



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**"FOSFOMICINA VS CIPROFLOXACINA COMO PROFILAXIS ANTIMICROBIANA EN
PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIAS TRANSRECTALES DE PRÓSTATA".**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
UROLOGÍA.**

**P R E S E N T A
Dr. Francisco Javier García Salcido.**

**Dr. Carlos Pacheco Gahbler.
Asesor.**

JULIO 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en la División de Urología bajo la Dirección del Dr. Carlos Pacheco Gahbler.

Este trabajo de Tesis con No. 28-47-2013, presentado por el alumno Francisco Javier García Salcido se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Carlos Pacheco Gahbler, y a cargo de la División de Investigación clínica la Dra. Maria Lourdes Suárez Roa con fecha del 31 de julio del 2013 para su impresión final.



División de Investigación Clínica

Dra. Maria Lourdes Suarez Roa.

Tutor principal

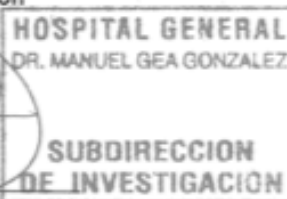
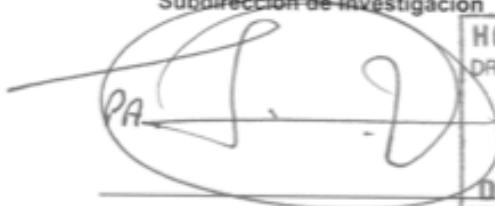
Dr. Carlos Pacheco Gahbler.

Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza



Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación



Dr. Carlos Pacheco Gahbler

Jefe de la División de Urología y Asesor de Tesis.



FOSFOMICINA VS CIPROFLOXACINA COMO PROFILAXIS ANTIMICROBIANA EN
PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIAS A TRANSRECTALES DE PRÓSTATA.

Colaboradores:

Nombre: Dr. Carlos Pacheco Gahbler.

Firma: 

Nombre: Dr. Jorge Gustavo Morales Montor.

Firma: 

Nombre: Dr. Mauricio Cantellano Orozco.

Firma: 

Nombre: Dr. Carlos Martínez Arroyo.

Firma: 

Nombre: Dr. Víctor Cornejo Dávila.

Firma: 

Nombre: Dr. Francisco Javier García Salcido.

Firma: 

INDICE

Indice.....	6
Glosario.....	7
Relación de figuras y tablas	8
Resumen.....	11
Abstract	12
1. Antecedentes	13
2. Justificación.....	15
3. Hipótesis.....	16
4. Objetivos	17
5. Material y Métodos	18
5.1. Tipo de estudio	
5.2. Universo de estudio.	
5.3. Criterios de selección de la muestra	
5.4. Variables	
5.5. Tamaño de la muestra	
5.6. Análisis estadístico	
5.7. Descripción operativa del estudio	
6. Resultados	22
7. Discusión.....	23
8. Conclusiones.....	24
9. Perspectivas.....	25
10. Bibliografía	26
11. Anexos	27

GLOSARIO

CaP: Cáncer de Próstata.

APE: Antígeno prostático específico.

BxTRUS: Biopsias prostáticas transrectales guiadas por ultrasonido.

TR: Tacto rectal.

EGO: Examen general de orina.

ESBL: β - lactamasa de espectro extendido.

UC: Urocultivo.

