

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

UTILIDAD DEL USO EMPIRICO DE ANTIBIOTICOS Y ANTIINFLAMATORIOS EN PACIENTES CON ELEVACION DE ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO ENTRE 4 y 10 ng/ml

T E S I S DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

UROLOGIA

PRESENTA

DR. OSCAR RAÚL NEGRETE PULIDO

TUTOR: DR. MARIANO SOTOMAYOR DE ZAVALETA

ASESORES: DR. GUILLERMO FERIA BERNAL DR. FERNANDO GABILONDO NAVARRO

MEXICO, DF. AGOSTO 2007





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ DIRECTOR DE ENSEÑANZA INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DR. MARIANO SOTOMAYOR DE ZAVALETA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE UROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Un agradecimiento A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS residentes del departamento de urología ya que este trabajo se realizó con su invaluable apoyo y cooperación

La disciplina es la esencia y perfección del vivir,

primer mandamiento,

la acción correcta,

principios de

existencia, metodología,

tesoros y propiedad,

inicio del éxito,

seguridad y ocupación,

poco a poco, sitio y lugar,

razones y motivos,

ortodoxia intelectual,

humildad de frutos y libertad,

conducta encaminada del hacer y

religiosa responsabilidad......

J. Elías Dib.

Puedes ser nadie o alguien, elige......

J. Elías Dib.

TABLA DE CONTENIDOS

I.	Introducción
II.	Planteamiento del problema
III.	Antecedentes
IV.	Justificación
V.	Objetivos del estudio
VI.	Hipótesis
VII.	Metodología
VIII.	Resultados
IX.	Discusión
X.	Conclusión
XI.	Anexos
XII.	Bibliografía

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más frecuente en el hombre y la segunda causa de muerte relacionada a cáncer a nivel mundial. El advenimiento del antígeno prostático específico (APE) como método de escrutinio en la década de los 80´s, ha provocado un incremento significativo en el número de casos diagnosticados, así como la migración hacia etapas más tempranas de la enfermedad y el consecuente aumento en la incidencia de neoplasias confinadas al órgano: 40% en la era previa al APE Vs. 81% en el 2002. (1)

El APE o hK3 (Kallicreína humana 3), es una glicoproteína de 33kD que actúa como proteinasa de serina, miembro de la familia de la Kallikreína humana. Su función es la licuefacción del semen posterior a la eyaculación. El único órgano que lo produce en cantidades clínicamente significativas es la próstata, por lo que se considera órgano-específica.

Normalmente, se encuentra en niveles bajos en suero, una pequeña proporción circula en forma libre y el resto unido a antiproteasas como antiquimiotrispina y macroglobulina. Los valores más frecuentes en hombres entre 50 y 80 años sin patología prostática son entre 1 y 4 ng/ml y su vida media es de 2 a 3 días. (2)

La elevación del APE en el suero es el resultado de la disrupción celular en la arquitectura prostática. La pérdida de la barrera formada por la capa basal y membranas basales en la glándula normal, provoca su salida hacia la circulación. Esto puede ocurrir en diferentes enfermedades como la hiperplasia prostática, la prostatitis aguda y el cáncer, así como resultado de manipulación de la glándula, la retención aguda de orina y la eyaculación, entre otras. La elevación del APE causada por manipulación de la glándula o enfermedades reversibles como la Prostatitis Aguda regresa a su valor basal en un lapso de por lo menos 4 semanas después del evento desencadenante.

A pesar de que su utilización ha resultado en notables mejoras en la detección oportuna y tratamiento del cáncer prostático, su uso como prueba de escrutinio ha sido cuestionado por su baja sensibilidad y especificidad, 46% y 54% respectivamente. Cuando se encuentra con una elevación leve (4-10 ng/ml), su sensibilidad es aún menor ya que sólo el 25% de los hombres con niveles en este rango y tacto rectal normal, tendrán una biopsia positiva para cáncer, en cambio, la probabilidad aumenta a un 50- 67% en aquellos con niveles mayores a 10 ng/ml. (3)

Eastham y cols. (4) describieron variaciones de hasta el 46% en 2 determinaciones consecutivas, probablemente debidas a variaciones biológicas o a la técnica de análisis.

Se han descrito varios métodos para tratar de mejorar la especificidad del APE, como el nivel ajustado a la edad, la velocidad de aumento, la determinación de fracción libre y la correlación con el volumen prostático, sin embargo, las variaciones naturales inter e intrapersonales limitan la interpretación de una elevación leve a moderada del APE.

Debido a lo anterior, la elevación del APE no puede ser considerada como prueba de la existencia de cáncer de próstata. (1)

El tratamiento antibiótico puede influir en el nivel de APE en pacientes con prostatitis aguda o crónica bacteriana (Categoría I y II) ya que son causas conocidas de elevación, sin embargo, en casos de prostatitis crónica inflamatoria o no inflamatoria, sintomática o asintomática (categorías III y IV) que representan hasta el 95% de las prostatitis crónicas, que no tienen una etiología bacteriana clara y tampoco se han relacionado contundentemente con la elevación del APE. (2)

A este respecto no existe una conducta estándar en los pacientes asintomáticos con elevaciones del APE en la zona gris (4-10 ng/mL), sin historia de manipulación prostática y tacto rectal normal. Para algunos, es una indicación categórica de biopsia prostática, (5) otros repiten la determinación de APE y una

gran proporción indica tratamiento antibiótico y antiinflamatorio empírico con una nueva determinación de APE posterior al tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1. Variación Fisiológica: el antígeno prostático presenta variaciones personales. Eastham y cols, (4) siguieron a un grupo de 190 pacientes sanos durante 4 años con determinaciones seriadas de APE. El 55% de aquellos que presentaron elevación del APE entre 4 y 10 ng/ml y fracción libre menor de 0.25ng/ml. tuvieron determinaciones en rangos normales sin ninguna intervención en visitas subsecuentes.
- 2. Uso de antibióticos: la administración de antibióticos con o sin antiinflamatorios debido a sospecha de etiología infecciosa o inflamatoria de la elevación del antígeno, puede disminuir el APE a valores normales hasta en el 46% de los casos, sin embargo, no se han encontrado diferencias entre los resultados de cultivos de la secreción prostática antes o después de los antibióticos entre pacientes que responden y los que no lo hacen, (6) por lo que, quizá esta respuesta o disminución del antígeno, no se deba precisamente a la administración de antibióticos ya que es posible que dicha elevación no sea secundaria a un proceso infeccioso.
- Prostatitis crónica no bacteriana y elevación del APE: Existe controversia en cuanto al impacto de la prostatitis crónica no bacteriana en la elevación de antígeno prostático.

