after prostate biopsy. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1125–9), (Pacios E, Esteban JM, Breton ML, Alonso MA, Sicilia-Urban JJ, Fidalgo MP. Endoscopic treatment of massive rectal bleeding following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:561–2)

Los sangrados rectales podrían estar relacionados con la edad, toma de antiagregantes o anticoagulantes previamente, presencia de hemorroides internas o externas, número de cores obtenidos, biopsia de la zona transicional, del mismo modo que ocurre con la hematuria.

### 5.1.1.3 Hemospermia

La tasa de hematospermia informada varía ampliamente entre los estudios (1,1-93%) (Lee SH, Chen SM, Ho CR, Chang PL, Chen CL, Tsui KH. Risk factors associated with transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy in patients with prostate cancer. *Chang Gung Med J* 2009; 32:623–7).

Esta variación puede reflejar cuestiones culturales, estigma social o diferentes percepciones de importancia, así como diferencias en la recopilación de datos entre los estudios (momento y método de evaluación). Rosario et al. encontraron que casi todos los hombres informaron hematospermia (92.6%) durante los 35 d después de la biopsia. A diferencia de otros problemas hemorrágicos, alrededor de uno de cada cuatro hombres percibió esto como preocupante o alarmante (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)..

Manoharan mostró la disminución de la hematospermia en el tiempo de 84% en la semana 1 a 66% en la semana 2 y 32% después de la semana 4 (Manoharan M, Ayyathurai R, Nieder AM, Soloway MS. Hemospermia following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10: 283–7.). La hematospermia se asoció con ansiedad y una reducción en la actividad sexual y se resolvió después de una media de ocho eyaculaciones.

Lee et al. Reportaron hematospermia en el 21%, con una duración media de 20 días (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;38:281–5.) , mientras que otros informaron una mayor frecuencia (60%) pero una duración media más corta (12,8 días) (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;61:1181–6.)

En el estudio ERSPC, la hematospermia se informó en un 50,4% y se correlacionó con la edad ( $r = 0,228$ ,  $p < 0,001$ ), el volumen prostático ( $r = 0,058$ ,  $p < 0,001$ ) y la resección transuretral previa de la próstata ( $r = 0,109$ ,  $p < 0,001$ ) (Raaijmakers R, Kirkels WJ,

Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. *Urology* 2002;60:826–30.)

El número de cilindros de biopsia también se asocia con hematospermia. Por ejemplo, un estudio de Berger et al. Reportaron una hematospermia en el 31,8% de los casos de biopsias de 6 cilindros, el 37,4% de las biopsias de 10 cilindros y el 38,4% de las biopsias de 15 cilindros ( $p < 0,001$ ) (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;171:1478–80; discussion 1480–1.)

### **Anticoagulación**

La interrupción de la anticoagulación antes de la biopsia, implica un balance de los riesgos entre eventos cardiovasculares o tromboembólicos al detener la anticoagulación versus el riesgo de sangrado y complicaciones asociadas con la continuación.

Los factores del paciente modifican el equilibrio preciso de riesgos y beneficios y serán claves a la hora de adoptar una medida u otra.

Varios informes han descrito complicaciones hemorrágicas en hombres con warfarina y aspirina. Giannarini et al. asignaron prospectivamente 196 hombres dividiéndolos en 3 grupos. En un grupo continuaron con aspirina, en el grupo 2 reemplazaron por heparina de bajo peso molecular y en el grupo 3 se suspendió la aspirina sin reemplazo. No hubo diferencias en la tasa de hemorragia general (incluyendo hematuria, hemorragia rectal y hemospermia) entre los grupos (78,5%, 69,7% y 81,5%, respectivamente,  $p = 0,26$ ). Aunque no hubo complicaciones hemorrágicas graves, los hombres con anticoagulación informaron hemorragia durante más tiempo. Los autores concluyeron que la aspirina no aumentó la hemorragia leve, pero prolongó su duración (Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al. *Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. Urology* 2007;70:501–5), como se encuentra en otros artículos (Halliwell OT, Yadegafar G, Lane C, Dewbury KC. *Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. Clin Radiol* 2008;63: 557–61), (Maan Z, Cutting CW, Patel U, et al. *Morbidity of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies in patients after the continued use of low-dose aspirin. BJU Int* 2003;91:798–800) (Kariotis I, Philippou P, Volanis D, Serafetinides E, Delakas D. *Safety of ultrasound-guided transrectal extended prostate biopsy in patients receiving low-dose aspirin. Int Braz J Urol* 2010;36: 308–16).

En cierta concordancia con la literatura actual, en nuestro estudio se han obtenido datos en los que la probabilidad de presentar sangrado posterior al procedimiento no es superior en los pacientes que están con medicación antiagregante - anticoagulante en el protocolo de biopsia prostática que utiliza antibióticos vía intravenosa y sedación respecto a los pacientes que no tienen esta medicación.

Incluso se han reportado biopsias de próstata en una pequeña serie de hemofílicos con manejo hemostático proactivo, sin complicaciones hemorrágicas importantes ni retención de coágulos durante la observación durante la noche (Rogenhofer S, Hauser S,

Breuer A, et al. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with matched pairs analysis. *World J Urol* 2013;31:703–7)

En una revisión sistemática y un metanálisis del uso de aspirina y sangrado después de la biopsia de próstata transrectal se evidenciaron tasas más altas de hematuria con anticoagulación. En total, 3218 hombres fueron identificados en los informes de 1990-2011, y el riesgo de hematuria aumentó 1,36 veces con el uso de aspirina (95% intervalo de confianza [IC], 1,13-1,64;  $p = 0,001$ ) (Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, et al. *Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: a meta-analysis. Transfus Apher Sci* 2011;45:275–80)

Este aumento del riesgo fue causado por sangrado menor, aunque debe tenerse en cuenta que la mayoría de los estudios no fueron impulsados para evaluar la existencia puntual de hemorragia grave. La hemorragia rectal (1,24; IC del 95%: 0,80-1,93) y hemospermia (odds ratio [OR]: 1,52; IC del 95%: 0,75-3,08) no aumentaron estadísticamente. Los autores concluyeron que la no suspensión de la aspirina para el realizar el procedimiento no aumentó el riesgo de hematuria moderada y grave después de biopsia de próstata transrectal, por lo que dejar de aspirina era innecesario.

Otra revisión reciente informó un OR combinado de 0,89 (IC del 95%, 0,45-1,76,  $p = 0,73$ ) para las complicaciones hemorrágicas con retirada antiplaquetaria versus continuación (Wang J, Zhang C, Tan G, Chen W, Yang B, Tan D. *Risk of bleeding complications after preoperative antiplatelet withdrawal versus continuing antiplatelet drugs during transurethral resection of the prostate and prostate puncture biopsy: a systematic review and meta-analysis. Urol Int* 2012;89:433–8).

Por lo tanto, es probable que la realización de la biopsia de próstata podría ser segura desde este punto de vista sin suspender la aspirina, porque la frecuencia de las complicaciones de sangrado es baja (Ihezue CU, Smart J, Dewbury KC, Mehta R, Burgess L. *Biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound: relation between warfarin use and incidence of bleeding complications. Clin Radiol* 2005;60:459–63; discussion 457–8. Atwell TD, Smith RL, Hesley GK, et al. *Incidence of bleeding after 15,181 percutaneous biopsies and the role of aspirin. AJR Am J Roentgenol* 2010;194:784–9).

Sin embargo, los datos sobre warfarina y clopidogrel son más limitados para sacar conclusiones (Halliwell OT, Lane C, Dewbury KC. *Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: should warfarin be stopped before the procedure? Incidence of bleeding in a further 50 patients. Clinical Radiol* 2006;61:1068–9).

Con la warfarina, una consideración adicional es su interacción con los antimicrobianos utilizados con frecuencia para la profilaxis de la biopsia, lo que requiere un seguimiento cuidadoso de la relación normalizada internacional o la sustitución de un antibiótico alternativo (Ramachandran N, MacKinnon A, Allen C, Dundas D, Patel U. *Biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound: relation between warfarin use and incidence of bleeding complications. Clin Radiol* 2005;60:1130).

## Dolor

La biopsia prostática es un procedimiento que genera en el paciente cierto grado de ansiedad, disconfort y dolor significativo. Los principales factores responsables del dolor durante esta prueba son el disconfort a nivel del ano como consecuencia de la introducción de la sonda de ultrasonidos y por los pinchazos sobre la propia glándula prostática, ya que son estimulados los receptores sensitivos de los nervios periprostáticos. (Autorino, R.; De Sio, M.; Di Lorenzo, G. y cols.: “How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature”. *J. Urol.*, 174: 2091, 2005).

Además, la necesidad de someterse a una biopsia prostática produce en los pacientes cierto grado de ansiedad, tanto por la propia realización de la biopsia, como por la posibilidad del diagnóstico de cáncer, lo cual, contribuye a incrementar la incomodidad con la realización de la prueba.

La inervación en la pelvis está representada por el plexo hipogástrico inferior, que a su vez recibe aporte del plexo hipogástrico superior. Del primero se origina el nervio pélvico, que se encargará de transportar las fibras autonómicas y sensitivas para la próstata y otros órganos vecinos. La inervación en el periné, esta representada por el nervio pudendo, que se origina del plexo sacro (S2-S3-S4), el cual otorgará ramas a la porción anal del recto (por debajo de la línea dentada), al esfínter estriado por debajo del diafragma urogenital, anastomosándose a las ramas terminales del nervio pélvico y a toda la zona cutánea perineal. (Hollabaugh, R.S. Jr.; Dmochowski, R.R.; Steiner, M.S.: “Neuroanatomy of the male rhabdosphincter”. *Urology*, 49: 426, 1997

Hay distintas escalas y cuestionarios para estudiar el dolor, que se pueden aplicar en diferentes momentos de la biopsia (inserción del transductor, infiltración anestésica, toma de cilindros, momentos inmediatamente posteriores y horas siguientes).

La percepción del dolor es subjetiva, y puede verse amplificada por el grado de ansiedad, siendo susceptible de tratamiento en pacientes seleccionados (como aquellos más jóvenes, con antecedentes familiares de cáncer prostático).

### Factores que influyen en el dolor durante la biopsia independientemente de la analgesia utilizada:

1.Edad: Djavan et al concluyeron en su estudio que los pacientes de mayor edad experimentaban menos dolor que los más jóvenes durante el procedimiento (Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. *Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol.* 2001;166:856--60)

Del mismo modo, Rodríguez LV et al comprobaron que los pacientes de mayor edad toleraban mucho mejor el procedimiento desde el punto de vista de dolor con respecto a los pacientes más jóvenes (Rodríguez LV, Terris MK. *Risks and complications of transrectal ultrasound guided prostate needle biopsy: A prospective study and review of the literature. J Urol.* 1998;160 6 Pt 1:2115-20)

Se han realizado múltiples estudios, intentando hallar que factores de riesgo pueden identificar aquellos pacientes que tolerarán peor el dolor asociado a la realización de la biopsia, y por tanto se beneficiarán más del uso de técnicas anestésicas, (*Bastide C, Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Coulange C. Tolerance of pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: Risk factors. Prostate Cancer Prostatic Dis.*2003;6:239-41)

En nuestra serie, al igual que en la literatura, la edad avanzada no se asoció a un incremento del dolor durante y tras el procedimiento

2.Número de cilindros tomados: Naughton et al y Bastide et al.no encontraron asociación entre el número de cilindros tomados y la presencia de mayor o menor dolor. (*Bastide C, Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Coulange C. Tolerance of pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: Risk factors. Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003;6:239-41) y(*Naughton CK, Ornstein DK, Smith DS, Catalona WJ. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores. J Urol.* 2000;163:168-71.).

Sin embargo, en el estudio realizado por Kaver et al describieron un dolor acumulativo por cada cilindro biopsiado cuando analizaron el grado de dolor en cada cilindro (*Kaver I, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia during transrectal ultrasoundguided prostate biopsy. Urology.* 2002;59:405-8.)

### **Volumen prostático**

Djavan et al no encontraron asociación significativa entre el volumen prostático y el aumento de dolor durante la realización de la biopsia (*Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol.* 2001;166:856-60).

En el trabajo realizado por Gomez-Gomez et al. esta variable demostró tener un valor independiente al grado de dolor experimentado por el paciente (*Gómez-Gómez E, Ramírez, MA. Gómez-Ferrer, A, Rubio-Briones, J, Iborra I, Carrasco-Valiente, J, Campos, J. Ruiz-García, Requena-Tapia M.J. y Solsona E. Evaluación del dolor y factores asociados en pacientes sometidos a biopsia de próstata. Actas Urol Esp.* 2015;39(7):414---419

En nuestra serie el volumen prostático menor se asoció a ausencia de complicaciones tanto en el protocolo de biopsia prostática en el que se utilizaron antibióticos vía oral y anestésia tópica inyectable como en el protocolo en el que se utilizaron antibióticos intravenosos y sedación. Sin embargo el volumen prostático menor se asoció a más dolor posterior al procedimiento cuando en el protocolo de biopsia prostática se utilizaron antibióticos vía oral y sedación.

**Biopsia previa:** Djavan et al no demostraron mayor dolor significativamente en la rebiopsia (*Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle*

*biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol. 2001;166:856-60*). Pero sin duda estos resultados hay que interpretarlos con cautela, ya que es frecuente, que en la mayoría de los centros, cuando el paciente experimenta dolor importante durante la primera biopsia, las siguientes son realizadas en régimen de anestesia general y/o sedación, lo cual daría lugar a un sesgo en la interpretación de los datos.

Sintomatología del tracto urinario: No se han encontrado diferencias sobre el dolor experimentado en cuanto a si el paciente presentaba sintomatología del tracto urinario inferior o no, ni en cuanto a la gravedad mayor o menor de su sintomatología.

Diagnósticos secundarios (HTA, Cardiopatía isquémica, Ansiedad y Diabetes): Se ha descrito que los pacientes con mayor nivel de ansiedad previa a la prueba experimentan mayor dolor durante la misma. (*Matlaga, B.R.; Eskew, A.; McCullough, D.L.: "Prostate biopsy: indications and technique". J. Urol., 169: 12, 2003*).

### **Tipo de Anestesia:**

Con respecto al tipo de agente anestésico a emplear hay distintas opciones, por ejemplo, se ha demostrado que el óxido nitroso es eficaz (*Masood J, Shah N, Lane T, Andrews H, Simpson P, Barua JM. Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultra- sound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study. J Urol 2002;168:116-20; discussion 120*), sin embargo, en una comparación con inyección de lidocaína periprostática, no se encontraron diferencias significativas (*Manikandan R, Srirangam SJ, Brown SCW, O'Reilly PH, Collins GN. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. J Urol 2003;170:1881-3; discussion 1883*)

Aunque el mecanismo preciso de la reducción del dolor es incierto, la acción sobre los receptores de opiáceos en la médula espinal y la relajación muscular puede contribuir a su efecto.

El uso de sedación analgésica también ha sido descrito por varios grupos y ha sido recientemente revisado (*Maccagnano C, Scattoni V, Roscigno M, et al. Anaesthesia in transrectal prostate biopsy: which is the most effective technique? Urol Int 2011;87:1-13*) a pesar de ser altamente eficaz (*Shrimali P, Bhandari Y, Kharbanda S, et al. Transrectal ultrasound- guided prostatic biopsy: midazolam, the ideal analgesic. Urol Int 2009;83:333-6*), (*Tobias-Machado M, Verotti MJ, Aragao AJ, Rodrigues AO, Borrelli M, Wroclawski ER. Prospective randomized controlled trial comparing three different ways of anesthesia in transrectal ultrasound- guided prostate biopsy. Int Braz J Urol 2006;32:172-9; discussion 179-80*), su uso sigue siendo algo engorroso para la práctica clínica ambulatoria y requiere supervisión, lo que aumenta el costo. Sin embargo, para los pacientes seleccionados, incluyendo aquellos con ansiedad excesiva o alteraciones anorrectales locales, sigue siendo una opción viable.

El uso de anestesia en silla de montar ha demostrado ser eficaz en la reducción del dolor asociado con la biopsia y mejorar la aceptabilidad (Cesur M, Yapanoglu T, Erdem AF, Ozbey I, Alici HA, Aksoy Y. Caudal analgesia for prostate biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54:557–61), (Ikuerowo SO, Popoola AA, Olapade-Olaopa EO, et al. Caudal block anesthesia for transrectal prostate biopsy. *Int Urol Nephrol* 2010; 42:19–22). Varios estudios han comparado esta técnica con el bloqueo nervioso periprostático con hallazgos variables, lo que excluye conclusiones definitivas.

El bloqueo de los nervios periprostáticos (PPNB) parece ser seguro (Wu MW, Sevilla EM, Raman L, Consigliere D, Siow WY, Tiong HY. *Incidence of complications after transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate in a local tertiary institution. Singapore Med J* 2011;52:752–7), y 10-20 cm<sup>3</sup> de lidocaína reduce significativamente el dolor en comparación con ningún agente anestésico (Kang KS, Yeo JK, Park MG, Cho DY, Park SH, Park SS. *Efficacy of periprostatic anesthesia according to lidocaine dose during trans-rectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. Korean J Urol* 2012;53:750–4.)