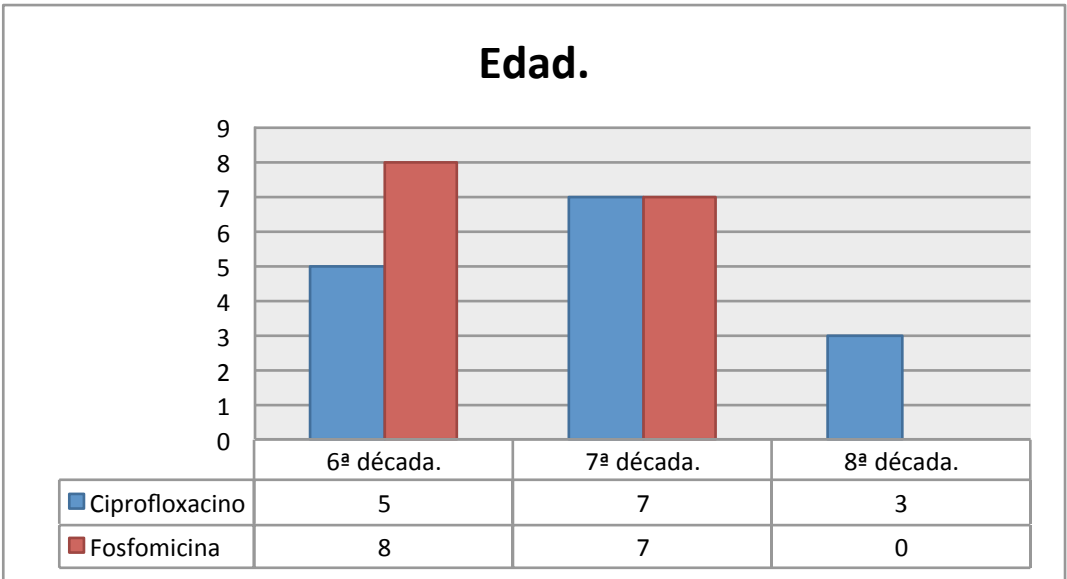
UFC: Unidades formadoras de colonias.

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

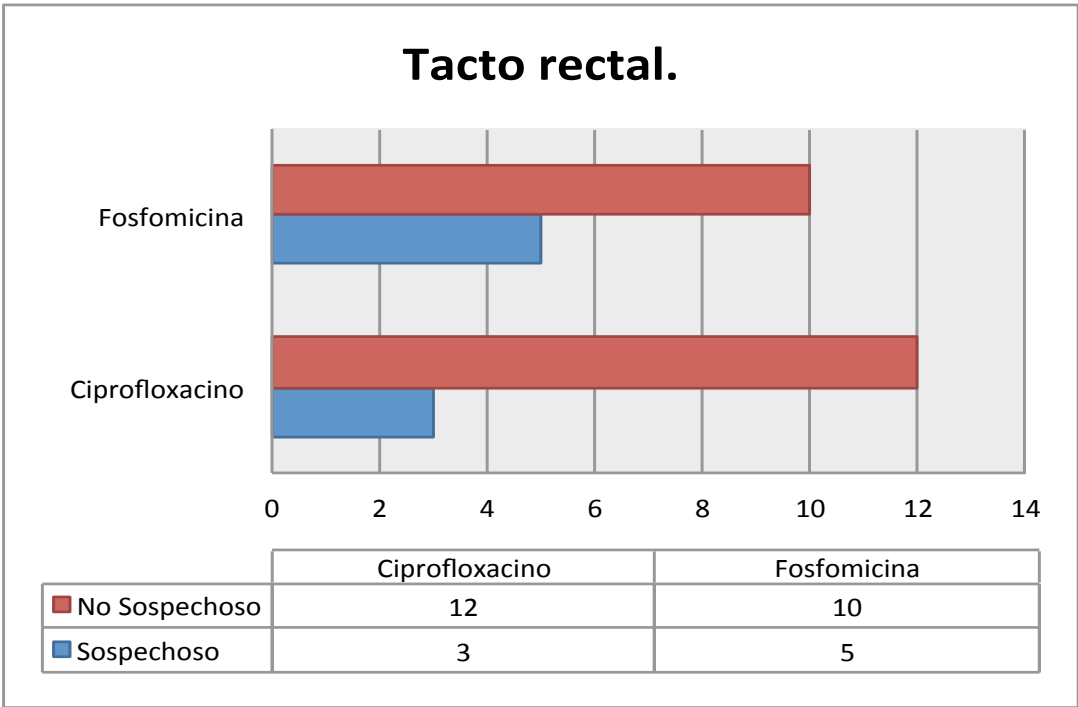
Tabla 1. Características de la población de estudio.