El análisis de la secreción prostática o prueba de Mears Stamey, no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica para el diagnóstico de prostatitis crónica y no se recomienda en la evaluación de los pacientes con APE elevado sin sospecha clínica de prostatitis tanto por su costo como la incomodidad que representa para el paciente, además en los estudios reportados, (6,7) de la totalidad de los pacientes con APE elevado en los que se realizó la prueba, su resultado positivo y tratamiento, evitó una biopsia de próstata sólo en menos del 18%.

Carver y cols. (7) evaluaron a 227 hombres con APE normal mediante estudio de secreción prostática (prueba de Mears Stamey) y encontraron una tasa de prostatitis categoría IV de 32.2%. El nivel promedio de APE en este grupo fue de 2.3 comparado con 1.4 ng/ml en aquellos sin datos de prostatitis.

Potts (6) encontró una incidencia de prostatitis del 42% en 122 pacientes con APE > 4 ng/ml, sin embargo, el promedio de APE en los pacientes con o sin prostatitis categoría IV, fue de 8.9 vs. 9.04 ng/ml respectivamente, Nadler y cols. (8) en un estudio con 421 pts. encontraron niveles similares de APE (1.97ng/ml vs 1.72 ng/ml) en pacientes con o sin prostatitis crónica sintomática o síndrome de dolor pélvico crónico (prostatitis categoría III). Lo anterior parece indicar que aunque hay una mayor incidencia de prostatitis crónica en los pacientes con niveles de APE anormal, no parece haber una relación directa y clínicamente significativa con su elevación.

Lo anteriormente expuesto provoca un cuestionamiento acerca de la utilidad de administrar algún tratamiento con sus costos y potenciales efectos secundarios en pacientes con APE elevado como única manifestación, dado que existe la posibilidad que la simple repetición del estudio "normalice" la cifra de APE y cause que un paciente salga del criterio establecido para la realización de una biopsia prostática.

ANTECEDENTES

Brawn y cols (8), en una serie de 105 autopsias, encontraron que de 96 pacientes sin evidencia de cáncer o neoplasia menor a 1cm³, 16 (17%) tenían inflamación aguda o crónica en la próstata, 8 de ellos (50%) tenían niveles premortem de APE mayor a 4ng/ml en comparación con aquellos sin inflamación, en los cuales, solo el 22% tenían APE mayor a 4ng/ml por lo que concluyeron que la inflamación aumenta el nivel de antígeno. Surgieron varias series tratando de corroborar este hallazgo, Nadler y cols. (10) en una serie de 148 pacientes con APE mayor a 4ng/ml y tacto rectal sospechoso, encontraron mediante biopsia prostática, una frecuencia mayor de inflamación aguda y crónica: 63 y 99% respectivamente que en 64 pacientes con APE menor de 4 ng/ml: 27 y 77%, sin embargo en el análisis de regresión, el volumen prostático fue el factor contribuyente de la elevación de antígeno en 23% y sólo en 1 y 6% la inflamación crónica y aguda. Okada y cols. (11) encontraron en 93 pacientes, mediante regresión múltiple, que el volumen es la única variable independiente relacionada a la elevación del valor de antígeno. Otros autores han encontrado que no es la sola presencia de inflamación sino su extensión, severidad y la destrucción de tejido secundaria lo que ocasiona la elevación en diferentes grados. (12)

Varios reportes han sugerido que tratar pacientes sin evidencia de prostatitis crónica con antibióticos podría disminuir el APE y evitar biopsias innecesarias, como el caso de Lorente y cols. (13) quienes administraron 3 semanas de antibiótico a 45 pacientes con historia de infección urinaria, tacto rectal normal y APE entre 4 y 20ng/ml y los compararon con 45 pacientes sin tratamiento, observaron una mayor tendencia a disminuir el APE evitando así la necesidad de biopsia en 15 vs 6 pacientes respectivamente por lo que concluyeron que en aquellos con historia de infección urinaria, el APE puede ser modficado con un curso de tratamiento antibiótico. Karazanashvilli y Managadze (11) analizaron una serie de 61 pacientes con APE entre 4 y 10, tacto rectal normal con evidencia de inflamación (elevación de leucocitos) en el análisis de secreción prostática y

encontraron un descenso en el antígeno en el 80% de los casos luego de tratamiento antibiótico. En la serie de Potts (6) se administró tratamiento antibiótico en 51 pacientes con evidencia de prostatitis categoría IV en la secreción prostática, con normalización de los niveles en 22 de los casos. Carver y cols. (7) analizaron de forma retrospectiva a 95 pacientes con APE > 4ng/ml con evidencia de prostatitis crónica inflamatoria con más de 10 leucocitos por campo en secreción prostática, que habían sido tratados con 4 semanas de antibiótico y antiinflamatorio, observaron que el antígeno disminuyó a <4ng/ml en el 46.3% de los casos con lo que evitaron la una biopsia de próstata.

Kaygisiz y cols. (15) analizaron el efecto del tratamiento antibiótico en 48 pacientes con APE entre 4 y 10, con tacto rectal normal, sin evidencia de infección y de acuerdo al análisis del exudado prostático, los dividieron en dos grupos: aquellos con inflamación y el otro sin ella; encontraron que en 10 casos el antígeno disminuyó a menos de 4 ng/ml, sin encontrar diferencia entre los pacientes con o sin presencia de inflamación en el análisis del exudado prostático ni en el hallazgo histológico de inflamación, con lo que sugieren que independientemente de los resultados del análisis de la secreción prostática, el tratamiento antibiótico puede ser un factor que evite biopsias innecesarias.