Haga N, et al no encontraron diferencias significativas en la complejidad quirúrgica entre los hombres que recibieron *bloqueo nervios periprostáticos* (Haga N, Aikawa K, Ishibashi K, et al. *Does periprostatic local anesthesia for prostate biopsy affect the operative difficulty of open radical prostatectomy? A prospective randomized trial. Int Urol Nephrol* 2012;44:1611–6).

Numerosos estudios han examinado cremas intrarreales, geles y supositorios de lidocaína. En el artículo publicado por Alvarez-Múgica M, et al se concluyó en que las biopsias realizadas con rectal sólo lidocaína gel fueron generalmente bien tolerados (Alvarez-Mugica M, Gonzalez Alvarez RC, Jalon Monzon A, et al. *Tolerability and complications of ultrasound guided prostate biopsies with intrarectal lidocaine gel [in Spanish]. Arch Esp Urol* 2007;60:237–44). Aunque estos agentes en algunos estudios fueron más eficaces que el placebo, la mayoría de los estudios han demostrado que los geles locales lograr analgesia inferior en comparación con PPNB, como por ejemplo el artículo publicado por Izol et al (Izol V, Soyupak B, Seydaoglu G, Aridogan IA, Tansug Z. *Three different techniques for administering analgesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a comparative study. Int Braz J Urol* 2012;38:122–8), (Goluzza E, Hudolin T, Kastelan Z, Peric M, Murselovic T, Sosic H. *Lidocaine suppository for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a prospective, double-blind, randomized study. Urol Int* 2011;86:315–9).

Existe una fuerte evidencia de que se emplea algún tipo de agente anestésico para reducir el dolor en la biopsia, pero la mayoría de los estudios comparativos han sido insuficientes. La combinación precisa de técnicas puede adaptarse a cada paciente, las circunstancias locales y la experiencia individual.

Teniendo en cuenta que en las guías europeas del cáncer de próstata de la Asociación Europea de Urología hay una mayor tendencia al número de cilindros ( “EAU guidelines on prostate cancer”. EAU., March, 2015), la necesidad de algún tipo de anestesia adicional parece evidente.

Las biopsias se pueden realizar en régimen ambulatorio bajo sedación, más cara y con necesidad de monitorización de los pacientes, lo cual resulta especialmente interesante, sobre todo en pacientes con problemas anorrectales, sometidos a un protocolo de biopsia por saturación, con un componente de ansiedad superlativo o aquellos que no hayan tolerado rebiopsias previas con anestesia local.

Como hemos comentado anteriormente en nuestra serie se ha utilizado la modalidad de sedación en GA y GC y en el GB anestesia con inyección local de anestésico a través de la guía de la sonda transrectal directamente en la próstata y la fascia de Denonvilliers con 10 cc de mepivacaína al 2%.

### **Síntomas del tracto urinario inferior**

Aproximadamente el 25% de los pacientes sometidos a biopsia transrectal de próstata refieren diversos síntomas de tracto urinario inferior tras la biopsia, que suelen ser autolimitados y no suelen requerir tratamiento.

#### **Retención aguda de orina**

Existe un bajo riesgo de retención urinaria aguda después de la biopsia de próstata estándar, que oscila entre 0,2% y 1,7% (*Ganeswaran D, Sweeney C, Yousif F, Lang S, Goodman C, Nabi G. Population-based linkage of health records to detect urological complications and hospitalisation following transrectal ultrasound-guided biopsies in men suspected of prostate cancer. World J Urol. 2012.*) (Chiang IN, Chang SJ, Pu YS, Huang KH, Yu HJ, Huang CY. 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;106:929–34), (Obek C, Ozkan B, Tunc B, Can G, Yalcin V, Solok V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: a prospective randomized trial. *J Urol* 2004;172:502–5), (O'Connell MJ, Smith CS, Fitzpatrick PE, et al. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate gland: value of 12 versus 6 cores. *Abdom Imaging* 2004;29:132–6.)

La retención suele ser transitoria, y la mayoría de los pacientes no requieren intervención quirúrgica (*Ganeswaran D, Sweeney C, Yousif F, Lang S, Goodman C, Nabi G. Population-based linkage of health records to detect urological complications and hospitalisation following transrectal ultrasound-guided biopsies in men suspected of prostate cancer. World J Urol. 2012.*)

También hay un riesgo de empeoramiento a corto plazo de dificultad miccional tras la biopsia de próstata [157]. Las tasas informadas de disuria típicamente oscilan entre el 6% y el 25% (*Utrera NM, Alvarez MB, Polo JM, Sanchez AT, Martinez JP, Gonzalez RD. Infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy. Analysis of our experience. Arch Esp Urol* 2011;64:605–10), (*Mkinen T, Auvinen A, Hakama M, Stenman UH, Tammela TL. Acceptability and complications of prostate biopsy in population-based PSA screening versus routine clinical practice: a prospective, controlled study. Urology* 2002;60:846–50), (*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;38:281–5), (*Ecke TH, Gunia S, Bartel P, Hallmann S, Koch S, Ruttloff J. Complications and risk*

*factors of transrectal ultrasound guided needle biopsies of the prostate evaluated by questionnaire. Urol Oncol 2008;26:474–8).*

En la actualidad no existe evidencia científica convincente de que el número de cilindros de biopsia afecte al riesgo de retención urinaria (*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;171:1478–80; discussion 1480–1*). El impacto de las biopsias en serie no ha sido bien estudiado.

Fujita et al. realizaron un estudio, con una cohorte de 333 hombres sometidos a vigilancia activa, no encontrando correlación entre el número de biopsias y la puntuación internacional de síntomas de próstata (IPSS) (*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; 182:2664–9*).

Sin embargo, Raaijmakers et al. aportaron que el volumen de próstata, la proporción de volumen de la zona de transición al volumen total de próstata, y un mayor IPSS se asocian con el riesgo de retención urinaria después de la biopsia de próstata (*Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schrder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 2002;60:826–30*).

De manera similar, Zaytoun et al. mostraron que el aumento del tamaño de la próstata estaba relacionado con un mayor índice de retención urinaria después de la biopsia (OR: 4,45, IC del 95%, 2,01-9,84,  $p < 0,001$ ) (*Zaytoun OM, Anil T, Moussa AS, Jianbo L, Fareed K, Jones JS. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors. Urology 2011; 77:910–4*).

En los últimos años se han comenzado a utilizar por algunos grupos fármacos alfabloqueantes con el fin de disminuir el riesgo de retención urinaria. Así en un estudio llevado a cabo por Bozlu et al, de carácter prospectivo aleatorizado de 66 pacientes consecutivos sometidos a biopsia de próstata estándar de 12 cilindros, añadiendo al tratamiento postbiopsia durante 30 días de tamsulosina 0,4mg versus no tamsulosina, se concluyó que la tamsulosina se asoció con una reducción significativa en IPSS y el aumento de la tasa de flujo máximo en comparación con los peores parámetros de micción en el día 7 en los controles. (*Bozlu M, Ulusoy E, Doruk E, et al. Voiding impairment after prostate biopsy: does tamsulosin treatment before biopsy decrease this morbidity? Urology 2003;62:1050–3*)

En resumen, los datos sugieren un bajo riesgo de retención urinaria (<2%), aunque el 25% de los pacientes experimentan un empeoramiento transitorio de STUI después de TRUS-Bx. Aunque la premedicación no es necesaria para la mayoría, se podrían considerar los alfa-bloqueantes antes, durante y después del procedimiento en pacientes con síntomas severos o próstatas grandes para reducir el riesgo de retención.

En nuestros pacientes con PSA más elevados, ha habido menos índice de retención urinaria y menos dolor después de la biopsia prostática cuando se utiliza sedación general.

## Disfunción eréctil

En los últimos tiempos, existe cierta preocupación en que la biopsia de próstata si es repetitiva o demasiado extensa pueda llegar a conducir a disfunción eréctil, sin embargo, los datos sobre esto son escasos y heterogéneos, con importantes factores de confusión.

La mayoría de los estudios sobre la biopsia y la función eréctil incluyeron 62-100 pacientes seguidos durante 1 semana a 1 año (*Helpand BT, Glaser AP, Rimar K, et al. Prostate cancer diagnosis is associated with an increased risk of erectile dysfunction after prostate biopsy. BJU Int 2013;111:38–43*).

En general, parecía haber una tendencia a incrementar la incidencia de disfunción eréctil, con cinco estudios demostrando cambios estadísticamente significativos en las tasas de disfunción eréctil leve a severa. Un seguimiento más prolongado mostró que estos cambios se resolvieron volviendo el paciente a su estado basal. Un estudio demostró una tendencia a mayores tasas de disfunción eréctil cuando se usaba bloqueo nervioso periférico con anestésicos locales ( $p = 0,055$ ) (*Klein T, Palisaar RJ, Holz A, Brock M, Noldus J, Hinkel A. The impact of prostate biopsy and periprostatic nerve block on erectile and voiding function: a prospective study. J Urol 2010;184:1447–52*).

En el estudio llevado a cabo por Tuncel et al se demostró que la disfunción sexual también puede ocurrir en parejas femeninas de hombres sometidos a biopsia de próstata los 1 y 6 meses, a pesar de que la función masculina mejora a los 6 meses (*Tuncel A, Kirilmaz U, Nalcacioglu V, Aslan Y, Polat F, Atan A. The impact of transrectal prostate needle biopsy on sexuality in men and their female partners. Urology 2008;71:1128–31*).

Tres estudios evaluaron la disfunción eréctil con biopsias repetidas durante la vigilancia activa (*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; 182:2664–9*), (*Braun K, Ahallal Y, Ghoneim TP, et al. Effect of repeated prostate biopsies on erectile function in men under active surveillance for prostate cancer. J Urol 2012;187(Suppl):E563*), (*Hilton JF, Blaschko SD, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. The impact of serial prostate biopsies on sexual function in men on active surveillance for prostate cancer. J Urol 2012;188:1252–8*).

Hilton et al utilizaron el Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF-5) en 427 pacientes de vigilancia activa informando cambios en el nivel de actividad sexual disfunción eréctil > 20% de los encuestados durante el seguimiento mediano de 3.2 años [165]. Las puntuaciones ajustadas de la función eréctil no se asociaron con la exposición de la biopsia transversalmente o longitudinalmente. (*Hilton JF, Blaschko SD, Whitson JM, Cowan JE, Carroll PR. The impact of serial prostate biopsies on sexual function in men on active surveillance for prostate cancer. J Urol 2012;188:1252–8*).

Por el contrario, una cohorte diferente de 333 hombres sometidos a vigilancia activa encontró una correlación entre el aumento del número de biopsias y la disminución de la puntuación del IIEF-5 ( $p = 0,04$ ) [159]. El análisis multivariante para el número de biopsias, edad, volumen de próstata y PSA mostró que sólo el número de biopsias se asoció con la disminución del puntaje de cuestionario de Salud Sexual para Hombres ( $p = 0,02$ ). (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; 182:2664–9),

También es digno de mención que puede haber un fuerte impacto psicológico por el hecho de la incertidumbre que crea no saber si uno tiene cáncer de próstata una vez realizada a la biopsia, y esto puede afectar a la función sexual del paciente, incrementando la tasa de disfunción eréctil.

En un estudio prospectivo de 85 hombres que se sometieron a una biopsia estándar de 12 cilindros, no se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones del IIEF-5 pre y postbiopsia, pero los hombres con biopsia de cáncer comprobado presentaron cambios significativamente mayores en cuando a mejor puntuación en el IIEF-5 postbiopsia en comparación con los hombres sin cáncer (10,1 frente a 1,0;  $p < 0,001$ ), incluidos los deterioros en el deseo sexual, la función orgásmica y la satisfacción general. ) (Helfand BT, Glaser AP, Rimar K, et al. *Prostate cancer diagnosis is associated with an increased risk of erectile dysfunction after prostate biopsy. BJU Int* 2013;111:38–43).

Otro estudio prospectivo de un solo centro de 46 hombres que se sometieron a una biopsia con una media de nueve cilindros informó de disfunción eréctil atribuible a la biopsia en un 6,52% y 4,34% de 1 y 3 meses después respectivamente (Chrisofos M, Papatsoris AG, Dellis A, Varkarakis IM, Skolarikos A, Deliveliotis C. *Can prostate biopsies affect erectile function? Andrologia* 2006;38:79–83).

En este estudio, el 61% de los hombres tenían una biopsia previa, y el 30,4% tenían PCa detectada. El diagnóstico de cáncer de próstata, el tamaño de la próstata y el número de cilindros no se asociaron significativamente con la disfunción eréctil. Raramente, se han reportado complicaciones más graves, incluyendo un caso de enfermedad de Mondor y priapismo de alto flujo (Boscolo-Berto R, Viel G, Iafrate M, Raduazzo DI, Cecchetto G, Zattoni F. *Determinism and liabilities in a complicated transrectal prostate biopsy: what is what. Urologia* 2011;78:176–9).

En general, la etiología exacta de los problemas eréctiles después de la biopsia de próstata se desconoce. Es probable que el daño inflamatorio y neurovascular temporal sea importante, posiblemente combinado con el impacto de la lesión del plexo neurovascular. Por otra parte, el impacto de la ansiedad y factores psicológicos es relevante, con algunos estudios que muestran una mayor ansiedad en el momento de la detección, la biopsia, e inmediatamente después de la biopsia (Dale W, Bilir P, Han M, Meltzer D. *The role of anxiety in prostate carcinoma: a structured review of the literature. Cancer* 2005; 104:467–78).

En resumen, si hay un impacto de la biopsia en la función eréctil, parece ser relativamente mínimo y a menudo transitorio. Los datos sobre disfunción eréctil de biopsias múltiples durante la vigilancia activa son más difíciles de interpretar, dado que todos estos hombres tienen cáncer de próstata y que el envejecimiento durante los años entre las biopsias puede haber llevado de forma independiente a empeorar la disfunción eréctil.

### Reacciones Vagales

Se trata de la complicación inmediata más frecuente. Descrita en la literatura en un 1-5%. (Rodríguez LV; Terrys MK: “Riesgos y complicaciones de la biopsia transrectal de próstata con aguja guiada con ecografía: Estudio prospectivo y revisión de la literatura. *J Urol (Ed. Esp)*2:111, 1999.”) y (Naughton, CK, Ornstein DK, Smith DS y cols: “Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy. A prospective randomized trial of 6 versus 12 cores”. *J Urol*, 163:168, 2000)

Son relativamente frecuentes y autolimitadas. A mayor edad se observa un menor número y severidad de los cuadros vegetativos. En la literatura se describe presencia de algún grado de reacción vagal en torno al 10% de los menores de 60 años. Este porcentaje va decreciendo paulatinamente en relación al aumento de edad del paciente.

Así mismo, está relacionado el número de cuadros vegetativos con la presencia de ansiedad previa al procedimiento por el paciente.

Aunque no suele requerir tratamiento específico, la administración de atropina por vía parenteral revierte la mayoría de los cuadros.

### Infecciosas

El espectro de complicaciones infecciosas varía desde la ITU no complicada hasta la sepsis severa. La incidencia notificada para las ITU es de 2-6%, pudiendo estar infrareportadas, y para sepsis grave 0,2-2% (Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, Freeman JT, Hadway P, Paterson DL. *Infectious complications following transrectal-ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy: new challenges in the era of multi-drug resistant Escherichia coli. Clin Infect Dis* 2013; 52: 267–74)

Las fluoroquinolonas son antibióticos que alcanzan altas concentraciones en la próstata tras la toma por vía oral (Drusano GL, Preston SL, Van Guilder M et al. *A population pharmacokinetic analysis of the penetration of the prostate by levofloxacin. Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2046–51). (Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, Freeman JT, Hadway P, Paterson DL. *Infectious complications following transrectal-ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy: new challenges in the era of multi-drug resistant Escherichia coli. Clin Infect Dis* 2013; 52: 267–74)

Estos fármacos son especialmente activos frente a bacterias gramnegativas, incluyendo E. Coli, que es la bacteria más frecuentemente implicada de las ITUs post biopsia prostática.

Estudios recientes han sugerido un aumento de la resistencia antimicrobiana y particularmente la fluoroquinolona (*Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy—are fluoroquinolones still effective prophylaxis? J Urol 2008;179:952–5; discussion 955*). Correspondientemente, la mayoría de los estudios han demostrado un aumento de las complicaciones infecciosas después de la biopsia de la próstata en el tiempo.

Una serie grande del SEER-Medicare informó de que en los hombres sometidos a biopsia transrectal de próstata había un riesgo 2,26 superior de ser hospitalizados por complicaciones infecciosas dentro de 30 días en comparación con controles seleccionados al azar (*Loeb S, Carter HB, Berndt SI, Ricker W, Schaeffer EM. Complications after prostate biopsy: data from SEER–Medicare. J Urol 2011;186: 1830–4*). Hubo un aumento significativo en las hospitalizaciones por infección entre 1991 y 2007. Un estudio de seguimiento del mismo grupo mostró que el riesgo de complicaciones infecciosas era similar entre las sesiones de biopsia inicial y repetida; Sin embargo, el riesgo acumulado de experimentar una infección aumenta con un mayor número de procedimientos.

En el estudio realizado por Simsir et al. tampoco encontraron diferencias en el riesgo de sepsis entre las biopsias inicial y repetida (*Simsir A, Kismali E, Mammadov R, Gunaydin G, Cal C. Is it possible to predict sepsis, the most serious complication in prostate biopsy? Urol Int 2010;84:395–9*).