Tabla 1. Características de la población de estudio.			
Variables.	Total	Ciprofloxacina	Fosfomicina.
#Pacientes. (%)	30 (100%)	15(50%)	15(50%)
Edad promedio (años)	61.3	64	58.6
Diabetes Mellitus.	8	4	4
APE promedio.	12.89	13.06	12.18
Fracción libre promedio.	13.70%	14.40%	13.27%
Tamaño prostático promedio (Centímetros cúbicos)	61.26	61.2	61.3
Tacto rectal:			
Sospechoso	8	3	5
No sospechoso.	22	12	10
Complicaciones infecciosas. (%)	6 (100%)	4 (66.6%)	2 (33.3%)

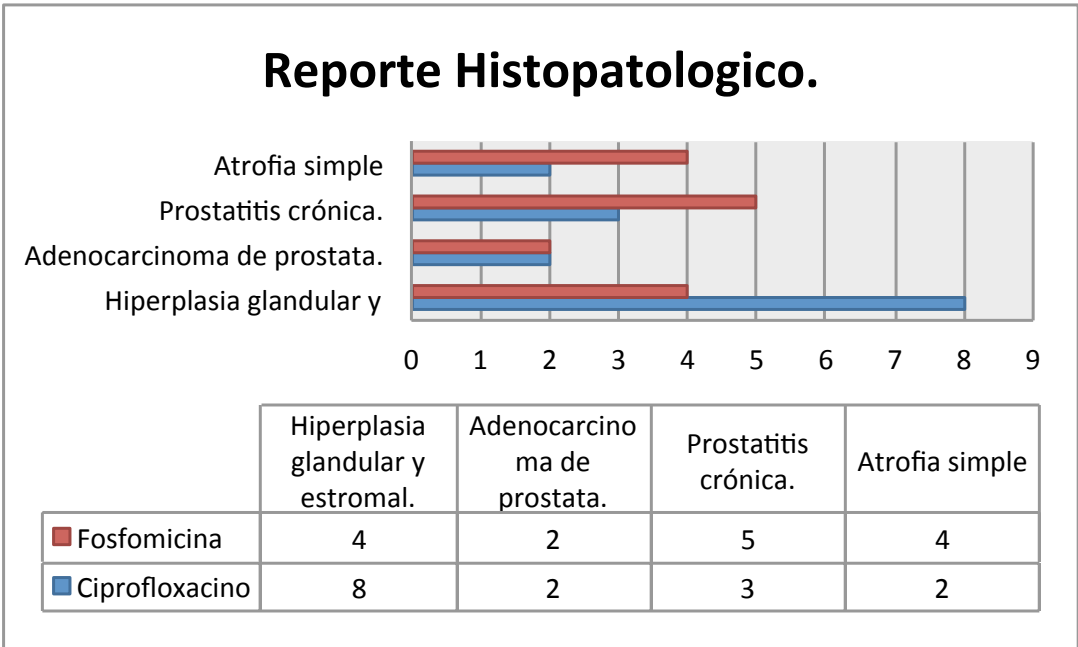
Grafica 1. Características etarias de los pacientes.



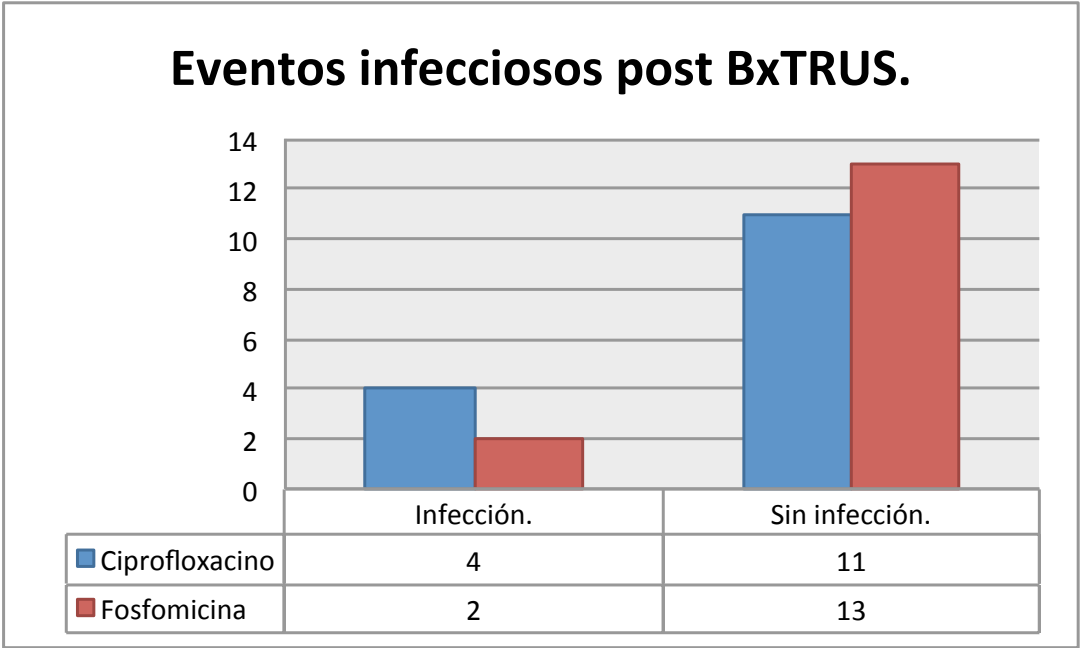
Grafica 2. Características del tacto rectal por grupo.