JUSTIFICACION

La elevación del APE es una causa frecuente de consulta en la práctica diaria y es generadora de ansiedad en el paciente.

Debido a la falta de sustentación científica adecuada respecto a la utilidad de la administración empírica de antibióticos y/o antiinflamatorios en pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml, y sin otra indicación de biopsia prostática como la presencia de alteraciones en el tacto rectal y sin historia de infección urinaria o manipulación prostáticas no existe consenso de cual es la mejor conducta ante este escenario.

En los estudios reportados en lo que se ha observado una disminución en la cifra del antígeno prostático con tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, no incluyen un grupo control específicamente en el rango entre 4 y 10 ng/ml, lo que sería fundamental para demostrar si los cambios son resultado de la intervención o de la variación biológica del APE o de su determinación.

También sería de gran importancia el identificar si existe un subgrupo de pacientes en los cuales este tipo de intervención fuera de utilidad.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRIMARIO

 Mostrar el grado de variabilidad del APE en pacientes con cifras entre 4 y 10 ng/ml sin historia de biopsia prostática previa, tacto rectal normal y sin historia de infección urinaria o manipulación prostática con y sin tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, ,

Objetivos secundarios

- Identificar mediante evaluación clínica si existe un subgrupo de pacientes en quienes disminuya el APE con la administración de antibiótico y antiinflamatorio.
- 2. Identificar si los pacientes con síntomas clínicos de prostatitis crónica, tienden en mayor medida a disminuir la cifra de APE

HIPOTESIS

La administración empírica de antibiótico y antiinflamatorio a pacientes, con elevación en rangos entre 4 y 10ng/ml del antígeno prostático como única indicación de una biopsia prostática, con el objeto de dar tratamiento a una probable prostatitis crónica responsable de la elevación del antígeno; no es de utilidad ya que la variablidad biológica interpersonal puede provocar cambios similares en el antígeno.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte, longitudinal y prospectivo. Fueron considerados como casos al grupo de pacientes que recibieron tratamiento médico con antibiótico y antiinflamatorio (ciprofloxacino 1g/día, Ketoprofeno 200 mg/día) y controles a aquellos que no lo recibieron.

1^a consulta: Inicial

Identificación de pacientes con antígeno prostático elevado entre 4 y 10 ng/ml

Interrogatorio y exploración física (tacto rectal)

Aplicación de cuestionarios

Escala Internacional de evaluación de síntomas prostáticos (I-PSS) Indice de Síntomas de Prostatitis Crónica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH-CPSI)

Análisis de exámenes de laboratorio

Examen general de orina o Urocultivo

Prescripción o no de tratamiento

Ciprofloxacino 500mg cada 12hrs durante 4 semanas

Ketoprofeno 100 mg cada 12hrs durante 10 días

Terazocina 2mg cada 24 hrs en tiempo indefinido en aquellos pacientes con síntomas prostáticos de moderados a severos.

2ª. Consulta:

Nueva determinación del antígeno prostático específico y su fracción libre.

(Al menos a 4 semanas de diferencia con la primera determinación)

Interrogatorio

Aplicación de cuestionarios

Escala Internacional de evaluación de síntomas prostáticos (I-PSS)

Índice de Síntomas de Prostatitis Crónica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH-CPSI)

Aquellos pacientes que persistieran con nivel de antígeno prostático mayor a 4 ng/ml luego de la segunda determinación, se les indicó la realización de biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal.

Biopsia Prostática

Se realizó en los pacientes que aceptaran la realización de la misma. Guiada por ultrasonido transrectal con técnica de sextantes extendida, bajo sedación anestésica leve y aplicación de anestesia local transrectal. Se tomaron un total de 12 cilindros en la zona periférica y se analizó por parte del Servicio de Patología de nuestro Instituto.

Seguimiento

En pacientes con biopsia prostática negativa, se les dio seguimiento en la consulta externa de urología con determinaciones de APE y fracción libre semestral aproximadamente y se registró a través del tiempo de vigilancia, la cifra de antígeno persistió en niveles normales en aquellos en los que regresó a estas cifras después del manejo o si presentó alguna variación a la alta.

POBLACION DE ESTUDIO

La población diana constituyó a todos aquellos pacientes hospitalarios que acudieron a la consulta externa de urología para su evaluación debido a una elevación del antígeno prostático específico.

Se identificaron como muestra, aquellos disponibles para estudio que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilistico, consecutivo, en el que se eligieron a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión hasta alcanzar 30 casos y 30 controles.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Masculinos con edad >45 y < 80 años con expectativa de vida mayor a diez años
- 2. Nivel de antígeno prostático específico total >4 y < 10 ng/ml.
 - a. Muestra procesada en el laboratorio central de nuestro Instituto.
- 3. Tacto rectal sin alteraciones en la morfología prostática.
- 4. Sin evidencia de infección urinaria al momento de la determinación del APE, mediante evaluación clínica y determinación de examen general de orina o urocultivo. Se definió infección urinaria, en caso de síntomas acompañados de un examen general de orina con alguna de las siguientes condiciones; > 5 leucocitos por campo de alto poder, nitritos positivos ó bacterias > 750 por campo. O la presencia de un urocultivo positivo.
- 5. Sin historia de infección de la vía urinaria o retención aguda de orina en los últimos 6 meses.
- 6. Sin historia de manipulación urológica previa a la determinación de APE
 - a. Colocación de sonda transuretral, masaje prostático, procedimientos endourológicos.
- 7. Sin historia de procedimientos prostáticos en un lapso menor a 12 meses. (resección transuretral prostática, ablación, adenomectomía)
- 8. Sin biopsia prostática previa.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1. Negarse a participar en el estudio
- 2. Perdida en el seguimiento
- 3. Falta de apego al tratamiento administrado

VARIABLES

DE INTERES

- Independiente: Nivel de antígeno prostático específico y fracción libre inicial
- Dependientes:
- Nivel de antígeno prostático específico y fracción libre final.
- Variaciones de la cifra del antígeno prostático total y fracción libre.
- Persistencia o no de la indicación de realizar una biopsia prostática, (APE > 4 ng/ml.)
- De intervención:
- Administración de tratamiento antibiótico o antiinflamatorio en el grupo de casos.