En la rama de ERSPC Rotterdam, Loeb et al. reportaron fiebre después del 4,2% de las biopsias de próstata, aunque sólo el 0,8% fueron hospitalizadas (*Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, Bangma CH, Schroder FH, Roobol MJ. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. Eur Urol 2012;61: 1110–4*).

Al igual que en los Estados Unidos y Canadá, hubo un aumento significativo en las hospitalizaciones de 1993 a 2010. La mayoría de las complicaciones infecciosas reportadas resultan de *Escherichia coli*, con altas tasas de resistencia a fluoroquinolonas, así como ampicilina y sulfametoxazole-trimetoprim. Curiosamente, en la bacteremia después de la biopsia de próstata era más probable que requiriese la admisión en la unidad de cuidados intensivos en comparación con otras razones incitantes [1].

La resistencia a la fluoroquinolona ha aumentado a nivel mundial (*Dalhoff A. Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012;2012:976273*), y la presencia de organismos resistentes a la fluoroquinolona en el cultivo del hisopo rectal es un predictor significativo de la infección después de la biopsia de próstata (*Williamson DA, Masters J, Freeman J, Roberts S. Travel-associated extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bloodstream infection following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. BJU Int 2012;109:E21–2*).

Otros factores de riesgo importantes que influyen en las complicaciones infecciosas de la biopsia de próstata son: diabetes, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, valvula cardiaca, factores relativos al procedimiento (número de cilindros obtenidos, biopsias de repetición, contaminación del gel de la sonda de ultrasonidos y factores urológicos, (p.ej. Un cateter permanente, HBP, cuerpo extraño intravesical) (*Carignan A, Roussy*

*JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound– guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? Eur Urol 2012; 62: 453–9).*

En nuestra serie el volumen prostático menor se asoció a ausencia de complicaciones infecciosas tanto cuando en el protocolo de biopsia prostática se utilizan antibióticos vía oral y anestesia tópica inyectable como cuando en el protocolo de biopsia prostática se utilizan antibióticos vía intravenosa y sedación.

Con respecto a como afecta el IMC, hemos concluido en que en pacientes con IMC más elevado no se asoció más infección posterior al procedimiento cuando en el protocolo de biopsia prostática se utilizan antibióticos vía intravenosa y sedación.

Como hemos comentado previamente, en nuestro estudio la probabilidad de presentar infección con fiebre posterior al procedimiento es superior cuando se aplica anestesia local inyectable respecto a sedación general, independientemente de la ausencia de diagnósticos secundarios, quizá relacionado por las condiciones de asepsia en las que se realizan las biopsias con sedación con respecto a las que se realizan con anestesia local.

## **VI. CONCLUSIONES**



1ª: En edades más avanzadas hay menos retención urinaria y menos dolor después de la biopsia prostática cuando se utiliza sedación general.

2ª: Con PSA más elevados, hay menos retención urinaria y menos dolor después de la biopsia prostática cuando se utiliza sedación general. Con PSA más elevados, hay menos sangrado cuando se utiliza anestesia local inyectada.

3ª: El IMC más elevado no se asocia a más infección posterior al procedimiento cuando en el protocolo de biopsia prostática se utilizan antibióticos vía intravenosa y sedación.

4ª: El volumen prostático menor se asocia a ausencia de complicaciones tanto cuando en el protocolo de biopsia prostática se utilizan antibióticos vía oral y anestesia tópica inyectable como cuando en el protocolo de biopsia prostática se utilizan antibióticos vía intravenosa y sedación.

5ª: En pacientes sanos sin diagnóstico secundario alguno, la probabilidad de presentar dolor posterior al procedimiento es mayor en el protocolo que aplica anestesia local inyectable frente a los protocolos que aplican sedación general.

6ª: La probabilidad de presentar sangrado posterior al procedimiento no es superior en los pacientes que están con medicación antiagregante - anticoagulante en el protocolo de biopsia prostática que utiliza antibióticos vía intravenosa y sedación respecto a los pacientes que no tienen esta medicación.

7ª: La probabilidad de presentar infección con fiebre posterior al procedimiento es superior cuando se aplica anestesia local inyectable respecto a sedación general, independientemente de la ausencia de diagnósticos secundarios.

La probabilidad de presentar infección con fiebre posterior al procedimiento es superior cuando el paciente presenta síntomas del tracto urinario inferior catalogados como hiperplasia benigna de próstata en el protocolo con antibióticos vía oral y sedación general.

8ª: La probabilidad de presentar retención aguda de orina después del procedimiento es superior cuando se aplica anestesia local inyectable respecto a sedación general, independientemente de la ausencia de diagnósticos secundarios.

9ª: Cuando el resultado histopatológico es de carcinoma, hay menos dolor y menos sangrado posterior en el protocolo de sedación general con antibióticos endovenosos respecto a anestesia local inyectada o sedación con antibióticos orales.

10ª: Hay más riesgo de infección con fiebre en el protocolo que utiliza la anestesia local inyectada frente al de sedación más antibióticos orales si la histología es benigna.



## VIII. Bibliografía

- Abate-Shen, C. and M. Shen (2000). "Molecular genetics of prostate cancer. ." Genes Dev **14**: 2410-2434.
- Abrahamsson, P. (1996). "The risks outweigh the benefits of radical prostatectomy in localised prostate cancer : the argument for. ." Eur Urol **29**(Suppl 2): 27-30.
- Abrahamsson, P., A. Cockett and P. d. Sant'Agnese (1998). "Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in clinically localized prostatic carcinoma. ." Prostate (Suppl 8): 37-42.
- Abrams, P., L. Cardozo, M. Fall, D. Griffiths, P. Rosier, U. Ulmsten, P. v. Kerrebroeck, A. Victor and A. Wein (2002). "The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society." Neurourol Urodyn **21**(2): 167-178.
- Adolfsson, J. and L. Rönstrom (1990). "The prognostic value of modal deoxyribonucleic acid in low grade, low stage, untreated prostatic cancer. ." J Urol **144**: 1404-1409.
- Adolfsson, J. and B. Tribukait (1990). "Evaluation of tumor progression by repeated fine needle biopsies in prostate adenocarcinoma: modal deoxyribonucleic acid value and cytological differentiation. ." J Urol **144**: 1408-1410.
- Agence-Nationale-d'Accréditation-et-d'Évaluation-en-Santé (2002) "Computer assisted surgery-progress report." Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé Report.
- Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado (2014) "Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica." Boletín Oficial del Estado.
- Ahlering, T., D. Skarecky and D. Lee (2003). "Successful transfer of open surgical skills laparoscopic environment a robotic face: initial experience with laparoscopic prostatectomy. ." J Urol. **170**(5).
- Ahlering, T., D. Woo, L. Eichel, D. Lee, R. Edwards and D. Skarecky (2004). "Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. ." Urology. **63**(5): 819-822.
- Albarran, J. and B. Motz (1902). "Contribution a l'etude de l'anatomie macroscopique de la próstata hiper-trophíé. ." Ann Des Mal Des Org Urin. **20**: 769-817.
- Albertsen, P., D. Fryback and B. Storer (1995). "Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer." JAMA **274**: 626-631.
- Albertsen, P., D. Moore and W. Shih (2011). "Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. ." J Clin Oncol **29**(10): 1335-1341.
- Alemán, A. and A. García (1995). Mortalidad por tumores malignos. . Tenerife, Dirección General de Salud Pública.
- Alexander, A. (1995). "To color doppler image the prostate: that is the question. ." Radiology. **195**(1): 11-13.
- Alibhai, S., M. Leach, G. Tomlinson, M. Krahn, N. Fleshner, E. Holowaty and G. Naglie (2005). "30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. ." J Natl Cancer Inst. **97**(20): 1525-1532.
- Almagro, A. A. (1994). "Diagnóstico precoz de cáncer de próstata. ." Españolas. **18**: 541-547.
- Altinova, S., E. Serefoglu, A. Ozdemir, A. Atmaca, Z. Akbulut and M. Balbay (2009). "Factors affecting urethral stricture development after radical retropubic prostatectomy." Int Urol Nephrol. **41**(4): 881-884.

Altwein, S. (1992). "Screening of prostatic carcinoma: a critical analysis. lite problem of screening and early diagnosis. ." Munich: 19-21.

Allaf, M., G. Palapattu and B. Trock (2004). "Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. ." J Urol **172**: 1840-1844.

Allsbrook-Jr, W., K. Mangold and M. Johnson (2001). "Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists." Hum Patho **32**: 74-80.

Amendola, M., F. Munuera and J. Casillas (2000). Próstata, vesículas seminales. Madrid., McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U.

Andrèn, O., H. Garmo and L. Mucci (2009). "Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. ." Br J Cancer **100**(1): 170-173.

Andriole, G. (1994). Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE, PSA velocity and PSA density Hospital de Getafe. .

Andriole, G., E. Crawford, R. r. Grubb, S. Buys, D. Chia, T. Church, M. Fouad, E. Gelmann, P. Kvale, D. Reding, J. Weissfeld, L. Yokochi, B. O'Brien, J. Clapp, J. Rathmell, T. Riley, R. Hayes, B. Kramer, G. Izmirlian, A. Miller, P. Pinsky, P. Prorok, J. Gohagan and C. Berg (2009). "Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. ." N Engl J Med **360**(13): 1310-1319.

Anheuser, P., A. Treiyer, E. Stark, B. Haben and J. Steffens (2010). "Lymphoceles after radical retropubic prostatectomy. A treatment algorithm. ." Urologe A. **49**(7): 832-836.

Arrizabalaga, M. and M. Navarro (1994). ncidencia de los principales carcinomas urológicos en el área sanitaria VII de Madrid. Madrid.

Aus, G. and J. Hugosson (1995). "Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. ." J Urol **154**: 460-465.

Babaian, R., H. Miyashita and R. Evans (1992). "Tite distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume andage." J Urol **147**(837).

Badani, K., E. Shapiro, W. Berg, S. Kaufman, A. Bergman, C. Wambi, A. Roychoudhury and T. Patel (2013). "A Pilot Study of Laparoscopic Doppler Ultrasound Probe to Map Arterial Vascular Flow within the Neurovascular Bundle during Robot-Assisted Radical Prostatectomy. ." Prostate Cancer. **doi: 10.1155/2013/810715**: 810715.

Bader, P., F. Burkhard and R. Markwalder (2002). "Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? ." J Urol **168**(2): 514-518.

Bader, P., F. Burkhard and R. Markwalder (2003). "Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? ." J Urol **169**(3): 849-854.

Bahnson, R. and S. Dresner (1989). "Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimes. ." Prostate **15**: 149-155.

Balkissoon, R., K. Blossfield, L. Salud, D. Ford and C. Pugh (2009). "Lost in translation: unfolding medical students' misconceptions of how to perform a clinical digital rectal examination." The American Journal of Surgery **197**(4): 525-532.

Ball, R., S. Lipton and E. Dreyer (1992). "Entubulization repair of severed cavern- ous nerves in the rat resulting in return of erectile function. ." J Urol **148**: 211-215.

Banks, E., A. Ramani and M. Monga (2008). "Intravesical Weck clip migration after laparoscopic radical prostatectomy. ." Urology. **71**(2): 351.

- Barré, C. (2007). "Open radical retropubic prostatic resection. ." European Urology. **52**: 71-78.
- Barrett-Connor, E., C. Garland and J. McPhillips (1990). "A prospective population-based study of androstenedione, estrogens and prostatic cancer. ." Cancer Res **50**: 169-173.
- Bartsch, G., W. Horninger, H. Klocker, A. Reissigl, W. Oberaigner, D. Schonitzer, G. Severi, C. Robertson and P. Boyle (2001). "Tyrol Prostate Cancer Screening Group. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. ." Urology **58**(3): 417-424.
- Bastide, C., F. Rozet, L. Salomon, P. Mongiat-Artus, P. Beuzeboc, L. Cormier, D. Eiss, N. Gaschignard, M. Peyromaure, P. Richaud and M. Soulié (2010). "Critical analysis of a comparative meta-analysis on the morbidity, functional and carcinologic results after radical prostatectomy according to surgical approach. Work of cancerology committee of the French urological association. ." Prog Urol. **20**(8): 547-552.
- Bauer, R. M., C. Gozzi, W. Hubner, V. W. Nitti, G. Novara, A. Peterson, J. S. Sandhu and C. G. Stief (2011). "Contemporary management of postprostatectomy incontinence." Eur Urol **59**(6): 985-996.
- Beilan, J., R. Strakosha, D. Palacios and C. Rosser (2014). "The postoperative morbidity index: a quantitative weighing of postoperative complications applied to urological procedures." BMC Urol. **14**(1): 1.
- Benson, M., I. Whang, A. Pantuck, K. Ring, S. Kaplan and C. Olsson (1992). "Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer." J Urol. **147**(3 Pt 2): 15-16.
- Bentas, W., M. Wolfram, J. Jones, R. Brautigam, W. Kramer and J. Binder (2003). "Robotic technology and the translation of open radical prostatectomy to laparoscopy: the early Frankfurt experience with robotic radical prostatectomy and one year follow-up." Eur Urol **44**(2): 175-181.
- Benyo, M., J. Harsfalvi, G. Pfliegler, Z. Molnar, M. Muranyi, T. Jozsa and T. Flasko (2013). "Present Practice of Thrombosis Prophylaxis of Radical Prostatectomy in a European Country: A Hungarian Multicenter Study. ." Urol Int. .
- Berenguer, A., A. Páez and M. Luján (2003). Despistaje en carcinoma prostático. .
- Berner, A. and H. Waere (1995). "DNA ploidy, serum prostate specific antigen, histological grade and immunohistochemistry as predictive parameters of lymph node metastases in T1-T3/M0 prostatic adenocarcinoma. ." Brit J Urol **75**: 26-32.
- Beyer, J., S. Wessela, O. Hakenberg, E. Kuhlisch, K. Halbritter, M. Froehner, M. Wirth and S. Schellong (2009). "Incidence, risk profile and morphological pattern of venous thromboembolism after prostate cancer surgery. ." J Thromb Haemost. **7**(4): 597-604.
- Bianco, F. J., P. Scardino and J. Eastham (2005). "Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). ." Urology **66**(Suppl 5): 83-94.
- Bill-Axelsson, A., L. Holmberg and M. Ruutu (2011). "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. ." N Engl J Med **364**(18): 1708-1717.
- Bivalacqua, T., E. Schaeffer, H. Alphas, L. Mettee, A. Wagner, L. Su and C. Pavlovich (2008). "Intraperitoneal effects of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. ." Urology. **72**(2): 273-277.
- Blumberg, J., T. Lesser, V. Tran, S. Aboseif, G. Bellman and M. Abbas (2009). "Management of rectal injuries sustained during laparoscopic radical prostatectomy. ." Urology. **73**(1): 163-166.

Blumenthal, K., D. Sutherland, K. Wagner, H. Frazier and J. Engel (2008). "Bladder neck contractures related to the use of Hem-o-lok clips in robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. ." Urology. **72**(1): 158-161.

Boccon-Gibod, L., A. Bertaccini and A. Bono (2003). "Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. ." Int J Clin Pract **57**(3): 187-194.

Bolenz, C., A. Gupta and T. Hotze (2010). "Coste rison of robotic, laparoscopic, and openr cal prostatectomy for prostate cáncer. ." Eur Urol **57**: 453-458.

Bolla, M., L. Collette and L. Blank (2002). "Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. ." Lancet **360**(9327): 103-106.

Bollens, R., M. V. Bossche and R. Roumegue (2001). "Extraperitoneal Laparoscopic radical prostatectomy. ." Eur Urol **40**: 65-69.

Bollens, R., S. Sandhu, T. Roumeguere, T. Quackels and C. Schulman (2005). "Laparoscopic radical prostatectomy: the learning curve." Curr Opin Urol **15**: 79-82.

Bollens, R., S. Sandhu, T. Roumeguere, T. Quackels and C. Schulman (2005). "Laparoscopic radical prostatectomy: the learning curve. ." Curr Opin Urol. **15**: 89-82.

Bova, G., A. Partin, S. Isaacs, B. Carter, T. Beaty and W. Isaacs (1998). "Biological aggressiveness of hereditary prostate cancer: long-term evaluation following radical prostatectomy. ." J Urol **160**: 660.

Bratt, O. (2002). "Hereditary prostate cancer: clinical aspects. ." J Urol **168**(3): 906-913.

Brawn, P. (1992). "Histologic features of metastatic prostate cancer. ." Hum Pathol **23**: 267-272.

Breslow, N., C. Chan, G. Dhom, R. Drury, L. Franks, B. Gellei, Y. Lee, S. Lundberg, B. Sparke, N. Sternby and H. Tulinius (1977). "Latent carcinoma of prostate at autopsyan seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. ." Int J Cancer **20**(5): 680-688.

Briganti, A., F. Chun and A. Salonia (2006). "Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer." Eur Urol **50**(5): 1006-1013.

Briganti, A., A. Larcher and F. Abdollah (2012). "Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. ." Eur Urol **61**(3): 480-487.

Brown, J., J. Heit and D. Novicki (1998). "Urologic surgery and the anticoagulated patient, lesson 19. ." AUAUpdate Series. **17**: 146.

Burnett, A. and D. Chan (1992). "The value of serum enzymatic acid phosphatase in the staging of localized prostate cancer. ." J Urol **148**: 1831-1834.