Grafica 3. Reporte Histopatológico



Grafica 4. Presencia de infecciones por grupo.



RESUMEN

ANTECEDENTES:

Las Biopsias transrectales de la próstata son un procedimiento urológico frecuentemente realizado como parte del diagnóstico de cáncer de próstata. Las infecciones son un evento adverso serio posterior a su realización reportándose su presencia en 1.7%-11.3% de los pacientes. Las guías clínicas recomiendan profilaxis antimicrobiana, la cual es típicamente una fluoroquinolona vía oral previo a biopsias transrectales, sin embargo su uso indiscriminado ha conducido a un incremento en las complicaciones infecciosas.

OBJETIVO: Determinar cuantos pacientes desarrollaran infección secundaria al procedimiento de biopsias transrectales de próstata con dos esquemas diferentes para la profilaxis el habitual ciprofloxacino y en otro grupo la fosfomicina.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio piloto de dos grupos incluyendo 15 pacientes por grupo con dos esquemas de profilaxis para BxTRUS uno asignado a profilaxis con ciprofloxacino 500 mg vo cada 12 horas y el otro grupo con administración de fosfomicina 500 mg vo cada 8 horas ambos grupos iniciaron el esquema de profilaxis un día previo al procedimiento durante un lapso de 5 días en total. Además se indicó preparación intestinal mediante enemas evacuentes realizados desde la noche previa al procedimiento y la mañana del procedimiento.

La toma de biopsias se realiza de la manera convencional con Ultrasonido Transrectal mediante la técnica de 12 fragmentos.

RESULTADOS:

De 30 pacientes en total sometidos a BxTRUS, se aleatorizaron formando 2 grupos de 15 pacientes, el promedio de edad osciló en 61.3 años, presentándose 8 pacientes en total portadores de diabetes mellitus (4 en cada grupo) la media de APE en ambos grupos fue de 12.89 ng/ml, presentando un volumen prostático medido promedio de 61.26 centímetros cúbicos. La biopsia reveló Cáncer de próstata en 4 pacientes (13.33%), Hiperplasia glandular en 12 pacientes, prostatitis crónica en 8 y 7 con reporte de atrofia simple. Solamente 6 pacientes desarrollaron complicaciones infecciosas posterior a biopsias de próstata, siendo el grupo de ciprofloxacino el que involucró a 4 (66.6%) pacientes y 2 (33.3%) en el grupo de fosfomicina. La frecuencia de complicaciones infecciosas en ambos grupos fue comparada estadísticamente utilizando la prueba de Chi cuadrada encontrándose un valor de $P = 0.6513$ (significativa < 0.05) con unos intervalos de confianza 95% (0.4290- 9.325) no encontrándose una diferencia significativa en ambos grupos de antimicrobianos en relación a la frecuencia de procesos infecciosos presentados.

CONCLUSIONES:

El riesgo relativo de infección con ciprofloxacino es del doble de sufrir infección con fosfomicina aunque sin resultar estadísticamente significativa, podemos concluir que la fosfomicina resulta una opción útil como profilaxis en aquellos pacientes que se someterán a BxTRUS.