NOMINALES

Co-morbilidades, hallazgos histológicos en biopsia

Dicotómicas

- Antígeno prostático específico mayor o menor a 6 ng/ml
- Administración o no de tratamiento
- Variación a la alta o baja del antígeno prostático total y fracción libre.
- Disminución o no por debajo de 4ng/ml.
- Realización o no de biopsia.
- Seguimiento.
- Elevación mayor del antígeno prostático mayor a 4 ng/ml durante el seguimiento.

ORDINALES

- Índice de severidad de síntomas prostáticos (IPSS)
 - i. Puntaje total: Leve 0-7, moderado 8-20, severo 21-35 pts
- NIH. Índice de síntomas de Prostatitis Crónica
 - i. Dominios
 - 1. Dolor, síntomas urinarios y calidad de vida
- Escala de síntomas
 - i. (puntaje en dominios; dolor más síntomas urinarios)
 - 1. Leve 0-9, moderado 10-18 y severo 19-31 puntos.
- Tacto Rectal. Grados I-IV
- Volumen Prostático
 - i. 1.-<30cc, 2.- >30 < 60cc, 3.- >60cc

NUMERICAS

 Antígeno prostático específico total, fracción libre, volumen prostático, edad.

ANALISIS DE DATOS

Con la finalidad de resumir los datos obtenidos en el estudio, se realizaron medianas, porcentajes para las variables categóricas y se construyeron diversas variables dicotómicas, según se requiriera.

Para la comparación de los valores de laboratorio se utilizó la prueba no paramétrica de *U* de Mann-Whitney, considerándose significancia estadística a un valor de p menor o igual a 0.05, a dos colas.

En la estimación de las asociaciones se utilizaron las pruebas de *Chi cuadrada*, t de Fisher e índice de correlación de Pearson.

Se utilizó el programa de análisis estadísticos SPSS VERSIÓN 10.0

Se utilizaron tablas de contingencia para el análisis de dos variables independientes.

RESULTADOS

Se evaluaron 66 pacientes, fueron excluidos 5, 2 del grupo de casos, uno por pérdida en su seguimiento y un paciente por falta de apego al tratamiento, y 3 del grupo control por pérdida durante el estudio. No se reportaron efectos secundarios en el grupo asignado a recibir tratamiento.

Se reclutaron para su análisis un total de 61 pacientes, 32 del grupo de casos y 29 del grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, nivel de antígeno prostático específico total, comorbilidades y volumen prostático.

Descripción de la muestra.

Grupo de Casos

Formado por 32 pacientes. Edad promedio 61.8 (48-75) años, 14 (43.8%) con diagnóstico de crecimiento prostático benigno. El nivel de antígeno prostático total en la primera consulta (inicial) promedio de 5.89 (4.24-9.97) ng/ml, 16 (50%) casos contaban con determinación de antígeno prostático en su fracción libre (APEfl) al momento de su evaluación inicial, nivel promedio 19% (8.9-38.2%). Veintiún casos contaban con una determinación previa de APE durante su historia urológica. Durante su evaluación dígito-rectal, se encontró una próstata Grado I, II, III y IV en el 15.6, 65.6, 15.3 y 3% respectivamente. En cuanto al volumen prostático determinado mediante ultrasonografía, contaron con un promedio de 46.6 (16-99) cc. Por grupos, aquellos con volumen <30cc, entre 30cc y 60cc y >60cc, constituyeron el 29, 54.8 y 16.6%, respectivamente.

Grupo Control

Formado por 29 pacientes. Edad promedio 64.4 (48-75) años, 14 (48.3%) con diagnóstico de crecimiento prostático benigno. El nivel de antígeno prostático total en la primera consulta (inicial) promedio de 5.52 (4.02-9.76) ng/ml, se contó con determinación de antígeno prostático en su fracción libre (APEfl) en 16 (52%) casos, nivel promedio 22.2% (6.4-40.8%). Dieciocho casos contaban con una determinación previa de APE durante su historia urológica. Durante su

evaluación dígito-rectal, se encontró una próstata Grado I, II, III y IV en el 6.1, 69, 24 y 0% respectivamente. En cuanto al volumen prostático determinado mediante ultrasonografía, contaron con un promedio de 53.3 (16-99) centímetros cúbicos (cc). Para su análisis, se formaron 3 grupos, aquellos con volumen <30cc, entre 30cc y 60cc y >60cc, que constituyeron el 14.8, 48.1 y 37%, respectivamente.

.

Resultados en la aplicación de Cuestionarios en la consulta inicial

Grupo de Casos

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS)

Puntaje total promedio 9.66 (0-27) puntos.

En cuanto al grado de severidad, presentaron síntomas leves, moderados y severos en un 56.6, 31.3 y 12.5% respectivamente.

NIH- ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE PROSTTITIS CRÓNICA (NIH-CPSI)

En la escala de síntomas, resultaron con síntomas leves, moderados y severos en un 68.8, 25 y 6.3% respectivamente. En el dominio correspondiente a DOLOR, el 68.8% de los pacientes se encontraron con leve o ausencia de dolor por <3 pts.

Grupo Control

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS)

Puntaje total promedio 13.86 (1-30) puntos.

En cuanto al grado de severidad, presentaron síntomas leves, moderados y severos en un 31, 44.8 y 24.1% respectivamente.