Busch, J., C. Stephan, A. Herold, B. Erber, C. Kempkensteffen, S. Hinz, M. Lein, S. Weikert, K. Miller and A. Magheli (2012). "Long-term oncological and continence outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: a single-centre experience." BJU Int **110**(11 Pt C): E985-990.

Busch, J., C. Stephan, A. Herold, B. Erber, C. Kempkensteffen, S. Hinz, M. Lein, S. Weikert, K. Miller and A. Magheli (2012). "Long-term oncological and continence outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: a single-centre experience. ." BJU Int. **110**(11Pt C): E985-990.

Caballero Romeu, J. P., J. Palacios Ramos, J. G. Pereira Arias, M. Gamarra Quintanilla, A. Astobieta Odriozola and G. Ibarluzea Gonzalez (2008). "[Radical prostatectomy: evaluation of learning curve outcomes laparoscopic and robotic-assisted

laparoscopic techniques with radical retropubic prostatectomy]. " Actas Urol Esp **32**(10): 968-975.

Calle, E., C. Rodríguez, K. Walker-Thurmond and M. Thun (2003). "Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults. ." N Engl J Med **348**: 1625-1638.

Capitanio, U., F. Pellucchi, A. Gallina, A. Briganti, N. Suardi, A. Salonia, F. Abdollah, E. D. Trapani, C. Jeldres, A. Cestari, P. Karakiewicz and F. Montorsi (2011). "How can we predict lymphorrhoea and clinically significant lymphocoeles after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy? Clinical implications. ." BJU Int. **107**(7): 1095-1101.

Capitanio, U., V. Scattoni and M. Freschi (2008). "Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. ." Eur Urol **54**(1): 118-125.

Carlson, G., C. Calvanese and A. Partin (1998). "An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. ." Urology **52**: 455.

Carlton, J. and G. Zagars (1990). "The role of serum prostatic acid phosphatase in the management of adenocarcinoma of the prostate with radiotherapy. ." Int J Radiat Oncol Biol Phys **19**: 1383-1388.

Carter, B., T. Beaty and G. Steinberg (1992). "Mendelian inheritance of familial prostate cancer. ." Proc Natl Acad Sci **89**: 3367.

Carter, B., G. Bova, T. Beaty, G. Steinberg, B. Childs and W. Isaacs (1993). "Hereditary prostate cancer: epidemiolog and clinical features. ." J Urol **150**: 797.

Carter, H. and D. Coffey (1990). "Tite prostate: An increasisng medical problem." Prostate **16**: 39.

Castillo, O., C. Alston and R. Sanchez-Salas (2009). "Persistent vesicourethral anastomotic leak after laparoscopic radical prostatectomy: laparoscopic solution. ." Urology. **73**(1): 124-126.

Castiñeiras-Fernández, J. and J. Cozar-Olmo (2012). "Cáncer de próstata. Respuestas a cuestiones de interés en la práctica clínica." ERGON: 320.

Catalona, W., G. Bartsch, H. Rittenhouse, C. Evans, H. Linton and A. Amirkhan (2003). "Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. ." J Urol **170**(6 Pt 1): 2181-2185.

Catalona, W., G. Carvalhal and C. Magerl (1999). "Continence and complication rata consecutive radical retropubic prostate. ." J Urol. **162**: 433.

Catalona, W., J. Richie, F. Ahmann, M. Hudson, P. Scardino, R. Flanigan, J. deKernion, T. Ratliff, L. Kavoussi and B. Dalkin (1994). "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. ." J Urol **151**(5): 1283-1290.

Catalona, W. J., G. F. Carvalhal, D. E. Mager and D. S. Smith (1999). "Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies." J Urol **162**(2): 433-438.

Clements, R. (2002). "The role of transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. ." Curr Urol Rep. **3**: 194-200.

Coelho, R., B. Rocco and M. Patel (2004). "Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes by high-volume centers. ." J Endourology **24**(12): 2003-2015.

Cofey, D. (1994). ¿Qué es la próstata y cuál es su función?.

Collins, G., R. Lee and G. McKelvie (1993). "Relationship between prostate specific antigen, prostate volumen and age in the begining prostate. ." Br J Urol **71**: 445-450.

Constantinides, C., S. Tyritzis, A. Skolarikos, E. Liatsikos, A. Zervas and C. Deliveliotis (2009). "Short- and long-term complications of open radical prostatectomy according to the Clavien classification system. ." BJU Int. **103**(3): 336-340.

Cooner, W., B. Mosley and C. J. Rutherford (1990). "Prostate cancer deteccion in a clinical urological practice with ultrasonography, digital rectal, examination and prostate speqfic antigen. ." J Urol **143**: 1146-1154.

Costello, A., M. Brooks and O. Cole (2004). "Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. ." BJU Int **94**: 1071-1076.

Crawford, E. and E. D. Antoní (1993). PSA asa screening testforprostate cancer. . Philadelphia, Ed. W. B. Saunders Gompany.

Cupp, M. and J. Oesterling (1993). Detecting Early Prostate Cancer: 1993. Houston,Texas.

Cutlip, D., D. Baim and K. Ho (2001). "Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. ." Circulation **103**: 1967-1971.

Chan, J., M. Stampfer and E. Giovannucci (1998). "Plasma insuline-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. ." Science **279**: 563-566.

Chang, J., K. Shinohara, V. Bhargava and J. Presti (1998). "Prospective evaluation of lateral biopsies of teh peripheral zone for prostate cancer detection. ." J Urol. **160**: 2111-2114.

Chang, S., S. Huersting, J. Contois, S. Strom, Y. Yamamura, R. Babaian, P. Troncoso, P. Scardino, T. Wheeler and C. Amos (2001). "Leptine and prostate cancer. ." Prostate **46**: 62-67.

Chen, L., M. Stacewicz-Sapuntzakis, C. Duncan, R. Shrifí, L. Ghosh, R. v. Breemen, D. Ashton and P. Bowen (2001). "Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. ." J Natl Cancer Inst **93**: 1872-1879.

Chesire, D., C. Ewing, W. Gage and W. I. I (2002). "n vitro evidence for complex modes of nuclear beta-catenin signaling during prostate growth tumorigenesis. ." Oncogene **21**: 2679-2694.

Chłosta, P., T. Drewa, J. Jaskulski, J. Dobruch, J. Varkarakis and A. Borówka (2012). "Bladder neck preservation during classic laparoscopic radical prostatectomy - point of technique and preliminary results." Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne. **7**(2): 89-95.

Chłosta, P., T. Drewa, J. Jaskulski, J. Dobruch, J. Varkarakis and A. Borówka (2012). "Bladder neck preservation during classic laparoscopic radical prostatectomy - point of technique and preliminary results." Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne. **7**(2): 89-95.

Chodak, G. (1991). "Treatment of early prostatic cancer. ." Acta Oncol **30**: 243.

Chodak, G., R. Thisted and G. Glenn (1994). "Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. ." N Engl J Med **330**: 242-248.

Christensson, A., T. Bjork, O. Nilsson, U. Dahlén, M. Matikainen and A. Cockett (1993). "Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. ." **150**(1): 100-105.

D'Amico, A., R. Whittington and S. Malkowicz (1998). "The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. ." J Urol **160**: 2096.

D'Amico, A., R. Whittington and S. Malkowicz (1999). "Pretreatment nomogram for prostatespecific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. ." J Clin Oncol **17**: 168.

Dahl, S., E. Steinsvik, A. Dahl, J. Loge, M. Cvancarova and S. Fosså (2013). "Return to work and sick leave after radical prostatectomy: A prospective clinical study. ." Acta Oncol.

Dalkin, R., F. Abhmana and P. Soutbwick (1993). "Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level age. ." J Urol **149**: 413.

Dana, A., J. Michelin, A. Lacan, L. Levy, D. Meyer and W. Owczarczak (1995). Atlas de ecografía de la próstata., Ed Masson.

Dayal, H. and L. Polissar (1985). "Race, socioeconomic status, and other prognostic factors for survival from prostate cancer. ." J Natl Cancer Inst **74**: 1001.

Dennis, L., C. Lynch and J. Torner (2002). "Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. ." Urology **60**: 78-83.

Diamandis, E. (2000). "Prostate specific antigen: a cancer ighter and a valuable messenger? ." Clin Chem **46**(7): 896-900.

Diamond, D. and S. Berry (1982). "A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: relative nuclear roundness." J Urol **128**: 729-734.

Diaz, F., V. Hernandez, E. d. l. Peña, C. Blazquez, M. Martin and C. Llorente (2013). "Feasibility and safety of hospital discharge 24 hours after laparoscopic radical prostatectomy. ." Arch Esp Urol. **66**(10): 931-938.

Djavan, B., M. Waldert, A. Zlotta, P. Dobronski, C. Seitz, M. Remzi, A. Borkowski, C. Schulman and M. Marberger (2001). "Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study." J Urol **166**(3): 856-860.

Droz, J., L. Balducci and M. Bolla (2010). "Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. ." Crit Rev Oncol Hematol **73**(1): 68-91.

Durkan, G. and D. Green (2000). "Diagnostic dilemmas in detection of prostate cancer in patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate." Cancer Prostatic Disease. **3**: 13-20.

Eastham, J., M. Kattan and E. Riedel (2003). "Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. ." J Urol **170**(6 Pt 1): 2292-2295.

Eastham, J., M. Kattan and E. Rogers "I tors for urinary incontinence after raftatectomy. ." J Urol. : 1707.

Eastham, J., E. Riedel, P. Scardino, M. Shike, M. Fleisher, A. Schatzkin, E. Lanza, L. Latkany and C. Begg (2003). "Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. ." JAMA **289**(20): 2695-2700.

Eastham, J. and P. Scardino (1998). Radical prostatectomy. Philadelphia, WB Saunders.

Elgamal, A., H. V. Poppel and W. V. d. Voorde (1997). "Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens-a different view. ." J Urol **157**(1): 244-250.

Elgharry, N., N. Schumaker and M. Slattery (1990). "Occupation cadmium exposure, and prostate cancer. ." Epidemiology **1**: 107-115.

Emiliozzi, P., M. Martini, G. d'Elia, P. Scarpone, A. Pansadoro and V. Pansadoro (2008). "A new technique for laparoscopic vesicourethral anastomosis: preliminary report. ." Urology. **72**(6): 1341-1343.

Epstein, J. (2000). "Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. ." Am J Surg Pathol **24**(4): 477-478.

Epstein, J. and M. Carmichael (1993). "Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. ." J Urol **149**: 1478.

Epstein, J., D. Chan and L. Sokoll (1998). "Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. ." J Urol **160**(6 Pt 2 ): 2407-2411.

Epstein, J. and M. Herawi (2006). "Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. ." J Urol **175**(3 Pt 1 ): 820-834.

Epstein, J. and G. Steinberg (1990). "The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. ." Cancer **66**(9): 1927-1932.

Epstein, J., P. Walsh and C. Brendler (1994). "Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C)." J Urol **152**(5 Pt 2): 1721-1729.

Epstein, J., P. Walsh, M. Carmichael and C. Brendler (1994). "Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostatecancer." JAMA **271**(5): 368-374.

Epstein, J. and X. Yang (2002). Prostate biopsy interpretation. , Lippincott Williams & Eilkins,.

Ernst, D. and J. Hanson (1991). "Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. ." J Urol **146**: 372.

Eskelinen, M. and P. Lipponen (1991). "Prognostic factors in prostatic adenocarcinoma assessed by means of quantitative histology. ." Eur Urol **19**: 274-278.

Falkmer, U. (1992). "Methodologic sources of errors in image and flow cytometry DNA assessments of the malignancy potential of prostatic carcinoma. ." Hum Pathol **23**: 360-367.

Fallon, B. and R. Williams (1990). "Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. ." Urol Clin North Am **17**(4): 853-866.

Ferini, P., E. Baldassarre and B. Lillaz (2008). "Robotic-toited laparoscopic prostatectomy in Italy: lerioperative data on the first 150 patients. ." Int |Med Robotics Comput Assist Surg. **4**: 381-386.

Fernández, F. R. (1994). Trabajo cooperativo de la VIII Regional de la Asociación Española de Urología. Registro de tumores urológicos.

Ficarra, V., S. Cavalleri and G. Novara (2007). "Evi| ce from Robot-Assisted Laparoscopic l Prostatectomy: A Systematic Review. ." Eur Urol **51**: 45-56.

Fichner, J., R. Gillirtzer, L. Franzaring and R. Hohenfeltner (1999). La prostatectomía radical retropública descendente. . Innovaciones en Cirugía Urológica. . R. Hohenfeltner, J. Castiñeiras, R. Gillitzer and J. Fichtner. Barcelona, Caronte: 1.35-31.49.

Filella, X., J. Alcover, R. Molina and A. Ballesta (2003). Antígeno prostático específico y sus formas moleculares. . Barcelona, Sanidad y Ediciones S.L.

Fincham, S., G. Hill, J. Hanson and C. Wijayasinghe (1990). "Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. ." Prostate **17**: 189-206.

Franks, L. (1954). "Latent carcinoma of the prostate. ." J Pathol Bacteriol **68**: 603.

Frauscher, F., A. Klauser, E. Halpern, W. Horninger and G. Bartsch (2001). "Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent. ." Lancet. **357**(9271): 1849-1850.

Frazier, H. and J. Robertson (1993). "Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy? ." J Urol. **149**: 516.

Freitas, J. and R. Gilvydas (1991). "The clinical utility of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in prostate cancer follow up. ." J Nucl Med **32**: 1387-1390.

Froehner, M., R. Koch, R. Litz, O. Hakenberg, S. Oehlschlaeger and M. Wirth (2008). "Interaction between age and comorbidity as predictors of mortality after radical prostatectomy. ." J Urol. **179**(5): 1823-1829.

Froehner, M., V. Novotny, R. Koch, S. Leike, L. Twelker and M. Wirth (2013). "Perioperative complications after radical prostatectomy: open versus robot-assisted laparoscopic approach. ." Urol Int. **90**(3): 312-315.

Frota, R., B. Turna, R. Barros and I. Gill (2008). "Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. ." Int Braz J Urol. **34**(3): 259-256.

Gacci, M. (2013). "Editorial comment to postoperative phosphodiesterase type 5 inhibitor administration increases the rate of urinary continence recovery after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. ." Int J Urol. **20**(4): 419-420.

Gal, R. (2008). "Acute normovolemic haemodilution for management of blood loss during radical prostatectomy. ." Bratisl Lek Listy. **109**(3): 144-146.

Gandaglia, G., M. Albersen, N. Suardi, A. Gallina, F. Abdollah, F. Castiglione, U. Capitanio, A. Salonia, P. Rigatti, P. Hedlund, F. Montorsi and A. Briganti (2013). "Postoperative phosphodiesterase type 5 inhibitor administration increases the rate of urinary continence recovery after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy. ." Int J Urol. **20**(4): 413-419.

Gao, X., N. Mohideen, R. Flanigan, W. Waters, E. Wojcik and C. Leman (2000). "The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. ." J Urol **164**(6): 1982-1986.

García, M. D., A. S. Muñoz and P. S. Rovira (2006). Cáncer de Próstata. . Jaén.

Gaya-Sopena, J., J. Palou-Redorta, P. Arañó-Beltrán, J. Caparrós-Sariol and H. Villavicencio-Mavrich (2008). "Complex reconstructive surgery of cervico-urethral sclerosis after radical prostatectomy, due to endoscopic solution failure." Actas Urol Esp. **32**(7): 752-755.

George, N. (1988). "Natural history of localised prostate cancer managed by conservative therapy alone. ." Lancet **1**: 494.

Gerber, G. and G. Chodak (1990). "Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. ." Urol Clin North Am. **17**: 739-745.

Gerber, G., R. Thisted and G. Chodak (1997). "Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. ." Eur Urol **32**(4): 385-390.

Gibbons, R. (1988). "Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. ." NCI Monogr **7**: 123-126.

Gimeno, F. and L. Piñango (1994). Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz. . Madrid, Schering-Plough S.A.

Giovannucci, E., E. Rimm and Y. Liu (2002). "A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. ." J Natl Cancer Inst **94**: 391-398.

Giovanucci, E., T. Tosteson, F. Speizer, A. Ascherio, M. Vessey and G. Colditz (1993). "A retrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men. ." JAMA **269**: 878.

Giovanucci, E. (1998). "Selenium and risk of prostate cancer." Lancet **352**: 755-756.

Gleason, D. (1966). "Classification of prostatic carcinomas. ." Cancer Chemother Rep **50**: 125-128.

Gleason, D. and G. Mellinger (1974). "The VACURG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma combining histological grading and clinical staging. ." J Urol **111**: 58-64.

Glickman, L., G. Godoy and H. Lepor (2009). "Changes in continence and erectile function between 2 and 4 years after radical prostatectomy. ." J Urol. **181**(2): 731-735.

Gontero, P., M. Spahn and B. Tombal (2011). "Is there a prostate-specific antigen upper limit for radical prostatectomy? ." BJU Int **108**(7): 1093-1100.

González, J., C. Núñez-Mora and J. Angulo-Cuesta (2010). Prostatectomía radical: atlas de técnica quirúrgica. Madrid, Luzán 5.

Goode, P. (2012). "Efficacy of an assisted low-intensity programme of perioperative pelvic floor muscle training in improving the recovery of continence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. ." BJU Int. **110**(7): 1010-1011.