ABSTRACT

BACKGROUND: The transrectal prostate biopsies (TRUSBP) are frequently performed urological procedure as part of the diagnosis of prostate cancer. Infections are a serious adverse event being reported back to their realization presence in 1.7% -11.3% of patients. Clinical guidelines recommend antibiotic prophylaxis, which is typically an oral fluoroquinolone prior to transrectal biopsies, but its indiscriminate use has led to an increase in infectious complications.

To determine how many patients develop secondary infection procedure transrectal prostate biopsies with two different schemes for the usual prophylaxis ciprofloxacin and fosfomycin another group.

MATERIAL AND METHODS: A pilot study of two groups including 15 patients per group with two schemes of prophylaxis TRUSBP one assigned to prophylaxis with ciprofloxacin 500 mg po every 12 hours and the other group with administration of fosfomycin 500 mg po every 8 hours both groups started prophylaxis scheme the day before the procedure for a period of five days in total. It also indicated evacuants bowel preparation with enemas made since the night before the procedure and the morning of the procedure. The biopsies are performed in the conventional manner using the technique transrectal 12 fragments.

RESULTS:

Of 30 patients undergoing total TRUSBP were randomized to form two groups of 15 patients, average age 61.3 years ranged in, appearing in all 8 patients with diabetes mellitus (4 in each group) the mean PSA in both groups was of 12.89 ng / ml, showing a mean prostate volume measured 61.26 cubic centimeters. The biopsy revealed prostate cancer in 4 patients (13.33%), glandular hyperplasia in 12 patients, chronic prostatitis 8 and 7 with simple atrophy report. Only 6 patients developed infectious complications after prostate biopsies, with the group that involved ciprofloxacin 4 (66.6%) patients and 2 (33.3%) in the group of fosfomycin. The frequency of infectious complications in both groups were compared statistically using the chi-square test finding a value of $P = 0.6513$ (significant <0.05) with a 95% confidence intervals (0.4290 to 9325) finding no significant difference in both groups of antimicrobials in relation to the frequency of infectious presented.

CONCLUSIONS:

The relative risk of infection with ciprofloxacin is twice Fosfomycin suffer infection but not be statistically significant, we conclude that fosfomycin is an option useful as prophylaxis in patients who are put to the TRUSBP.

1. ANTECEDENTES.

Las biopsias transrectales de próstata son uno de los procedimientos mas comunes realizados por los urólogos para determinar la presencia de cáncer de próstata, y aunque generalmente son consideradas como uno de los procedimientos mas seguros; las complicaciones secundarias son de los eventos adversos mas comunes encontrados en la practica¹ como: la hematuria, la hemospermia, el sangrado rectal, la retención aguda de orina, y otras complicaciones que son clínicamente significativas incluyen la infección de vías urinarias y la sepsis².

El realizar múltiples punciones a través de la mucosa rectal para obtener tejido prostático puede inocular bacterias desde el recto directamente en la próstata pudiendo ocasionar esto bacteremia e inclusive llevar al paciente a septicemia, además se puede atravesar uretra e inclusive llegar a vejiga por lo que se ofrece a los pacientes una preparación intestinal mecánica y profilaxis con terapia antibiótica para minimizar las complicaciones infecciosas posteriores a biopsias de próstata; no se elimina completamente la posibilidad de infección ya que después de biopsias de próstata guiadas por ultrasonido la incidencia reportada de bacteremia es de 16%-73% y de bacteriuria de 36%-44%³.

La bacteria mas frecuentemente diagnosticada en orina o en sangre es la *Escherichia coli*⁴. Diversos estudios demuestran que los derivados de las fluoroquinolonas son efectivos en disminuir la incidencia de las complicaciones infecciosas⁵, mientras que otros estudios han reportado que los pacientes desarrollan infecciones con resistencia a las fluoroquinolonas posterior a biopsias⁶. Debido a que las fluoroquinolonas tienen un espectro amplio de actividad, es el antibiótico mas utilizado en la profilaxis de infecciones posteriores a biopsias transrectales pero se ha incrementado la resistencia bacteriana⁵ al mismo.