NIH- ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE PROSTTITIS CRÓNICA (NIH-CPSI)

En la escala de síntomas, resultaron con síntomas leves, moderados y severos en un 72.4, 17.2 y 0.3% respectivamente. En el dominio correspondiente a DOLOR, el 65.3% de los pacientes se encontraron con leve o ausencia de dolor por <3 pts.

Tabla 1.Descripción de la muestra						
	61 pacientes					
_	Control	Casos				
	n= 29	n= 32				
Edad	64.4(48-75)	61.8(48-75)				
APE inicial	5.52(4.02-9.76)	5.89(4.24-9.97)				
Volumen Prostático	53.3(16-99.2)	46.5(17.55-86)				
Severidad de los	Leve 31%	Leve 56.3%				
síntomas (IPSS)	Moderado 44.8%	Moderado 68.8%				
pretratamiento	Severo 24.1%	Severo 6.3%				
Escala de Síntomas	Leve 72.4%	Leve 68.8%				
(NIH CPS)	Moderado 57.2%	Moderado 25%				
Pretratamiento	Severo 10.3%	Severo 6.3%				
IPSS= Escala de severidad de síntomas prostáticos. NIH-CPS= Escala de síntomas de prostatitis crónica						

Se administró o se aumentó la dosis en aquellos que ya tenían indicado previo al estudio un medicamento alfa bloqueador en el 59.7% y 51.7% en los grupos de casos y control respectivamente.

Se realizó una nueva determinación de APE y APEfI y nueva aplicación de cuestionarios en un promedio de tiempo de 83 días en el grupo de casos y 81 días en el grupo control.

Resultados en la aplicación de Cuestionarios en la segunda evaluación (Posterior al tratamiento)

Grupo de Casos

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS)

Puntaje total promedio 7.09 (0-28) puntos.

En cuanto al grado de severidad, presentaron síntomas leves, moderados y severos en un 71.9, 18.8 y 9.4% respectivamente.

NIH- ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE PROSTTITIS CRÓNICA (NIH-CPSI)

En la escala de síntomas, resultaron con síntomas leves, moderados y severos en un 81.3, 12.5 y 6.3% respectivamente. En el dominio correspondiente a DOLOR, el 65.6% de los pacientes se encontraron con leve o ausencia de dolor por tener igual <3 pts.

Grupo Control

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE SÍNTOMAS PROSTÁTICOS (IPSS)

Puntaje total promedio 11.1 (1-33) puntos.

En cuanto al grado de severidad, presentaron síntomas leves, moderados y severos en un 41, 44.8 y 13.8% respectivamente.

NIH- ÍNDICE DE SÍNTOMAS DE PROSTTITIS CRÓNICA (NIH-CPSI)

En la escala de síntomas, resultaron con síntomas leves, moderados y severos en un 79.3, 13.8 y 6.9% respectivamente. En el dominio correspondiente a DOLOR, el 72.4% de los pacientes se encontraron con leve o ausencia de dolor con <3 pts.

Variaciones en los niveles sanguíneos de antígeno prostático específico Grupo de Casos.

El APE mostró un descenso en su segunda determinación en 18(53.3%) pacientes en un promedio de 1.07 (0.01-4.45) ng/ml y elevación en 14 (43.8%) en un promedio de 1.74 (0.01-4.65)ng/ml.

En 9 pacientes (28.1%), la segunda determinación del APE fue <4ng/ml.

Grupo Control.

El APE mostró un descenso en su segunda determinación en 23(79.3%) pacientes en un promedio de 1.4 (0.01-4.2) ng/ml y elevación en 6 (20.7%) en un promedio de 1.04 (0.02-2.64)ng/ml.

En 12 pacientes (41.4%), la segunda determinación del APE fue <4ng/ml.

Biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal

Grupo de Casos

De los 23 pacientes que mantuvieron el criterio de biopsia prostática posterior al tratamiento, 5 rechazaron el procedimiento y se realizó en 18 casos, en todos se

reportó más de un tipo de hallazgo histológico excepto en aquellos con biopsia positiva para cáncer. Se detectó cáncer en el 16.7%, atipia o neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado en 11.1% Inflamación o prostatitis crónica en 44.4% e hiperplasia fibroglandular en el 27.8%

Grupo Control

De los 17 pacientes en los que se mantuvo el APE > 4 ng/ml, dos rechazaron el procedimiento y se realizó la biopsia en 15 de ellos. El reporte histológico fue cáncer en el 13.3%, ninguno con atipia o NIP, inflamación o prostatitis crónica en el 60% e hiperplasia fibroglandular en 26.7%.

Al comparar el grupo control con el de tratamiento, se encontró que en el grupo control presentó algún grado de disminución en los valores del APE total en el 79.3% contra 56.3% en el grupo de tratamiento (p = 0.049). Se realizó también la comparación respecto a la disminución del APE total a valores<4ng/ml entre ambos grupos, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla. 2 . Variaciones del APE en la segunda toma en ambos grupos					
	Control	Casos	Total	Prueba exacta	
	<i>n</i> = 29	n= 32	N= 61	de <i>Fischer</i>	
Aumento de APE	6(20.7%)	14(43.8%)	20(32.8%)		
Disminución de APE	23(79.3%%)	18(56.3%)	41(67.2%)	<i>p</i> = 0.049	

Tabla. 3. Pacientes que salieron de criterio de biopsia (APE < 4ng/ml) en la						
segunda toma						
	Control Casos Total Prueba exacta					
	n= 29	n= 32	N= 61	de <i>Fischer</i>		
APE > 4ng/ml	17(58.6%)	24(71.9%)	40(65.6%)			
APE < 4ng/ml	12(41.4%)	9(28.1%)	21(34.4%)	<i>p</i> = 0.207		

Se analizó la correlación de las variaciones el nivel de APE total con las siguientes variables: Edad, volumen prostático, severidad de los síntomas prostáticos, escala de síntomas de prostatitis crónica y específicamente en el dominio correspondiente a dolor en la evaluación inicial sin encontrar una correlación estadísticamente significativa utilizando un análisis bivariado con el índice de *correlación de Pearson*.