Goto, Y., M. Ohori, A. Arakawa, M. Kattan, T. Wheeler and P. Scardino (1996). "Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. ." J Urol **156**(3): 1059-1063.

Gozzi, C., R. Bauer, A. Becker, I. Schorsch, F. May, P. Rehder, C. Stief and P. Bastian (2008). "Functional retourethral sling. A change of paradigm in the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy. ." Urologe A. **47**(9): 1224-1228.

Graham, S. and P. Napalkov (1996). "Microvascular invasion of the seminal vesicles in adenocarcinoma of the prostate. ." Prostate **28**: 359-363.

Graversen, P., K. Nielsen and T. Gasser (1990). "Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. ." Urology **36**(6): 493-498.

Greenlee, R., T. Murray, S. Boldens and P. Wingo (2000). "Cancer statistics 2000. ." CA Cancer J Clin. **50**(1): 7-33.

Grönberg, H. (2003). "Prostate cancer epidemiology. ." The LANCET **361**: 859-864.

Gronberg, H., L. Damber, B. Tavelin and J. Damber (1998). "No difference in survival between sporadic, familial and hereditary prostate cancer. ." Br J Urol **82**: 564.

Guillonnet, B., X. Cathelineau and E. Barret (1998). "Prostatectomie radicale coelioscopique. Première évaluation après 28 interventions. ." Presse Med **27**: 1570-1575.

Guillonnet, B. and G. Vallancien (2000). "Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. ." J Urol **163**: 1643-1649.

Guru, K., A. Perlmutter, Z. Butt and J. Peabody (2008). "Hydrodissection for preservation of neurovascular bundle during robot-assisted radical prostatectomy. ." Can J Urol. **15**(2).

Gyomber, D., D. Bolton, D. Webb, L. Harewood and A. Crosthwaite (2010). "An analysis of variability of learning curve, margin status and early post operative outcomes in 1200 robot assisted laparoscopic prostatectomies in a multi-user centre. ." J Urol **183**(4 Suppl. 1): e723.

Haas, O., I. Montie and J. Pontes (1994). "Estado actual en FE. UU. del screening del cáncer de próstata. ." Eur Urol. **2**: 81-92.

Häggman, M. and M. d. l. Torre (1994). "Pre-and postoperative DNA ploidy patterns correlated to pt-stage, histological grade and tumour volume in total prostatectomy specimens. ." Scand J Urol Nephrol **28**: 59-66.

Hakimi, A., J. Blitstein, M. Peder, E. Shapiro and R. Ghavamian (2009). "Direct comparison of surgical and functional outcomes of robotic-assisted versus pure laparoscopic radical prostatectomy: single experience. ." Urology. **73**(1): 119-123.

Halpern, E., D. Cochlin and B. Goldberg (2002). Imaging of the prostate., Ed Martin Dunitz.

Hanahan, D. and J. Folkman (1996). "Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. ." Cell **86**: 353-364.

Hanahan, D. and R. Weinberg (2000). "The Hallmarks of Cancer. ." Cell **100**: 57-70.

Hanahan, D. and R. Weinberg (2011). "Hallmarks of Cancer: The next generation." Cell **144**: 646-674.

Hanus, M., G. Zagars and A. Pollack (1999). "Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **43**: 379.

Harper, M. and C. Perrepoint (1984). "Carcinoma of the prostate: relationship of pretreatment hormone levels to survival. ." Eur J Cancer Clin Oncol **20**: 477.

Hatzimouratidis, K., A. Burnett, D. Hatzichristou, A. McCullough, F. Montorsi and J. Mulhall (2009). "Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. ." Eur Urol. **55**(2): 334-347.

Hautmann, R., T. Sauter and U. Wenderoth (1994). "Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. ." Urology **43**(Suppl 2): 47-51.

Hayes, R., L. Pattern and R. Greenberg (1993). "Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. ." Am J Epidemiol **137**: 263.

Hayes, R., L. Pottern and H. Strickler (2000). "Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. ." Br J Cancer **82**: 718-725.

Heidenreich, A., Z. Varga and R. V. Knobloch (2002). "Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. ." J Urol **167**(4): 1681-1686.

Helgesen, F., L. Holmberg, J. Johansson, R. Bergstrom and H. Adami (1996). "Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. ." J Natl Cancer Inst **88**(17): 1216-1221.

Hernández-Castrillo, A., E. d. Diego-Rodríguez, M. Rado-Velázquez, J. Lanzas-Prieto, M. Galindo-Palazuelos and J. Terrazas-Hontañón (2008). "Bilateral femoral neuropathy after prostatectomy. Case report and bibliographic review. ." Arch Esp Urol. **61**(8): 929-932.

Ho, C., E. Tsakonas, K. Tran, K. Cimon, M. Severn and M. Mierzwinski-Urban (2011). Robot-Assisted Surgery Compared with Open Surgery and Laparoscopic Surgery: Clinical Effectiveness and Economic Analyses C. A. f. D. a. T. i. Health. Ottawa.

Hoda, M., G. Primus, A. Schumann, K. Fischereder, B. v. Heyden, N. Schmid, V. Moll, A. Hamza, J. Karsch, F. Steinbach, C. Brössner, W. Bauer and P. Fornara (2012). "Treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy: adjustable transobturator male system - results of a multicenter prospective observational study. ." Urologe A. **51**(11): 1576-1583.

Hodgson, D., P. Warde and M. Gospodarowicz (1998). "The management of locally advanced prostate cancer. ." Urol Oncol **4**: 3-12.

Hofer, M., J. Meeks, J. Cashy, S. Kundu and L. Zhao (2013). "Impact of increasing prevalence of minimally invasive prostatectomy on open prostatectomy observed in the national inpatient sample and national surgical quality improvement program. ." J Endourol. **27**(1): 102-107.

Hora, M., P. Stránský, J. Klečka, I. Trávníček, T. Urge, V. Eret, J. Ferda, F. Petersson and O. Hes (2013). "Managing urine leakage following laparoscopic radical prostatectomy with active suction of the prevesical space. ." Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne. **8**(1): 49-54.

Hoshikawa, Y., N. Tsutsumi, K. Ohkoshi, S. Serizawa, M. Hamada, K. Inagaki, K. Tsuzuki, J. Koshimizu, N. Echizen, S. Fujitani, O. Takahashi and G. Deshpande (2013). "The effect of steep Trendelenburg positioning on intraocular pressure and visual function during robotic-assisted radical prostatectomy. ." Br J Ophthalmol. .

Hoznek, A., L. Salomon and L. Olsson (2001). "Laparoscopic radical prostatectomy. The Créteil experience. ." Eur Urol **40**: 38-45.

Hsing, A. and S. Devesa (2001). "Trends and patterns on prostate cancer: What do they suggest? ." Epidemiol Rev. **23**: 3-13.

Hsing, A., J. Mclaughlin and L. Schuman (1991). "Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. ." Am J Epidemiol **133**: 437.

Hsu, C., S. Joniau and R. Oyen (2007). "Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. ." Eur Urol **51**(1): 121-128.

Hu, J., R. Nelson, T. Wilson, S. K. Ramin and C. Lau (2000). "Perioperative comparisons of laparoscopic and robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. ." J Urol. **175**(2): 541-546.

Huckabay, C., C. Twiss, A. Berger and V. Nitti (2005). "**A urodynamics protocol to optimally assess men with post-prostatectomy incontinence.** ." Neurourol Urodyn. **24**(7): 622-626.

Hudson, M. and R. Bahnson (1989). "Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostatic cancer. ." J Urol **142**: 1011-1017.

Huggins, C. and W. Webster (1948). "Duality of human prostate in response to estrogen. ." J Urol **58**: 258-266.

Humphrey, P. and P. Walther (1993). "Adenocarcinoma of the prostate: tissue prognosticators (part II)." Am J Clin Pathol. **100**: 256-269.

Hutchison, G. (1981). " Incidence and etiology of prostate cancer." Urology. **17**: 4-10.

Ilic, D., D. O'Connor, S. Green and T. Wilt (2007). "Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. ." Cancer Causes Control **18**(3): 279-285.

Inoue, T., K. Nishikawa, T. Takazawa, S. Saito and F. Goto (2008). "Cases of femoral nerve palsy after radical prostatectomy. ." Masui. **57**(3): 363-365.

Isaacs, W., A. D. Marzo and W. Nelson (2002). "Focus on prostate cancer. ." Cancer Cell **2**: 113-116.

Ischia, J. and S. Lindsay (2005). "Is a cystogram necessary after radical prostatectomy?" ANZ J Surg. **75**(9): 825-827.

Iseki, R., M. Otori, T. Hatano and M. Tachibana (2012). "Urinary incontinence in early experience with robot-assisted laparoscopic prostatectomy-comparison with radical retropubic prostatectomy. ." Hinyokika Kyo. **58**(8): 409-414.

Iwakiri, J. and K. Grandbois (1993). "An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. ." J Urol **149**: 783.

Jemal, A., R. Siegel, E. Ward, Y. Hao, J. Xu, T. Murray and M. T. 6. (2008). "Cancer statistics. ." CA Cancer J Clin **58**(2): 71-79.

Jensen, M., J. Esteve, H. Meller and H. Renard (1990). "Cancer in the European Community and its members states. ." Eur J Cancer. **26**: 1167-1256.

Jewett, H., J. Eggleston and D. Yawn (1972). "Radical prostatectomy in the management of carcinoma of the prostate: probable causes of some therapeutic failures. ." J Urol **107**: 1034.

Johansson, J. and S. Andersson (1991). "Deferred treatment in localized prostatic cancer. ." Acta Oncol **30**(2): 221-223.

Jong, I. D., J. Pruijm and O. Elsinga (2002). "Visualization of prostate cancer with C-Choline positron emission tomography. ." Eur Urol **42**: 18-23.

Jong, I. D., J. Pruijm and O. Elsinga (2003). "<sup>11</sup>C-Choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. ." Eur Urol **42**: 32-39.

Joniau, S., C. Hsu and E. Lerut (2007). "A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. ." Eur Urol **51**(2): 388-396.

Jorgensen, T. and Y. Kanagasigam (1997). "Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer:experience from the scandinavian prostatic cancer group study –2. ." J Urol **158**: 164-170.

Joseph, J., I. Vicente, R. Madeb, E. Erturk and H. Pal (2005). "Robot-assisted vs pure laparoscopic rad prostatectomy: are there any differences? ." J Intern Med **96**(1): 39-42.

Joslyn, S. and B. Konety (2006). "Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. ." Urology **68**(1): 121-125.

Kattan, M., J. Eastham, T. Wheeler, N. Maru, P. Scardino and A. Erbers-Dobler (2003). "Counseling men with prostate cancer: A nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated confined tumors. ." J Urol **170**: 1792-1797.

Kawamoto, S., M. Allaf, F. Corl, T. Feng, J. Yohannan and E. Fishman (2012). "Anastomotic leak after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: evaluation with MDCT cystography with multiplanar reformatting and 3D display. ." AJR Am J Roentgenol. **199**(5): W595-601.

Khodari, M., R. Souktani, O. L. Coz, D. Bedretdinova, F. Figeac, A. Acquistapace, P. Lesault, J. Cognet, A. Rodriguez and R. Yiou (2012). "Monitoring of erectile and urethral sphincter dysfunctions in a rat model mimicking radical prostatectomy damage. ." J Sex Med. **9**(11): 2827-2837.

Kim, H., D. Sohn, S. Kim, S. Hong, H. Suh, C. Lee and S. Kim (2010). "The effect of mirodenafil on the penile erection and corpus cavernosum in the rat model of cavernosal nerve injury. ." Int J Impot Res. **22**(5): 291-297.

Kim, J. and K. Cho (2012). "Current trends in the management of post-prostatectomy incontinence. ." Korean J Urol. **53**(8): 511-518.

Kim, S., C. Song and W. Kim (2011). "Factors deterring functional outcomes after radical prostatectomy: robot assisted versus retropubic. ." Eur Urol **60**: 413-419.

Kitajima, K., R. Murphy, M. Nathan and K. Sugimura (2014). "Update on positron emission tomography for imaging of prostate cancer." International Journal of Urology **21**(1): 12-23.

Kleer, E. and J. Larson-Keller (1993). "Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Influence of clinical stage and tumor grade. ." Urology **41**: 207.

kman, P., Y. Pan, C. Li and J. Dich (1997). "Environmental and genetic factors: a possible link with prostate cancer." Br J Urol **79**: 35-41.

Kolonel, L., D. Altshuler and B. Henderson (2004). "The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. ." Nat Rev Cancer **4**(7): 519-527.

Koss, L. (1988). "The puzzle of prostatic carcinoma. ." Mayo Clin Proc **5**: 193-197.

Koya, M., M. Manoharan, S. Kim and M. Soloway (2005). "Venous thromboembolism in radical prostatectomy: is heparinoid prophylaxis warranted? ." BJU Int. **96**(7): 1019-1021.

Kramer, S. and W. Cline (1981). "Prognosis of patients with stage D1 prostatic adenocarcinoma. ." J Urol **125**: 817-819.

Krongrad, A. and H. Lai (1996). "Mortality in prostate cancer." J Urol **156**: 1084-1091.

Kupelian, P., E. Klein, J. Witte, V. Kupelian and J. Suh (1997). "Familial prostate cancer: a different disease?" J Urol **158**: 2197.

Kyprianou, N. and J. Isaacs (1988). "Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. ." Endocrinology **122**: 552.

Labasky, R. and J. Smith (1988). "Management of pain and other symptoms of advanced prostatic cancer. ." Sem Urol **6**: 311.

Lange, D. and W. Bruce (1990). "Les éléments du diagnostic précoce et du bilan d'extension du cancer prostatique. Résultats fonctionnels de l'intervention radicale. ." Ann Urol: 103-108.

Lassen, B., H. Gattinger and S. Saxer (2013). "A systematic review of physical impairments following radical prostatectomy: effect of psychoeducational interventions. ." J Adv Nurs. **69**(12): 2602-2612.

Leandri, P., G. Rossignol and J. Gautier (1992). "Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life. Experience with 620 consecutive cases. ." J Urol. **147**: 883.

Lee, N., R. Fawaaz and C. Olsson (2000). "Which Patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide scan? An analysis based on 631 patients. ." Int J Radiat Oncol Biol Phys **48**: 1443-1446.

Leenders, G. v., W. Gage, J. Hicks, B. van, T. Aalders, J. Schalken and A. D. Marzo (2003). "Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. ." Am J Pathol **162**: 1529-1537.

Leenders, G. v. and J. Schalken (2001). "Stem cell differentiation within the human prostate epithelium: implications for prostate carcinogenesis. ." BJU Int **88**(Suppl 2): 35-42.

Leitzmann, M., E. Platz, M. Stampfer, W. Willett and E. Giovannucci (2004). "Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. ." JAMA **291**: 1578-1586.

Leitzmann, M., M. Stampfer and J. Ma (2002). "Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. ." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **11**: 1108-1111.

Lepor, H., A. Nieder and M. Ferrandino (2001). "Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1000 cases. ." J Urol. **166**: 1729-1733.

Levrán, Z., J. González and A. Diokno (1995). "Are computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? ." Br J Urol **74**: 778-781.

Leyh-Bannurah, S., J. Hansen, H. Isbarn, T. Steuber, P. Tennstedt, U. Michl, T. Schlomm, A. Haese, H. Heinzer, H. Huland, M. Graefen and L. Budäus (2013). "Open and robotic assisted radical retropubic prostatectomy in men with ongoing low-dose aspirin medication: revisiting old paradigm? ." BJU Int. **doi: 10.1111/bju.12504**.

- Liberman, D., Q. Trinh and C. Jeldres (2012). "Prostatic surgery cost-effective: yes. ." Curr Opin **22**: 61-65.
- Lieber, M. (1995). Epidemiological importance of the genetic evolution and pathogenesis of prostate cancer. . New York, Springer Verlag.
- Lin, D. and P. Lange (2000). The epidemiology and natural history of prostate cancer., WB Saunders Company.
- Lin, Y., T. Yu, V. Lin, M. Yang and C. Kao (2012). "Changes in quality of life among prostate cancer patients after surgery. ." Cancer Nurs. **35**(6): 476-482.
- Liu, A., L. True, L. LaTray, P. Nelson, W. Ellis, R. Vessella, P. Lange, L. Hood and G. v. d. Engh (1997). "Cell-cell interaction in prostate gene regulation and cytodifferentiation. ." Proc Natl Acad Sci U S A **94**: 10705-10710.
- Liu, J., B. Maxwell, P. Panousis and B. Chung (2013). "Perioperative outcomes for laparoscopic and robotic compared with open prostatectomy using the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. ." Urology. **82**(3): 579-583.
- Locks, R. (1937). "Arterial distribution within prostate gland: its role in transurethral prostatic resection. ." J Urol **37**: 524-548.
- Loch, T., I. Leuschner, C. Genberg, K. Weichert-Jacobsen, F. Kuppers and M. Retz (2000). "Improvement of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma. ." Urol A. **39**: 341-347.
- Loeb, S., K. Roehl, B. Helfand and W. Catalona (2008). "Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring. ." Urology. **72**(4): 887-891.
- Loeb, S., N. Smith and K. Roehl (2007). "Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. ." Urology **69**(6): 1170-1175.
- Lopes, R., A. Mitre, F. Rocha, A. Piovesan, O. d. Costa and W. Karakhanian (2009). "Case report: late recurrent hematuria following laparoscopic radical prostatectomy may predict internal pudendal artery pseudoaneurysm and arteriovenous fistula. ." J Endourol. **23**(2): 297-299.
- Lotan, Y. (2012). "Is robotic surgery cost-effective. ." Curr Opin Urol. **22**: 66-69.
- Lowe, B. and M. Listrom (1988). "Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. ." J Urol **140**(6): 1340-1344.
- Lowsley, O. (1912). "The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder." Am J Anat **13**: 299-349.
- Lowsley, O. (1912). "Development of the prostate gland with reference to the development of the other structures at the Neck of the Urinary Bladder. ." AmJAnat. **13**: 299-349.
- Ma, L., K. Hong, Y. Huang, G. Wang, C. Xiao, J. Lu and X. Tian (2008). " Improve recovery of urinary continence following laparoscopic radical prostatectomy: a clinical report of 51 cases. ." Zhonghua Wai Ke Za Zhi. **46**(24): 1882-1884.
- Maffezzini, M., M. Seveso and G. Taverna (2003). "Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. ." Urology **61**(5): 982-986.
- Makarov, D., B. Trock and E. Humphreys (2007). "Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. ." Urology **69**(6): 1095-1101.