Por lo que la fosfomicina trometanol una sal soluble que es un derivado del acido fosfidico conocido desde hace mas de 40 años se ha utilizado para el uso de infecciones de vías urinarias causadas por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*⁷, su amplio espectro de actividad incluye además actividad contra cocos gram positivos (*Estafilococo aureus*,) ha renovado el interés en este medicamento como una opción terapéutica en infecciones ocasionadas por estos microorganismos en diferentes sistemas del organismo como son el tracto urinario o intestinal. Cuenta con características que lo hacen un medicamento idóneo en

el tratamiento de infecciones de vías urinarias como son su principal mecanismo de eliminación por vía renal, con una biodisponibilidad adecuada en tejido prostático, su vida media de aproximadamente 3-5 horas y su mecanismo de acción en contra de los microorganismos (unión a la enzima UDP-N acetilglucosamina enalpyruvyl transferasa [MurA]) que inhibe la formación de ácido N- acetil murámico, precursor del peptidoglucano que forma parte de la pared bacteriana.

2. JUSTIFICACION

Las Biopsias transrectales de la próstata son un procedimiento urológico frecuentemente realizado como parte del diagnostico de cáncer de próstata (aproximadamente 1 millón al año en Estados Unidos de Norte américa) cuando las biopsias son realizadas un inóculo de bacterias desde el recto puede ser introducidas en la próstata. Las infecciones son un evento adverso serio posterior a su realización reportándose su presencia en 1.7%-11.3% de los pacientes¹², diversos estudios aleatorizados sobre profilaxis antimicrobiana en pacientes sometidos a biopsias han demostrado una reducción significativa en el riesgo de bacteriuria, así como de las tasas de infección y bacteremia¹⁵. Las guías clínicas por lo tanto recomiendan profilaxis antimicrobiana, la cual es típicamente una fluoroquinolona vía oral previo a biopsias transrectales, debido a que este medicamento tiene un espectro amplio de actividad contra microorganismos gram negativos y gram positivos, sin embargo su uso indiscriminado ha conducido a un incremento en las complicaciones infecciosas.

En un estudio realizado en 2010 en el Reino Unido (RU) que tuvo como principal objetivo examinar la susceptibilidad a fosfomicina en las cepas de E.coli que son resistentes a cefalosporinas de tercera generación: 203 muestras (181 de orina, 8 hemocultivos, y 14 de otros especímenes clínicos) se enviaron al departamento de microbiología clínica de la universidad de Nottingham entre septiembre y diciembre del 2009 y mediante discos de difusión de BSAC e incorporación en Agar para confirmar la susceptibilidad antibiótica de todos los aislados se encontró que aquellas cepas de E. coli productoras de β lactamasas de espectro extendido (ESBL) como aquellas no productoras de ESBL presentaban un 95.1% de aislados susceptibles a fosfomicina en discos de difusión de BSAC o en la incorporación de agar, sin existir diferencias significativas entre las cepas productoras de ESBL (141/146; 96.6% de susceptibilidad) o las que no eran productoras de ESBL (52/57; 91.2% de susceptibilidad), concluyendo que la baja tasa de resistencia a fosfomicina entre las cepas de E.coli hace a este antibiótico como una opción útil en el tratamiento de infecciones urinarias que son causadas por cepas de E. coli multirresistente incluyendo las productoras de ESBL¹⁷.

3. HIPOTESIS

Tomando en cuenta que de manera habitual con la profilaxis para la realización de biopsias de próstata se presentan en un 3%-5% las infecciones urinarias secundarias, nosotros esperaríamos que con el uso de fosfomicina disminuiríamos en un 1% esta complicación.

4. OBJETIVO

¿Determinar cuantos pacientes desarrollaran infección secundaria al procedimiento de biopsias transrectales de próstata?

5. MATERIAL Y METODOS

5.1. Tipo de Estudio

Estudio Piloto.

5.2. Universo de estudio.

Todos los pacientes que acudan a la consulta externa de urología, candidatos a realizar biopsias transrectales de la próstata por ultrasonido sea por sospecha clínica o bioquímica.

5.3 Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Los pacientes sometidos a biopsias transrectales de próstata por sospecha clínica y/o bioquímica.