En 39 pacientes se contó una determinación de APE total previo al estudio en un promedio de tiempo 10.5 meses. Se analizó la diferencia entre la APE previo y el nivel de APE inicial en el estudio, se dividieron en dos grupos, aquellos en los que habían presentado una elevación > 0.75ng/ml de una determinación a otra y los que no lo hicieron.

De 21 pacientes que salieron del criterio de biopsia (APE <4ng/ml) en la segunda determinación, 13 (57.7%) de ellos presentó una elevación de >0.75ng/ml entre el APE previo y el APE inicial.

Se analizó la correlación de esta variable con la disminución del APE total a cifras <4ng/ml en la que se encontró significancia estadística (p 0=.019)

Tabla. 4. Pacientes que salieron de criterio de biopsia (APE < 4ng/ml) en la segunda toma con variación de >0.75 ng/ml a la alza entre un APE previo y					
el APE inicial en el estudio					
_	>0.75 ng/ml	Total	Prueba exacta		
	n= 21	n= 18	<i>N</i> = 39	de <i>Fischer</i>	
APE > 4ng/ml	9(37.5%)	15(65.2%)	24		
APE < 4ng/ml	12(80%)	3(20%)	15	<i>P</i> = 0.019	

En el análisis de subgrupos de acuerdo a la cifra de APE total, 41(67.2%) pacientes se encontraron en niveles de 4-6 ng/ml, de los cuales, 20(48.8%) salieron del criterio de biopsia en la segunda determinación que representan el 95.2% de los 21 que salieron del criterio al repetir el APE (p=0.001). En el grupo

de 6-10ng/ml, se encontraron 20 (32.8%) pacientes de los que 1(5%) salió del criterio para someterse a una biopsia de próstata.

Tabla. 5. Pacientes que salieron de criterio de biopsia (APE < 4ng/ml) en la segunda toma con APE inicial entre 4 y 6 ng/ml Prueba exacta 4-6ng/ml 6.1-10 ng/ml Total de Fischer n= 41 n = 20n = 61APE > 4ng/ml21(51.2%) 19(95%) 40(65.6%) APE < 4ng/ml20(48.8%) 1(5%) 21(34.4%) P = 0.001

DISCUSION

A pesar de que una elevación de los niveles séricos del APE total > 4 ng/ml es considerada como una indicación absoluta para la realización de biopsia prostática por la sospecha de cáncer (5), en la evaluación clínica de un paciente con ésta característica, deben ser consideradas y descartadas otras causas conocidas de elevación del antígeno. Cuando se han desechado estas causas, tales como infecciones, manipulaciones prostáticas, etc. no existe un consenso en la práctica cotidiana acerca del primer paso en el abordaje de estos pacientes, sobre todo en aquellos que tienen una leve elevación del antígeno ya que diferentes estudios han mostrado una disminución del APE en el 46% de los casos al repetir la determinación con o sin la previa administración de tratamiento para una supuesta prostatitis crónica.

En este estudio de casos y controles, se evaluó a aquellos pacientes con antígeno entre 4 y 10ng/ml sin otra indicación para realizar una biopsia prostática y sin una causa aparente de dicha elevación. Se administró tratamiento antibiótico y antiinflamatorio al grupo de casos y sólo se vigiló a los pacientes controles para posteriormente realizar una nueva determinación.

Encontramos una disminución en el antígeno prostático luego de la administración de tratamiento para una prostatitis crónica asintomática, una disminución del APE en el 53.3% y en 9 pacientes (28.1%), este descenso representó la salida de criterio de biopsia prostática al disminuir el nivel a <4ng/ml. Sin embargo, el grupo control encontramos mayores cambios, el APE bajó en 79.3% de los casos y el 41.4% de los pacientes salieron del criterio de biopsia sin la administración de tratamiento. Lo anterior, hace suponer que el atribuir el descenso en la cifra del antígeno como respuesta al tratamiento empírico de una prostatitis crónica asintomática encontrado por algunos autores no es del todo cierto, ya que el hecho repetir la determinación, puede ocasionar el mismo efecto.

Con el objeto de identificar una causa de esta variabilidad, se analizaron las variables como edad, volumen prostático, sintomatología sugerente de crecimiento prostático o prostatitis crónica evaluadas mediante cuestionarios validados: no encontramos significancia estadística en ninguna de ellas, por lo que, en nuestro estudio, no es posible atribuir ni la elevación del antígeno ni su variabilidad a alguna de ellas, también, es difícil predecir mediante estas variables clínicas, a que pacientes les disminuirá el antígeno con la administración o no de tratamiento para una prostatitis crónica asintomática. Encontramos dos variables que parecen identificar a los pacientes con mayor tendencia a presentar una variabilidad tal del antígeno, que en una segunda determinación regresará valores normales evitando así una biopsia innecesaria. La primera, es la elevación de > 0.75 ng/ml entre un antígeno prostático previo al de nuestra primera evaluación. Cerca del 60% los pacientes con disminución del APE a valores normales en la segunda determinación presentaron esta elevación respecto a su APE previo, lo que mostró una correlación con significancia estadística. Esto parece indicar que los pacientes con una cinética del antígeno con elevaciones mayores en corto plazo, tienden a tener mayores fluctuaciones del mismo, lo que explicaría el regreso a cifras normales en una nueva determinación. La segunda variable que mostró significancia estadística y que parece predecir a que pacientes les bajará significativamente el APE, es aquellos con elevaciones entre 4 y 6 ng/ml, encontramos en nuestra cohorte a un 67.2% de los pacientes dentro de este grupo, de los cuales, independientemente de otras variables y del grupo en que se encontraran, el 48.8% regresó a valores normales en la segunda determinación, además, de los 21 pacientes que salieron de criterio de biopsia en nuestra cohorte, 20 (95.2%) se encontraban con antígeno entre 4 y 6ng/ml.

Nuestra cohorte muestra una variablidad entre las dos determinaciones independientemente del grupo estudiado, de \pm 1.13 ng/ml.