Malik, R., J. Laze and H. Lepor (2010). "The effect of local compression and topical epinephrine on perioperative bleeding and degree of urinary extravasation on postoperative cystogram following radical retropubic prostatectomy. ." Can J Urol. **17**(4): 5272-5277.

Martínez-Salamanca, J. and J. R. Otero (2007). "Análisis crítico comparativo de prostatectomía radical abierta, laparoscópica y robótica: resultados de morbilidad perioperatoria y control oncológico (Parte I). ." Arch Esp Urol. **60**(7): 755-765.

Marzo, A. D., W. Nelson, A. Meeker and D. Coffey (1998). "Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. ." J Urol **160**: 2381-2392.

Marzo, A. D., M. Putzi and W. Nelson (2001). "New concepts unb the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. ." Urology **57**: 103-114.

Mattei, A., F. Fuechsel and N. B. Dhar (2008). "The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. ." Eur Urol **53**(1): 118-125.

Mattei, A., G. D. Pierro, V. Rafeld, C. Konrad, J. Beutler and H. Danuser (2013). "Positioning injury, rhabdomyolysis, and serum creatine kinase-concentration course in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection. ." J Endourol. **27**(1): 45-51.

McLaren, R., D. Barrett and H. Zincke (1993). "Rectal injury occurring at radical retropubic prostatectomy for prostate cáncer: Etiology and treatment." Urology. **42**: 401.

McNeal, I., R. Kindachuk and F. Freiha (1986). "Patterns of progression in prostate cancer. ." Lancet. **160**.

Mcneal, J. (1968). "Regional morphology and pathology of the prostate. ." Am J Clin Pathol **49**: 347-357.

Mcneal, J. (1980). "Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent reviews. ." Prostate **1**: 3-13.

McNeal, J. (1992). "Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. ." Hum Pathol **23**: 258-266.

McNeal, J., D. Bostwick and R. Kindrachuk (1968). "Patterns of progresion in prostate cancer. ." Lancet **1**: 60-63.

Menon, M., A. Shrivastava, A. Tewari, A. S. Hemal and J. Peabody (2002). "Laparoscopica robot assisted radical prostatectomy: Establishment of a structured program and prelin analysis of outcomes. ." J Urol. **168**(3).

Merrick, G., W. Butler and K. Wallner (2004). "Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. ." Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**: 1056-1062.

Mettlin, C. and G. Murphy (1995). "The national cancer data base report on prostate cancer. ." Cancer **76**: 1104.

Mikami, H., K. Ito, H. Yoshii, T. Kosaka, A. Miyajima, T. Kaji, T. Asano and M. Hayakawa (2008). "Giant lymphocele arising after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. ." Hinyokika Kyo. **54**(1): 23-27.

Mikolajczyk, S., L. Millar, T. Wang, H. Rittenhouse, L. Marks and W. Song (2000). "A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. ." Cancer Res. **60**(3): 756-759.

Miller, G. (1989). "Pathologic aspects of prostate cancer: prediction of malignant potential. ." Urology **34**: 5-9.

Miller, G. and J. Cygan (1994). "Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. ." J Urol **152**: 1709.

Miller, J. and F. Ahman (1992). "The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. ." J Urol **147**: 956-961.

Mitre, A., M. Jr-Chammas, J. Jr-Rocha, R. Duarte, G. Ebaid and F. Rocha (2013). "Laparoscopic radical prostatectomy: the learning curve of a low volume surgeon. ." ScientificWorldJournal. **974276**.

Montironi, R., R. Mazzucchelli, F. Algaba and A. Lopez-Bertran (2000). "Morphological identification of the pattern of prostatic intraepithelial neoplasia and their importance. ." J Clin Pathol **53**: 655-665.

Moorthi, C., K. Kathiresan, K. Krishnan and R. Manavalan (2011). "In-vitro cell based assay: a preferred anticancer drug screening techniques for the academic researchers." J Pharmacy Res. **4**(3): 671-675.

Moreno, J. and C. Fernández (2002). Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). . Madrid, Editores Médicos S.A.

Moreno Sierra, J., C. Fernandez Perez, E. Ortiz Oshiro, A. Silmi Moyano, H. Villavicencio Mavrich, J. G. Pereira Arias, A. Allona Almagro, M. Unda Urzaiz, J. Padilla Nieva, I. Madina Albisua, J. Estebanez Zarranz, R. Medina Lopez, V. Baena Gonzalez, E. Franco Miranda, J. Morote Robles and J. J. Gomez Ruiz (2011). "Key areas in the learning curve for robotic urological surgery: a Spanish multicentre survey." Urol Int **87**(1): 64-69.

Mortezavi, A., T. Hermanns, L. Hefermehl, D. Spahn, B. Seifert, D. Weber, S. Brunnschweiler, D. Schmid, T. Sulser and D. Eberli (2013). "Continuous low-dose aspirin therapy in robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy does not increase risk of surgical hemorrhage. ." J Laparoendosc Adv Surg Tech A. **23**(6): 500-505.

Moskalik, A., P. Carson, J. Rubin, R. Bree, J. Fowles and M. Rubin (2001). "Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer. ." Urology. **57**(6): 1128-1132.

Mottet, N., P. Bastian, J. Bellmunt, R. van-den-Bergh, M. Bolla, N. van-Casteren, P. Cornford, S. Joniau, M. Mason, V. Matveev, T. van-der-Kwast, H. van-der-Poel, O. Rouvière and T. Wiegel (2014). Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014 GUIDELINES. E. A. o. Urology. Arhein, Netherland, European Association of Urology.

Moul, J. and I. Sesterhem (1995). "Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. ." JAMA **274**: 1277.

Mukamel, E. and J. deKernion (1990). "Significance of histological prognostic indicators in patients with carcinoma of the prostate. ." Br J Urol **65**: 46-50.

Mulders, P. and P. F. d. Moral (1992). "Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. ." Eur Urol **21**: 2-5.

Murphy, G., C. Mettlin, H. Menck and A. Davidson "National patter; tate cáncer treatment by radical pro results of a survey by the American I Surgeons Commission on Cáncer. ." JU **152**(5 Pt 2): 1817-1819.

Nam, R., S. Herschorn, D. Loblaw, Y. Liu, L. Klotz, L. Carr, R. Kodama, A. Stanimirovic, V. Venkateswaran, R. Saskin, C. Law, D. Urbach and S. Narod (2012). "Population based study of long-term rates of surgery for urinary incontinence after radical prostatectomy for prostate cancer. ." J Urol. **188**(2): 502-506.

Narla, G., K. Heath, H. Reeves, D. Li, L. Giono, A. Kimmelman, M. Glucksman, J. Narla, F. Eng and A. Chan (2001). "KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer. ." Science **294**: 2563-2566.

Nash, A. and I. Melezinek (2000). "The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. ." Endocr Relat Cancer. **7**(1): 37-51.

Nativ, O. and R. Myers (1990). "Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen in operable prostatic adenocarcinoma. ." J Urol: 303-305.

Neff, D., A. Guise, M. L. Guralnick, P. Langenstroer, W. A. See, K. M. Jacobsohn and R. C. O'Connor (2013). "Duloxetine for the treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence." Can Urol Assoc J **7**(5-6): E260-262.

Newman, J., R. Bree and J. Rubin (1995). "Prostate cancer: diagnosis with color doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. ." Radiology **195**(1): 86-90.

Nielsen, M. and P. Walsh (2005). "Systematic detection and repair of subclinical inguinal hernias at radical retropubic prostatectomy. ." Urology **66**(5): 1034-1037.

Nielsen, M. and P. Walsh (2005). "Systematic detection and repair of subclinical inguinal hernias at radical retropubic prostatectomy. ." Urology. **66**(5): 1034-1037.

Noguchi, M., T. Kakuma, S. Suekane, O. Nakashima, E. Mohamed and K. Matsuoka (2008). "A randomized clinical trial of suspension technique for improving early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy." BJU Int. **102**(8): 958-963.

Oesterling, J. (1991). "Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. ." J Urol **145**: 907-923.

Oesterling, J., S. Jacobsen and C. Chute (1993). "Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. ." JAMA **270**: 860.

Oesterling, J., V. Suman and H. Zincke (1993). "PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. ." Urol Clin North Am **20**(4): 687-693.

Ohori, M., J. Dunn and P. Scardino (1995). "Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?. ." Urology. **46**(5): 666-671.

Oliver, S., M. May and D. Gunnell (2001). "International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'." Int J Cancer **92**(6): 893-898.

Palken, M. and O. Cobb (1990). "Prostate cancer: correlation of digital rectal examination, transrectal ultrasound and prostate specific antigen levels with tumor volumes in radical prostatectomy specimens. ." J Urol **143**: 1155-1162.

Parkin, D., F. Bray and S. Devesa (2001). "Cancer burden in the year 2000: the global picture. ." Eur J Cancer **37**(Suppl 8): S4-66.

Parkin, D., P. Pisani and J. Ferlay (1993). "Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. ." Int J Cancer. **54**: 594-606.

Parnes, H., M. House, J. Kagan, D. Kausal and R. Lieberman (2004). "Prostate cancer chemoprevention agent development: The National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention." J Urol. **171**: 68-75.

Partin, A. and H. Carter (1990). "Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. ." J Urol **143**: 747-752.

- Partin, A., J. Yoo and H. Carter (1993). "The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. ." J Urol **150**: 110.
- Pedersen, K. and P. Carlsson (1990). "Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. ." Br Med J **300**: 1041-1044.
- Penson, D. (2013). "Leapfrog volume thresholds and perioperative complications after radical prostatectomy. ." J Urol. **189**(1): 126-127.
- Pera, M., S. Alonso, D. Parés, J. Lorente, O. Bielsa, M. Pascual, R. Courtier, M. Gil and L. Grande (2008). "Treatment of a rectourethral fistula after radical prostatectomy by York Mason posterior trans-sphincter exposure. ." Cir Esp. **84**(6): 323-327.
- Pereira Arias, J. G., M. Gamarra Quintanilla, A. Leibar Tamayo, A. Astobieta Odriozola and G. Ibarluzea González (2010). "Incidencias y complicaciones en nuestras primeras 250 prostatéctomias radicales robóticas." Actas Urológicas Españolas **34**: 428-439.
- Picchio, M., C. Messa and C. Landoni (2003). "Value of [11C]Choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with Flurpdepsyglucose-positron emission tomography. ." J Urol **168**: 1337-1340.
- Plainard, X., M. Druet-Cabanac, A. Descazeaud, P. Paulhac, N. Lesaux, J. Dumas and P. Colombeau (2008). "Study of urinary continence after radical prostatectomy. Comparison between laparoscopic and retropubic prostatectomy based on a series of 251 cases." Prog Urol. **18**(6): 364-371.
- Ploussard, G., A. d. I. Taille, E. Xylinas, Y. Allory, D. Vordos, A. Hoznek, C. Abbou and L. Salomon (2011). "Prospective evaluation of combined oncological and functional outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: trifecta rate of achieving continence, potency and cancer control at 2 years. ." BJU Int. **107**(2): 274-279.
- Ploussard, G., E. Xylinas, A. Paul, L. G. Salomón and Y. Allory (2009). "Is robot assisted affecting operating room time compared í puré retroperitoneal laparoscopic radical prostatectomy? ." J Endourol. **23**(6): 939-943J.
- Poon, M., H. Ruckle and B. Bamshad (2000). "Radical retropubic prostatectomy: bladder neck preservation versus reconstruction." J Urol **163**: 194-198.
- Poppel, H. V., F. Ameye and R. Oyen (1992). "Radical prostatectomy for localized prostate cancer. ." Eur J Surg Oncol **18**(5): 456-462.
- Poppel, H. V., F. Ameye and R. Oyen (1994). "Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. ." J Urol **151**(5): 1310-1314.
- Poppel, H. V. and S. Joniau (2008). "An analysis of radical prostatectomy in advanced stage and high-grade prostate cancer. ." Eur Urol **53**(2): 253-259.
- Poppel, H. V., K. Vekemans and L. D. Pozzo (2006). "Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). ." Eur J Cancer **42**(8): 1062-1067.
- Porpiglia, F., C. Fiori, S. Grande, I. Morra and R. Scarpa (2009). "Selective versus standard ligation of the deep venous complex during laparoscopic radical prostatectomy: effects on continence, blood loss, and margin status. ." Eur Urol. **55**(6): 1377-1383.
- Post, P., P. Kil and J. Coebergh (1999). "Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. ." Int J Cancer **81**(4): 551-554.

- Pound, C., A. Partin and J. Epstein (1997). "Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. ." *Urol Clin North Am* **24**(2): 395-406.
- Price, D., R. Chari and J. Neighbors (1996). "Laparoscopic radical prostatectomy in the canine model. ." *J Laparoscopic Surgery* **6**: 405-412.
- Quinn, M. and P. Babb (2002). "Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. ." *BJU Int* **90**(2): 162-173.
- Quinn, M., A. D'Onofrio, B. Moller, R. Black, C. Martinez-García and H. Moller (2003). "Cancer mortality trends in the EU and acceding countries up to 2015. ." *Ann Oncol.* **14**: 1148-1152.
- Raboy, A., G. Ferlizi and P. Albert (1997). "Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. ." *Urology.* **50**: 849-853.
- Raboy, A., G. Ferzli and P. Albert (1997). "Initial experience with extraperitoneal endoscopic radical retropubic prostatectomy. ." *Urology* **50**: 849-853.
- Ramírez-García, I., S. Kauffman-Frau and L. Blanco-Ratto (2013). "Neuromodulación periférica a través de la estimulación del nervio tibial posterior. Una alternativa no quirúrgica en el tratamiento de la urgencia miccional y defecatoria. ." *Suelo pélvico: revista española sobre medicina del suelo pélvico de la mujer y cirugía reconstructiva* **9**(2): 33-42.
- Rassweiler, J., O. Seemann and M. Schulze (2003). "Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. ." *J Urol* **169**: 1689-1693.
- Rassweiler, J., L. Sentker and O. Seemann (2001). "Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. ." *J Urol* **166**: 2101-2108.
- Reiner, W. and P. Walsh (1979). "An anatomic approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. ." *J Urol* **121**: 198-200.
- Resel-Folkersma, L. (2014). Incontinencia urinaria masculina. . *Suelo Pelviano II.* M. L. Gómez©. Salamanca, Cervantes Salamanca. extranjero@cervantessalamanca.com. **1**: 97-163.
- Richie, J., W. Catalona, F. Ahmann, M. Hudson, P. Scardino, R. Flanigan, J. deKernion, T. Ratliff, L. Kavoussi and B. Dalkin (1993). "Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. ." *Urology* **42**(4): 365-374.
- Ries, L., C. Kosary and B. Hankey (1998). "SEER cancer statistics review:1973-1995. ." *Bethesda MD; National Cancer Institute.*
- Rifkin, M., A. Kurt and B. Goldberg (1983). "Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers. ." *J Ultrasound Med.* **2**(4): 165-167.
- Rifkin, M., G. Sudakoff and A. Alexander (1993). "Prostate: technics, results and potential applications to color doppler US scanning. ." *Radiology.* **186**(2): 509-513.
- Rifkin, M., E. Zerhouni and C. Gatsonia (1990). "Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. ." *N Engl J Med* **323**: 621-626.
- Riikonen, J., A. Kaipia, M. Matikainen, J. Koskimäki, T. Kylmälä and T. Tammela (2013). "Side-fenestrated catheter decreases leakage at the urethrovesical anastomosis after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. ." *Scand J Urol.*

Ritter, M. and E. Messing (1992). "Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. ." J Clin Oncol **10**: 1208-1217.

Roach, M., J. Lu and M. Pilepich (2003). "Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials. ." J Urol **169**: 245-250.

Ross, R., L. Bernstein and H. Judd (1986). "Serum testosterone levels in young black and white men. ." J Natl Cancer Inst **76**: 45.

Ross, R., L. Bernstein and R. Lobo (1992). "5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among japanase and US white and black males. ." Lancet **339**: 387.

Rozet, F., J. Jaffe, G. Braud, J. Harmon, X. C. neau and E. Barret (2007). "A direct comparison robotic assisted versus puré laparoscopicraij prostatectomy: a single institution experiei " Urol. **178**(2): 478-482.

Rudoni, M. and G. Antonini (1995). "The clinical value of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in the staging of patients with newly diagnosed, pathologically proven prostate cancer. ." Eur J Nucl Med **22**: 207-211.

Ryu, J., T. Kwon, Y. Kyung, S. Hong, D. You, I. Jeong and C. Kim (2013). "Retropubic versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy for prostate cancer: a comparative study of postoperative complications. ." Korean J Urol. **54**(11): 756-761.

Sakr, W., D. Grignon, G. Haas, L. Heilbrum, J. Pontes and J. Crissman (1996). "Age and ratial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. ." Eur Urol. **30**: 138-144.

Sampson, N., G. Untergasser, E. Plas and P. Berger (2007). "The ageing male reproductive tract. ." J Pathol **211**: 206-218.

Sanchez-Chapado, M., G. Olmedilla, M. Cabeza, E. Donat and A. Ruiz (2003). "Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study. ." Prostate.

Sanz, J. and A. Gonzalvo (1996). "Diagnóstico de las recidivas del cáncer de próstata tras tratamiento radical. Diagnóstico y tratamiento de la recidiva en los tumores urológicos. ." Grupo Aula Médica: 131-144.

Sassine, A. and C. Schulman (1999). "Clinical use of prostate-specific antigen in the staging of patients with prostatic carcinoma. ." Eur Urol **23**: 348-351.

Sauvain, J., P. Palascak, N. Nader, W. Gomez, P. Bloqueau and J. Bremon (2006). "Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique? ." J Radiol **87**: 1063-1072.

Schalken, J. and L. van (2003). "Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. ." Urology **62**: 11-20.

Schild, S. and S. Buskirk (1992). "The results of radiotherapy for isolated elevation of serum PSA levels following radical prostatectomy. ." Int J Radiat Oncol Biol Phys **23**: 141-145.

Schlenker, B., C. Gratzke, O. Reich, I. Schorsch, M. Seitz and C. G. Stief (2006). "Preliminary results on the off-label use of duloxetine for the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy or cystectomy." Eur Urol **49**(6): 1075-1078.

Schluesser, W., P. Schulam and R. Clayman (1997). "Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. ." Urology **50**: 854-857.

Schmid, H.-P., D. Engeler, K. Pummer and B. Schmitz-Drager (2007). "Prevention of prostate cancer: more questions than data. Cancer Prevention. ." Recent Results Cancer Res **174**: 101-107.

Schmid, H.-P., J. McNeal and T. Stamey (1993). "Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. ." Cancer **71**(6): 2031-2040.

Schmidt, J. (1992). "Clinical diagnosis of prostate cancer. ." Cancer: 221-224.

Schout, B. and E. Meuleman (2012). "Erectile dysfunction and incontinence after prostatectomy. Treating the complications of surgery for prostate cancer. ." Ned Tijdschr Geneesk. **156**(44): A4667.

Schroder, F., D. V. d. Ouden and P. Davidson (1992). "The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. ." Eur Urol Update Series **1**: 18-23.

Secin, F., J. Martínez-Salamanca and K. Eilber (2005). "Limited efficacy of permanent injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy. ." Arch Esp Urol. **58**(5): 431-436.

Sedelaar, J., P. Vijverger, T. D. Reijke, P. Kil, J. d. I. Rosette and J. Braeckman (2001). "Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. ." Eur Urol. **40**(3): 275-284.

Seitz, M., A. Shukla-Dave, A. Bjartell, K. Touijer, A. Sciarra, P. Bastian, C. Stief, H. Hricak and A. Graser (2009). "Functional Magnetic Resonance Imaging in Prostate Cancer." European Urology **55**: 801-814.

Sekita, N., H. Suzuki, S. Kamijima, K. Chin, M. Fujimura, K. Mikami and T. Ichikawa (2009). "Incidence of inguinal hernia after prostate surgery: open radical retropubic prostatectomy versus open simple prostatectomy versus transurethral resection of the prostate." Int J Urol. **16**(1): 110-113.

Selli, C., P. D. Antoni and V. Moro (2004). "Role of bladder neck preservation in urinary continence following radical retropubic prostate. ." J Urol Nephrol. **38**: 32-37.

Semjonow, A., B. Brandt, F. Oberpenning, S. Roth and L. Hertle (1996). "Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. ." Prostate Suppl **7**: 3-16.

Sempere, A., P. Pinzón and G. Osma Registro Urooncológicode la serranía de Ronda.

Shao, Y., K. Demissie and W. Shih (2009). "Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. J." Natl Cancer Inst **101**(18): 1280-1283.

Shimizu, T., A. Takahashi, K. Ichihara, N. Shinkai, T. Ikeda, M. Nojima and Y. Takagi (2012). "Anastomotic stricture following radical retropubic prostatectomy: insights into incidence, management and factors predisposing for occurrence. ." Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. **103**(4): 604-609.

Shinohara, K., T. Wheeler and P. Scardino (1989). "The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. ." J Urol. **141**(2): 76-82.

Silverguer, E. (1987). "Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. ." Cancer. **60**: 692.

Simeit, R., R. Deck, T. Drechsler, M. Fiedrich and P. Schönrock-Nabulsi (2010). "Quality of life and impact of incontinence in male patients with prostate carcinoma after radical retropubic prostatectomy. ." Rehabilitation (Stuttg). **49**(3): 180-189.

Singh, D., P. Febbo and K. Ross (2002). "Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. ." Cancer Cell **1**: 203-209.

Singh, H., E. Canto and S. Shariat (2004). "Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. ." J Urol **171**(3): 1089-1092.

Smith, J., R. Chan and S. Chang (2007). "A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. ." J Urol. **178**: 2385-2390.

Smith, J., D. Freije, J. Carpten, H. Grönberg, J. Xu and S. Isaacs (1996). "Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. ." Science **274**: 1371.

Smith, J. and P. Lange (1997). "Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. ." J Urol **157**: 1329-1334.

Smith, J. and R. Scaletscky (1993). "Future directions in tumor marker technology for prostate cancer. ." Urol Clin N Amer **20**: 771.

Sokoll, L., D. Chan, S. Mikolajczyk, H. Rittenhouse, C. Evans and H. Linton (2003). "Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. ." Urology. **61**(2): 274-276.

Sotelo, R., R. d. Andrade, O. Carmona, J. Astigueta, A. Velasquez, G. Trujillo and D. Canes (2008). "Robotic repair of rectovesical fistula resulting from open radical prostatectomy. ." Urology. **72**(6): 1344-1346.

Spahn, M., S. Joniau and P. Gontero (2010). "Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. ." Eur Urol **58**(1): 1-7.

Srinualnad, S. (2008). "Early experience of robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. ." J Med I Thai. **91**(3): 377-382.

Srivastava, A., A. Peyser, S. Gruschow, N. Harneja, K. Jiskrova and A. Tewari (2012). "Surgical strategies to promote early continence recovery after robotic radical prostatectomy. ." Arch Esp Urol. **65**(5): 529-541.

Stamey, T., F. Freiha, J. McNeal, E. Redwine, A. Whittemore and H. Schmid (1993). "Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer. ." Cancer **71**: 993-998.

Stamey, T. and J. McNeal (1988). "Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. ." J Urol **139**: 1235-1241, 1175-1189.

Stege, R. and B. Lundh (1990). "Deoxyribonucleic acid ploidy and the direct assay of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in fine needle aspirations biopsies and diagnostic methods in prostatic carcinoma. ." J Urol **144**: 299-302.

Stephan, C., M. Klaas, C. Muller, D. Schnorr, S. Loening and K. Jung (2006). "Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. ." Clin Chem **52**(1): 59-64.

Stolzenburg, J., J. Wasserscheid, R. Rabenalt, M. Do, T. Schwalenberg, A. McNeill, C. Constantinides, P. Kallidonis, R. Ganzer and E. Liatsikos (2008). "Reduction in incidence of lymphocele following extraperitoneal radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection by bilateral peritoneal fenestration. ." World J Urol. **26**(6): 581-586.

Stranne, J., E. Johansson, A. Nilsson, A. Bill-Axelsson, S. Carlsson, L. Holmberg, J. Johansson, T. Nyberg, M. Ruutu, N. Wiklund and G. Steineck (2010). "Inguinal hernia after radical prostatectomy for prostate cancer: results from a randomized setting and a nonrandomized setting. ." Eur Urol. **58**(5): 719-726.

Sugihara, T., H. Yasunaga, H. Horiguchi, S. Matsuda, K. Fushimi, M. Kattan and Y. Homma (2013). "Does mechanical bowel preparation ameliorate damage from rectal injury in radical prostatectomy? Analysis of 151 rectal injury cases." Int J Urol. .

Sulser, T., B. Guillonneau and G. Vallancien (2001). "Complications and initial experience with 1228 laparoscopic radical prostatectomies at 6 european centers (abstract). ." J Urol **165**: 150.

Tasci, A. I., A. Simsek, V. Tugcu, A. Bitkin, E. Sonmezay and B. D. Torer (2013). "Hemorragia de la pared abdominal después de prostatectomía radical asistida por robot: ¿es una complicación de la cirugía robótica?" TITLEREVISTA **37**(10): 634-639.

Terzoni, S., E. Montanari, C. Mora, C. Ricci and A. Destrebecq (2013). "Reducing urine leakage after radical retropubic prostatectomy: pelvic floor exercises, magnetic innervation or no treatment? A quasi-experimental study. ." Rehabil Nurs. **38**(3): 153-160.

Thompson, I., P. Goodman and C. Tangen (2003). "The influence of finasteride on the development of prostate cancer. ." N Engl J Med **349**(3): 215-224.

Tobía, I., M. González, P. Martínez, J. Tejerizo, G. Gueglio, O. Damia, M. Martí and C. Giudice (2008). "Randomized study on urinary continence after radical prostatectomy with previous kinesic perineal physiotherapy. ." Arch Esp Urol. **61**(7): 793-798.

Tollefson, M., R. Karnes, L. Rangel, R. Carlson and S. Boorjian (2013). "Blood Type, Lymphadenectomy and Blood Transfusion Predict Venous Thromboembolic Events Following Radical Prostatectomy with Pelvic Lymphadenectomy. ." J Urol. pii: **S0022-5347(13)05675-9**.

Topazio, L., C. Perugia and E. Finazzi-Agro (2012). "Conservative treatment of a recto-urethral fistula due to salvage HIFU for local recurrence of prostate cancer, 5 years after radical prostatectomy and external beam radiotherapy. ." BMJ Case Rep. .

Torp-Pedersen, L., F. Lee and D. Siders (1989). "The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. ." CA Cancer J Clin. **39**(6): 337-360.

Touijer, K., F. Secin, A. Cronin, D. Katz, F. Bianco, K. Vora, V. Reuter, A. Vickers and B. Guillonau (2009). "Oncologic outcome after laparoscopic radical prostatectomy: 10 years of experience. ." Eur Urol. **55**(5): 1014-1019.

Trabulsi, E., R. Linden, L. Cornelia, D. Me, S. Strup and C. Lallas (2008). "The addition of surgery to an established laparoscopic radical prostatectomy program: effect on positive margins. ." Can J Urol. **15**(2): 3.

Trabulsi, E., J. Zola and L. Cornelia "Transition from pure laparoscopic to robot assisted radical prostatectomy: a single institutional evolution. ." Urol Oncol.

Trachtenberg, J. and P. Walsh (1982). "Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. J." Urol **127**: 466-471.

Tribukait, B. (1991). "DNA flow cytometry in carcinoma of the prostate for diagnosis, prognosis and study of tumor biology. ." Acta Oncol **30**: 187-192.

Unal, D., J. Sedelaar, R. Aarnink, G. v. Leenders, H. Wijkstra and J. d. I. Rosette (2000). "Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. ." BJU. **86**: 58-64.

Unal, D., J. Sedelaar, R. Aarnink, G. V. Leenders, H. Wijkstra and J. d. I. Rosette (2000). "Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. ." BJU **86**: 58-64.

Uribe, J. (2005). "Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata? ." Urología Colombiana **xiv**(21): 19-32.

Veliev, E., E. Golubtsova and A. Tomilov (2013). "Experience of male transobturator AdVance sling implantation in patients with stress urinary incontinence after radical prostatectomy. ." Urologia. **4**: 37-41.

Velthoven, R. V., T. Ahlering, A. Peltier, D. [recky and R. Clayman (2003). "Technique for lap copie running urethrovesical anastomosis! single knot method. ." Urology. : 699-702.

Vernet, S. G. (1953). Patología urogenital: Biología y Patología de la próstata. , Ed Paz-Montalvo.

Vickers, A., C. Savage and M. Hruza (2009). "The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. ." Lancet Oncol **10**(5): 475-480.

Villers, A. and J. McNeal (1990). "Pathogenesis and biological significance of seminal vesicle invasion in prostatic adenocarcinoma. ." Urol **143**: 1183-1187.

Voogt, H. D. and S. Suciú (1989). "Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials. ." J Urol **141**: 883.

Walsh, C. (1993). "Using Prostate-specific Antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waters." Annals of Internal Medicine. **119**(9): 948-949.

Walsh, P. (1998). "Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. ." J Urol **160**: 2418-2424.

Walsh, P. (1998). "Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. ." J Urol. **160**: 2418-2424.

Walsh, P. and J. Worthington (2001). Dr. Patrick Walsh's guide to surviving prostate cancer. New York, Warner Books.

Walz, J., A. Gallina and F. Saad (2007). "A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. ." J Clin Oncol **25**(24): 3576-3581.

Wang, M., L. Valenzuela, G. Murphy and T. Chu (1979). "Purification of a human prostate specific antigen. ." Invest Urol **17**: 159-163.

Ward, J., J. Slezak and M. Blute (2005). "Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome." BJU Int **95**(6): 751-756.

Watanabe, H., D. Igari, Y. Tanahashi, K. Harada and M. Saiton (1975). "Transrectal ultrasonotomography of the prostate. ." J Urol. **114**(5): 734-739.

Weber, E., M. Colyer, R. Lesser and P. Subramanian (2007). "Posterior ischemic optic neuropathy after minimally invasive prostatectomy. ." J Neuroophthalmol. **27**(4): 285-287.

Wein, A., L. Kavoussi, A. Novick, A. Partin and C. Peters (2012). Campbell-Walsh Urology. Philadelphia, Saunders.

Weingärtner, K., A. Ramaswamy and A. Bittinger (1996). "Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. ." J Urol **156**(6): 1969-1971.

Wicha, M., S. Liu and G. Dontu (2006). "Cancer stem cells: an old idea-a paradigm shift." Cancer Res **66**: 1883-1890.

Wilt, T. (2003). "Prostate cancer: Epidemiology and Screening. ." Reviews in Urology. **5**(Suppl 6): 3-9.

Wilt, T., M. Brawer and K. Jones (2012). "Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. ." N Engl J Med. **367**(3): 203-213.

Williams, S., M. Chen, A. D'Amico, A. Wein-berg, R. Kacker and M. Kirsch (2010). "Radical retropubic prostatectomy and robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: likelihood of posi-tive surgical margin(s). ." Urology. **76**(5): 1097-1101.

Wynder, E., K. Mabuchi and W. J. Whitmore (1971). "Epidemiology of cancer of the prostate-cancer. ." **28**: 344-366.

Yao, X., X. Liu, S. Zhang, B. Dai, H. Zhang and D. Ye (2013). "Perioperative complications of radical retropubic prostatectomy in patients with locally advanced prostate cancer: a comparison with clinically localized prostate cancer. ." Asian J Androl. **15**(2): 241-245.

Yazici, S., K. Inci, S. Yuksel, C. Bilen and H. Ozen (2009). "Radical prostatectomy after previous prostate surgery: effects on surgical difficulty and pathologic outcomes. ." Urology. **73**(4): 856-859.

Yip, K., C. Yee and C. Ng (2012). "Robot-assisted: radical prostatectomy in Hong Kong: a review of 235 cases. J." Endourol. **26**(3): 258-263.

Yossepowitch, O., S. Eggener and F. J. Bianco (2007). "Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. ." J Urol **178**(2): 493-499.

Yu, E. and W. Hahn (2005). "Genetic alterations in prostate cancer. ." Clin Genitourin Cancer. **3**: 220-229.

Zagars, G. and A. v. Eschenbach (1993). "Prognostic factors in prostate cancer. Analysis of 874 patients treated with radiation therapy. ." Cancer **72**: 1709-1725.

Zaridze, D., P. Boyle and M. Smans (1984). "International trends in prostatic cancer." Int J Cancer **33**(2): 223-230.

Zhang, Y., D. Kiel, R. Ellison, J. Schatzkin, B. Dorgan, L. Kreger, A. Cupples and T. Felson (2002). "Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham study." Am J Med **113**: 734-739.

Zincke, H., E. Bergstralh and M. Blute (1994). "Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Long-term results of 1143 patients from a single institution (see comments). ." J Clin Oncol. **12**: 2254.

Zippe, C., S. Kedia and A. Kedia (1999). "Silden (Viagra) after radical retropubic prostatectomy. ." Urology. **54**: 583.

Zlotta, A., T. Roumeguere and V. Ravery (2004). "European Society for Urological Oncology: Is seminal vesicle ablation mandatory for all patients under- going radical prostatectomy? A multivariate analysis on 1283 patients. ." Eur Urol **46**: 42-49.