En el grupo control, se encontró una descenso responsable de la salida del criterio de biopsia prostática en un 41.4% similar a lo encontrado por Eastham y cols (4) de hasta 55% de regreso a valores normales en determinaciones subsecuentes. Debido a esto, no parece ser de utilidad y tampoco estar justificado, el administrar empíricamente un tratamiento con sus costos y posibles efectos secundarios con el objeto de disminuir el antígeno y evitar una biopsia prostática innecesaria.

Existe controversia acerca de que una prostatitis crónica es causa de elevación del antígeno prostático, Potts y cols, encontraron una incidencia de prostatitis categoría IV de 42% en pacientes con cifras >4 ng/ml, Nadler y cols la encontraron hasta en el 99% de los pacientes con APE anormal sin embargo en su análisis de regresión, sólo fue atribuible el 1% de la elevación al hallazgo histológico de inflamación crónica. En nuestra serie, de los pacientes biopsiados por persistencia del antígeno anormal, encontramos una incidencia que concuerda con la literatura, un 54.4% sin diferencia estadística significativa en los grupos estudiados, lo que apoya la posibilidad de que no tiene influencia directa en la cifra del antígeno y tampoco su hallazgo se ve modificado con el tratamiento antiinflamatorio y antibiótico.

No encontramos una correlación en la cifra del APE, su variación o el hallazgo histológico de prostatitis o inflamación crónica con los resultados de los cuestionarios aplicados, lo que muestra que en el contexto de nuestra cohorte, no podemos distinguir en quienes estaría indicado el realizar de estudios como

el exudado prostático con el objeto de evidenciar una prostatitis Categoría II o III y justificar así la administración de tratamiento ya que en estos, se ha observado una normalización del APE, hasta en el 80% de los casos(11). También, en las series de Carver y Potts (6,7), mostraron que el realizar un análisis de secreción prostática a pesar de su costo e incomodidad para el paciente, con el objeto de identificar una prostatitis, tratarla y evitar así una biopsia innecesaria, sólo beneficiará a una minoría de los pacientes ya que en sus series lo lograron en un 5.5 y 18% de la totalidad de sus respectivos grupos de pacientes, por lo que parece no estar justificado el realizarlo con este objetivo.

Si bien, el hecho de normalizar la cifra del antígeno prostático en una segunda determinación puede evitar una biopsia prostática, no excluye la posibilidad de presentar cáncer prostático, ya que se ha observado una incidencia de cáncer diagnosticado por biopsia de 26% en pacientes con antígenos entre 2.5 y 4ng/ml (16), sin embargo, la gran incógnita es saber si se trata de un sobrediagnóstico, ya que no es posible predecir si se trata de un cáncer clínicamente significante o no, lo que convertiría a la biopsia en oportuna o innecesaria.

CONCLUSIONES

El administrar tratamiento antibiótico y antiinflamatorio de forma empírica en pacientes con nivel de antígeno entre 4 y 10 ng/ml, con tacto rectal normal y sin infección urinaria activa o reciente, con el objeto tratar una posible prostatitis crónica asintomática como causa de la elevación del marcador, no está justificado y carece de utilidad.

La variabilidad biológica interpersonal del APE parece ser la responsable de las fluctuaciones del antígeno que hacen que un paciente entre y salga del criterio de biopsia prostática en un periodo de tiempo dado.

Mediante una evaluación clínica, no es posible identificar a aquel paciente que podría beneficiarse de realizar exudado prostático para evidenciar una prostatitis crónica y justificar así, en estos casos su tratamiento y repetición de antígeno posterior.

En aquellos pacientes con elevación leve del antígeno, entre 4 y 10ng/ml, se debe realizar una nueva determinación, ya que aproximadamente de un 35 a 45% de los casos disminuirá a cifras normales sin algún tratamiento, sobre todo aquellos con elevaciones de > de 75ng/ml respecto a un APE previo y aquellos elevación en cifras entre 4 y 6ng/ml.

ANEXOS

Clasificación de los Institutos Nacionales de Salud de Síntomas de					
Prostatitis					
Categoría	Definición	Hallazgos Clínicos			
1	Prostatitis Aguda Bacteriana	Infección aguda de la próstata			
II	Prostatitis Crónica	Infección crónica de la próstata asociada			
	Bacteriana	con infecciones urinarias recurrentes			
III	Prostatitis crónica/ Síndrome	Dolor pélvico crónico que no esta			
	de dolor pélvico crónico	asociado con uropatógenos.			
Inflamatoria		Células inflamatorias en SPE, VB3,			
		semen.			
	No Inflamatoria	Sin células inflamatorias en EPS, VB3,			
		semen.			
IV	Prostatitis inflamatoria	Células inflamatorias en el SPE, VB3,			
	asintomática	semen en pacientes asintomáticos			
SPE= Secreción prostática expresada. VB3= espécimen post masaje prostático					

IPSS (Puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos d 1 vez de cada 5	e mitad de	Aproximada- mente la mitad de veces	Más de la mitad de veces	Casi siempre
Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	o. 🛮	I. 🗆	2. 🛘	3. 🗆	4 . 🛘	5. 🛘
2 Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	о. 🛘	I. []	2. 🛘	3. 🛘	4. 🗆	5. 🛘
3 Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	o. 🛚	I. 🗆	2. 🗆	з. 🛘	4. 🛘	5. 🛘
4 Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	o. 🗆	I. 🛘	2. 🗆	3. 🗆	4. 🛘	5. 🛚
5 Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	o . 🗆	I. 🗆	2. 🗆	3. 🗆	4. 🛘	5. 🛘
6 Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	o. 🗆	i. 🛘	2. 🗆	3.	4.D	5.D
7 Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	Ninguna O.	Ivez	2 veces 2.	3 veces 3.	4 veces 4.	5 o más veces 5.
	•	Р	UNTUACIÓN IF	PSS TOTAL:		
8 ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	O. [Muy satisfecho	satisfecho satis	an Más biei fecho mo sfecho 4.	n Muy ho insatisfecho	Fatal 6.

NIH-Índice de Síntomas de Prostatitis Crónica (NIH-CPSI)

1.	<u>Dolor o molestia</u> Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted dolor o molestia en las partes del cuerpo siguientes?			or o	6.	Durante la semana pasada, ¿con qué frecuencia tuvo usted que volver a orinar menos de dos horas después de haber orinado?
	a.	En el área entre el recto y los testículos (perineo)	Sí □₁	No □₀		□₀ Ni una vez □₁ Menos de 1 de cada 5 veces □₂ Menos de la mitad de las veces □₃ Más o menos la mitad de las veces
	b.	En los testículos		□0		□4 Más de la mitad de las veces □₅ Casi siempre
	C.	En la punta del pene (dolor o molestia no relacionados con orinar)	□ 1	□₀	7.	Efecto de los síntomas Durante la semana pasada, ¿cuánto han impedido sus síntomas que usted hiciera las cosas que
	d.	Debajo de la cintura, en el área del pubis o de la vejiga		□₀		habitualmente hace?
2.	Dur	Durante la semana pasada, ¿ha tenido usted				□o Nada □₁ Sólo un poco □₂ Algo
	a.	Dolor o ardor al orinar?	Sí □₁	No □₀		□3 Mucho
	b.	Dolor o molestia durante o después del orgasmo (eyaculación)?	□ 1	□₀	8.	¿Cuánto pensó en sus síntomas durante la semana pasada?
3.	uste	ante la semana pasada, ¿con qué fre ed dolor o molestia en alguna de las p cadas arriba en la primera pregunta?				□1 Sólo un poco □2 Algo □3 Mucho
	□ ₁ □ ₂ □ ₃ □ ₄	Nunca Pocas veces Algunas veces Muchas veces Casi siempre Siempre			9.	Calidad de vida ¿Cómo se sentiria si tuviera que pasar el resto de su vida con sintomas iguales a los que ha tenido durante la semana pasada? □ Encantado □ Complacido □ En general, satisfecho
4.	mol (Los	¿Qué número describe mejor el nivel PROMEDIO de dolor o molestia, en los días que lo tuvo, durante la semana pasada? (Los números de menor a mayor que aparecen abajo sirven para indicar que el dolor va de débil a fuerte.)			 □3 Con sentimientos contrarios, confundido (igualmente satisfecho e insatisfecho) □4 En general, insatisfecho □5 Descontento 	
	0 Sin dolor	1 2 3 4 5 6 7 8	9 Dol co	_		□ ₆ Muy mal
5.	teni	<u>nar</u> ante la semana pasada, ¿con qué frei do usted la sensación de que no se le ipletamente la vejiga al terminar de or	vació	ha		ación del NIH-Índice de Síntomas de Prostatitis Crónica
	□ Ni una vez □ Menos de 1 de cada 5 veces					Total de las preguntas 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3 y 4 =
	□2 □3 □4	Menos de la mitad de las veces Más o menos la mitad de las veces Más de la mitad de las veces Casi siempre				nas urinarios: Total de las preguntas 5 y 6 = sobre la calidad de vida: Total de las preguntas 7, 8 y 9 =

BIBLIOGRAFIA

- Gionanucci E, Platz E. Epidemiology of Prostate Cancer. En Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology, 3a Ed. Lippincott W & W. 2006
- 2. Gretzer MB, Partin AW. Prostate Cancer Tumor Markers. Cap 93. en Wein:Campbell-Walsh Urology 9^a Ed, Elsevier. 2008
- Barry. Prostate Specific Antigen Testing for Early Diagnosis of Prostate Cancer. N Engl J Med 2001, Vol 344 No 18,1373-1377
- Eastham, Riethel, Scardino, Shike, fleixher, Shatzkin et al. Variation of FERUM Prostate-Specific Antigen Levels. An Evaluation of Year-to-Year Fluctuations. JAMA. May 28, 2003- Vol 289, No 20
- Matlaga, Eskew, McCullough. Prostate Biopsy: Indications and Technique.
 J Urol Vol 169, 12-19, 2003)
- Potts. Prospective identification of Nacional Institutes of Health Category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen J Urol Vol 164, 2000, 1550-1553
- 7. Carver, Bozeman, Williams, Venable. The prevalence of men with Nacional Institutes of Health Category IV prostatitis and association with serum porstate specific antigen. J Urol. Vol 169, 589-591 2003, 589.591
- 8. Nadler, Schaeffer, Knauss et al. Total prostate antigen is elevated and statistically, but not clinically significant in patients with chronic pelvis pain syndrome/prostatits (abstract) J Urol 2003:169 (suppl 4): 27
- Brawn, Speights, Kuhl et al. Prostate specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign whole prostates. Cancer 68: 1592-1599,1991
- Nadler, Humprhrey, Smith y cols. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. J Urol. 154 (2 pt 1), 407-413,2002

- 11. Okada, Kojima, Naya et al. Correlation of histological inflammation in leedle biopsy specimens with serum prostate-specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. Urology 55: 892-898,2000.
- 12. Simardi, Tobias, Tommasi y cols. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate specific antigen: a prospective study. Urology 64 (6), 2004
- 13. Lorente, Arango, bielsa, Cortadillas, Gelabert-Mas. Effect of antibiotic treatment on serum PSA and percent free PSA levels in patients with biochemical criteria for prostate biopsy and previous coger urinary tract infections. Int J Biol Markers. 2002: 17(2):84-89
- 14. Karazanashvilli, Managadze. Prostate specific antigen value change alter antibacerial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. Eur Urol. 2001. 39(5): 438-43
- 15. Kaygisiz, Ugurlu, Kosan Inal et al. Effects of antibacterial therapy on PSA change in the presence and absence of prostatic inflammation in patients with PSA levels between 4 and 10ng/ml. Prostate Cancer Prostatic Dis. 9; 235-238,2006
- 16. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL y cols. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤4.0 ng per Milliliter. NEJM Vol 350: 22; 2239-2246, 2004.