## **VII. ANEXOS**



## ANEXO 1

### Abreviaturas utilizadas en el texto

ADN	Acido Desoxirribonucleico
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
ASAP	Proliferación microacinar atípica
AUA	Asociación Americana de Urología
C1	Centro 1
C2	Centro 2
C3	Centro 3
C4	Centro 4
C5	Centro 5
C6	Centro 6
C7	Centro 7
CaP	Cáncer de Próstata
CNI	Compresión Neumática Intermitente
DHT	Dehidrotestosterona
EAU	European Urology Association
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETR	Ecografía transrectal convencional
FDG	18-Fluordesoxiglucosa
GPC	Guías de Práctica Clínica
GR	Grado de Recomendación
HBP	Hipertrofia benigna de próstata
HBPM	Heparinas de Bajo Peso Molecular
hK2	Kalicleína Humana Glandular 2
HNF	Heparina No Fraccionada
IGF-I	Insuline-like Growth Factor I
IMC	Índice de Masa Corporal
ITU	Infección del Tracto Urinario Inferior
LDa	Linfadenectomía Pélvica Ampliada
LDI	LD Limitada
LDP	Linfadenectomía Pélvica
LEOC	Litotricia Extracorporea con Ondas de Choque
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
MCG	Medias de Compresión Gradual
NE	Nivel de Evidencia
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PET	Tomografía por emisión de positrones

PIM	Preparación Intestinal Mecánica
PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
PLAR	Prostatectomía Laparoscópica Asistida por Robot
PR	Prostatectomía Radical
PRA	Prostatectomía Radical Retropúbica
PRL	Prostatectomía Radical Laparoscópica
PRR	Prostatectomía Radical Robótica (en las tablas)
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAD	Densidad de PSA
PVC	Presión Venosa Central
RM	Resonancia Magnética
RTUP	Resección Transuretral de Próstata
SD	Desvío Estándar
SEER	National Cancer Institute Surveillance en su Epidemiology and End Results
SNS	Sistema Nacional de Salud
STUI	Síntomas del Tracto Urinario Inferior
TC	Tomografía computarizada
TEP	Tromboembolia Pulmonar
TGF-B	Factor de crecimiento transformante beta
TNM	Tumor-Ganglios-Metástasis
TR	Tacto rectal
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VPM	Variabilidad en la práctica médica
VPP	Valor Predictivo Positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular



## ANEXO 2

### Leyenda de figuras

Figura 1. Desarrollo embriológico de la próstata.

Figura 2. Topografía prostática. 1. Corte sagital. Leyenda: UD: Uretra distal, UP: Uretra proximal, E: Conductos eyaculadores, bn: Cuello vesical, fm: Estroma fibromuscular anterior, s: Esfínter periprostático distal, CZ: Zona central, PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional. 2. Corte transversal. Leyenda: PZ: Zona periférica, TZ: Zona transicional, UP: Glándulas periuretrales, V: Verumontanum, s: Esfínter preprostático, bn: Cuello vesical.

Figura 3. Relaciones topográficas de la próstata.

Figura 4. Abordaje anatómico en el manejo quirúrgico del plexo de Santorini.

**Figura 5.** Tacto rectal. Evaluación de la cara posterior prostática, cuello vesical y vértice prostático

Figura 6. Ecografía transrectal. 1. Colocación del paciente e introducción de la sonda de ultrasonografía. 2. Visión ecográfica de la próstata (corte transversal) con zonas hipocogénicas sospechosas de tumoración

Figura 7. Distribución de los 12 sectores de toma de biopsia sistemática y su aplicación a los parámetros de elastografía shear-wave (SWE).

Figura 8. Varón de 80 años con lesión focal hipocogénica y aumento de la rigidez tisular (zona roja) a la aplicación de elastografía. En la imagen B se aprecia la línea de puntos, hacia donde va dirigida la biopsia, que tras su análisis anatomopatológico confirmó la presencia de Adenocarcinoma de próstata gleason 7.

Figura 9. A). Ecografía convencional. B). Ecografía de contraste (flujo temprano). C). Ecografía de contraste (flujo tardío). D). Elastografía. E). Doppler “power”.

Figura 10. Imágenes prostáticas obtenidas con HS. A: corte sagital. B: corte transversal. C: corte coronal. D: representación tridimensional. En rojo aparecen las áreas sospechosas.

Figura 11. Anatomía en corte axial ponderado en T2. Señal hiperintensa normal de la zona periférica (flechas negras). Pseudocápsula quirúrgica (flecha blanca). Zona transicional con hipertrófia heterogénea normal (asterisco). Cápsula verdadera (cabezas de flechas blancas). Plexo neurovascular (cabezas de flechas negras)

Figura 12. Imagen multiparamétrica del cáncer de próstata. A) Corte axial ponderado en T2 mostrando lesión hipointensa en el lado izquierdo de la zona periférica (flecha). B) El estudio de espectroscopía demuestra elevación de la colina (flecha larga) y descenso del citrato (flecha corta). C) Imagen de perfusión en mapa de color mostrando lesión

nodular de color rojo traduciendo intensa captación y lavado rápido del contraste. D) Imagen del mapa de difusión en color con el cálculo del coeficiente de difusión aparente (ADC), traduciendo el color azul valores bajos de ADC (flecha).

Figura 13. Cáncer de próstata central. Lesión focal hipointensa a nivel de la zona central izquierda en el corte axial en T2. La secuencia de RME muestra elevación del pico de la colina (flecha). La secuencia de RMD muestra leve hiperintensidad inespecífica (flecha). El mapa paramétrico ADC en color muestra valores bajos en el nivel lesional traducido por color azul (flecha), pudiendo cuantificar el valor ADC colocando la región de interés (ROI).

Figura 14. Imagen de perfusión con contraste, mostrando mapa en color de la lesión en la zona transicional derecha (flecha) con una curva de sospecha por la elevada pendiente inicial indicativo de marcada captación al contraste y un lavado del mismo en el tiempo, traducido por descenso rápido de la curva.

Figura 15. Prostatitis crónica. Paciente de 45 años con PSA de 17 ng/ml. Imagen axial en T2 mostrando hipointensidad de forma parchada en la zona periférica bilateral de márgenes regulares (flechas). La secuencia RME muestra picos de la colina elevados con el cociente [(colina + creatina)/ citrato] (CC/Ci) elevado. El mapa paramétrico no muestra valores bajos del ADC, sin áreas focales de color azul. La secuencia de RMC muestra hipervascularización bilateral en las zonas de posible sospecha, de predominio en la derecha (1). El estudio histológico mostró prostatitis crónica en todos los cilindros de la biopsia.

Figura 16. Lesión de sospecha localizada en la zona antero-lateral derecha periférica-transicional (segmento 4a) demostrada en secuencia T2 y en la RMD. La plantilla topográfica permite realizar la fusión cognitiva durante la biopsia en ecografía, para dirigir la biopsia sobre el segmento sospechoso detectado en la RM (flechas).

Figura 17. En el siguiente dibujo se pueden apreciar las distintas estructuras anatómicas comprendidas en la infiltración anestésica de los ángulos besico-prostáticos

Figura 18. En esta imagen ecográfica longitudinal se observa el ángulo (A), formado por la Próstata (P) y la Vesícula Seminal (VS) de aspecto similar a una montaña (Signo del Everest). Es una continuación ecográfica de la fascia de Denonvilliers

Figura 19. Resistencia a Ciprofloxacino en aislamientos invasivos de E.Coli de distintos países europeos.

Figura 20. Tendencias de resistencia a los antibióticos de S. pneumoniae y E. Coli como media ponderada para la población de la UE, 2002-2008. Fuente: EARSS, 2009.

Figura 21. Asociación de producción de BLEE con resistencia a otras familias de antibióticos en E. coli REVERA-EARSS 2007. Fenómeno de co-resistencia

Figura 22. Esquema anatómico de inervación prostática

Figura 23. Modelo de Cuestionario de percepción del dolor para el Paciente

**Figura 24.** Modelo de Cuestionario para el médico

Figura 25. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 26. Distribución de la edad GA, GB,GC.

Figura 27. Media de la edad en ls grupos en muestra general.

Figura 28. Distribución de la edad en la muestra general grupo GA.

Figura 29. Distribución de la edad GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

Figura 30. Media de la edad en los grupos GA.

Figura 31. Distribución de la edad en la muestra general grupo GB.

Figura 32. Distribución de la edad GB1,GB2,GB3,GB4,GB5.

Figura 33. Media de la edad en los grupos GB.

Figura 34. Distribución de la edad en la muestra general grupo GC.

Figura 35. Distribución de la edad GC1,GC2,GC3,GC4.

Figura 36. Media de la edad en los grupos GC.

Figura 37. Distribución del psa en la muestra general.

Figura 38. Distribución del psa en GA,GB,GC.

Figura 39. Media del psa en los grupos de muestra general

Figura 40. Distribución del psa en la muestra general grupo GA.

Figura 41. Distribución del PSA grupos GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

Figura 42. Media del psa en los grupos GA

Figura 43. Distribución del psa en la muestra general de GB.

Figura 44. Distribución del GB1,GB2,GB3,GB4,GB5.

Figura 45. Media del psa en los grupos GB

Figura 46. Distribución del psa en la muestra general grupo GC.

Figura 47. Distribución del psa GC1,GC2,GC3,GC4.

Figura 48. Media del psa en los grupos GC

Figura 49. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 50. Distribución del IMC GA,GC.

Figura 51. Distribución del IMC en la muestra general grupo GA.

Figura 52. Distribución del IMC GA1,GA2,GA3,GA4,GA5.

Figura 53. Media del IMC en los grupos GA

Figura 54. Distribución del IMC en la muestra general grupo GC.

Figura 55. Distribución del IMC GC1,GC2,GC3,GC4.

Figura 56. Media del IMC en los grupos GC

Figura 57. Distribución del Volumen prostático en la muestra general.

Figura 58. Distribución del Volumen prostático grupos GA,GB,GC

Figura 59. Media del Volumen prostático en los grupos de la muestra general

Figura 60. Distribución del Volumen prostático en la muestra general de grupo GA.

Figura 61. Distribución del Volumen prostático GA1,GA2,GA3,GA4

Figura 62. Media del Volumen prostático en los grupos GA

Figura 63. Distribución del Volumen prostático en la muestra general grupo GB

Figura 64. Distribución del Volumen prostático GB1,GB2,GB3,GB4,GB5

Figura 65. Media del Volumen prostático en los grupos GB

Figura 66. Distribución del Volumen prostático en la muestra general grupo GC.

Figura 67. Distribución del Volumen prostático GC1,GC2,GC3,GC4

Figura 68. Media del Volumen prostático en los grupos GC



### ANEXO 3

#### Leyenda de tablas

Tabla 1. Ventajas e Inconvenientes en la aplicación de la RMmp.

Tabla 2. Criterios de imagen paramétrica en RM del cáncer de próstata.

NOTA: DWI: Imagen potenciada en difusión (Diffusion Weighted Image), ADC: coeficiente de difusión aparente,  $k_{ep}$ ,  $k_{trans}$ ,  $V_e$ : ver texto para especificaciones de las constantes descritas.

Tabla 3. Clasificación PI-RADS v2 (2015). Puntuación de la probabilidad de la presencia de cáncer significativo.

NOTA: PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System. [www.acr.org](http://www.acr.org)

Tabla 4. Codificación de Diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos y tratamiento concomitante en pacientes.

Tabla 5. Edad en GA, GB, GC.

Tabla 6. Edad en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5.

Tabla 7. Edad en GB1, GB2, GB3, GB4, GB5.

Tabla 8. Edad en GC1, GC2, GC3, GC4.

Tabla 9. Psa en GA, GB, GC

Tabla 10. Psa en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5.

Tabla 11. Psa en GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

Tabla 12. Psa en GC1, GC2, GC3, GC4

Tabla 13. Psa en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

Tabla 14. Psa en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

Tabla 15. IMC en GC1, GC2, GC3, GC4

Tabla 16. Volumen prostático en GA, GB, GC

Tabla 17. Volumen prostático en GA1, GA2, GA3, GA4, GA5

Tabla 18. Volumen prostático en GB1, GB2, GB3, GB4, GB5

Tabla 19. Volumen prostático en GC1, GC2, GC3, GC4.

Tabla 20. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A, B, C.

Tabla 21. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA y GB.

Tabla 22. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA y GC.

Tabla 23. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB y GC.

Tabla 24. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo A.

Tabla 25. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA1 y GA2

Tabla 26. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA1 y GA3.

Tabla 27. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA1 y G4.

Tabla 28. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA1 y GA5.

Tabla 29. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA2 y GA3.

Tabla 30. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA2 y GA4.

Tabla 31. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA2 y GA5.

Tabla 32. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA3 y GA4.

Tabla 33. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA3 y GA5.

Tabla 34. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GA4 y GA5

Tabla 35. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo B.

Tabla 36. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB2.

Tabla 37. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB3.

Tabla 38. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB4

Tabla 39. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB1 y GB5.

Tabla 40. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB2 y GB3

Tabla 41. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB2 y GB4.

Tabla 42. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB2 y GB5.

Tabla 43. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB3 y GB4.

Tabla 44. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB3 y GB5.

Tabla 45. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GB4 y GB5

Tabla 46. distribución de diagnosticos secundarios y condiciones en el grupo de pacientes con protocolo C.

Tabla 47. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC1 y GC2.

Tabla 48. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC1 y GC3.

Tabla 49. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC1 y GC4.

Tabla 50. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC2 y GC3.

Tabla 51. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC2 y GC4.

Tabla 52. Comparacion entre diagnosticos secundarios y condiciones entre GC3 y GC4.

Tabla 53. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo A,B,C.

Tabla 54. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA y GB.

Tabla 55. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA y GC.

Tabla 56. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB y GC.

Tabla 57. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo A.

Tabla 58. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA2.

Tabla 59. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA3.

Tabla 60. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA4.

Tabla 61. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA1 y GA5.

Tabla 62. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA2 y GA3.

Tabla 63. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA2 y GA4.

Tabla 64. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA2 y GA5

Tabla 65. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA3 y GA4.

Tabla 66. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA3 y GA5.

Tabla 67. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GA4 y GA5.

Tabla 68. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo B.

Tabla 69. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB2.

Tabla 70. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB3.

Tabla 71. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB4.

Tabla 72. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GB1 y GB5.

Tabla 73. distribución de antecedentes quirúrgicos en el grupo de pacientes con protocolo C.

Tabla 74. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC1 y GC2.

Tabla 75. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC1 y GC3

Tabla 76. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC1 y GC4

Tabla 77. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC2 y GC3.

Tabla 78. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC2 y GC4.

Tabla 79. Comparacion de antecedentes quirúrgicos entre GC3 y GC4.

Tabla 80. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A,B,C.

Tabla 81. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA y GB.

Tabla 82. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA y GC.

Tabla 83. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB Y GC.

Tabla 84. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A.

Tabla 85. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA2.

Tabla 86. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA3.

Tabla 87. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA4.

Tabla 88. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA1 y GA5.

Tabla 89. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA2 y GA3.

Tabla 90. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA2 y GA4.

Tabla 91. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA2 y GA5.

Tabla 92. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA3 y GA4.

Tabla 93. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA3 y GA5.

Tabla 94. Comparacion de tratamiento concomitante entre GA4 y GA5.

Tabla 95. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo B.

Tabla 96. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB2.

Tabla 97. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB3.

Tabla 98. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB4.

Tabla 99. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB1 y GB5.

Tabla 100. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB2 y GB3.

Tabla 101. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB2 y GB4.

Tabla 102. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB2 y GB5.

Tabla 103. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB3 y GB4.

Tabla 104. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB3 y GB5.

Tabla 105. Comparacion de tratamiento concomitante entre GB4 y GB5.

Tabla 106. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo C.

Tabla 107. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC1 y GC2.

Tabla 108. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC1 y GC3.

Tabla 109. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC1 y GC4.

Tabla 110. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC2 y GC3.

Tabla 111. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC2 y GC4.

- Tabla 112. Comparacion de tratamiento concomitante entre GC3 y GC4.
- Tabla 113. distribución de **RESULTADOS AP** en el grupo de pacientes con protocolo A,B,C.
- Tabla 114. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA y GB.
- Tabla 115. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA y GC.
- Tabla 116. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB y GC.
- Tabla 117. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo A.
- Tabla 118. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA2.
- Tabla 119. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA3.
- Tabla 120. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA4.
- Tabla 121. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GA5.
- Tabla 122. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo B.
- Tabla 123. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB2.
- Tabla 124. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB3.
- Tabla 125. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB4.
- Tabla 126. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GB5.
- Tabla 127. distribución de tratamiento concomitante en el grupo de pacientes con protocolo C.
- Tabla 128. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GC1 y GC2.
- Tabla 129. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GC1 y GC3.
- Tabla 130. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GC1 y GC4.
- Tabla 131. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GB1.
- Tabla 132. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA1 y GC1.
- Tabla 133. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB1 y GC1.
- Tabla 134. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA2 y GB2.

Tabla 135. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA2 y GC2.

Tabla 136. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB2 y GC2.

Tabla 137. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA3 y GB3.

Tabla 138. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA3 y GC3.

Tabla 139. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB3 y GC3.

Tabla 140. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA4 y GB4.

Tabla 141. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA4 y GC4.

Tabla 142. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GB4 y GC4.

Tabla 143. Comparacion de **RESULTADOS AP** entre GA5 y GB5.