-Que no sean portadores de sonda transuretral (debido a que estos pacientes se consideran colonizados, lo cual constituye un sesgo al incrementar la probabilidad de los procesos infecciosos)

-Que no cuenten con infección de vías urinarias (Esta se documenta mediante un examen general de orina con presencia de nitritos positivo, >25 leucocitos en sedimento urinario, presencia de piocitos) solicitado previo a realización de biopsias transrectales de próstata

Criterios de Exclusión

a)Alergia a ciprofloxacino o Fosfomicina (antecedente de reacciones adversas como: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, cefalea, temblor, confusión, rash cutáneo, prurito, fiebre medicamentosa, aumento de transaminasas o fosfatasa alcalina, alteraciones visuales, o presencia de broncoespasmo) con la administración previa de alguno de estos medicamentos.

b)Diatesis hemorrágica incorregible, pacientes con patologías hematológicas (hemofilia, déficits de factores de coagulación) ó que se encuentren tomando ácido acetil salicílico, warfarina ó algún otro anticoagulante como tratamiento de otros padecimientos (trombosis venosa profunda, cardiopatía isquémica, eventos vasculares cerebrales ó antecedentes de reemplazos de válvulas cardíacas).

Criterios de Eliminación

Pacientes que no iniciaron el esquema antibiótico profiláctico ó no cumplieron con la preparación intestinal según las indicaciones proporcionadas al momento de enrolarse en el estudio (iniciar con la profilaxis a base de cualquiera de los dos medicamentos indicados 24 horas previas a la realización de biopsias transrectales de próstata así como aplicación de 2 enemas a base de fosfato de sodio iniciando la noche previa a las biopsias y aplicando un 2º enema la mañana del día de las biopsias).

5.4. Variables

Variable.	Tipo de variable.	Indicador.
Independiente:		
Grupo antimicrobiano	Nominal	Fosfomicina.
		Ciprofloxacino.
Dependientes:		
Infecciones de vías urinarias secundarias.	Nominal.	Presente. (Examen General de Orina: presencia de nitritos positivos, >25 leucocitos en sedimento urinario; Presencia de piocitos). -Urocultivos con mas de 100 mil UFC de cualquier microorganismo valorando patrones de sensibilidad de los farmacos. -Biometria hemática [leucocitosis]:>12 mil. -Fiebre (Temperatura corporal >38°c). -Sintomatologia urinaria irritativa inferior (disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical)
		Ausente.
Otras Variables:		
Tacto rectal.	Cualitativa	Sospechoso ó no sospechoso
Antígeno prostático.	Cuantitativa	ng/dl
Edad.	Cuantitativa	Años cumplidos
Fracción libre de Antígeno prostático	Cuantitativa	Ng/dl.
Tamaño prostático.	Cuantitativa.	Centímetros cúbicos.
Reporte Histopatológico	Cualitativa	-Cáncer de próstata.
		-Hiperplasia de células basales.
Diabetes Mellitus	Cualitativa	Presente ó ausente.

5.5. Tamaño de la Muestra

Se trata de un tamaño de muestra convencional que incluye 15 pacientes por cada brazo de tratamiento profiláctico..

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

Aleatorio Abierto

5.6. Análisis Estadístico:

Para el análisis de las variables se utilizó estadística descriptiva, las variables cuantitativas se expresarán como medias y las variables cualitativas como frecuencias simples y porcentajes. Para comparar la frecuencia de infecciones se utilizó la prueba de Chi cuadrada.

5.7. Descripción Operativa del Estudio

Se invitó a 30 pacientes candidatos a realizar biopsias transrectales de próstata en la consulta externa del Servicio de Urología del Hospital General Dr. Manuel Gea González (pacientes que presentan antígeno prostático específico >4ng/dl o por presencia de tacto rectal sospechoso) a formar parte del protocolo informándose de manera amplia que es un estudio piloto que tiene como principal objetivo determinar si aquellos pacientes manejados con fosfomicina como profilaxis presentan menos procesos infecciosos de vías urinarias secundarios a la realización de biopsias transrectales de la próstata vs ciprofloxacina. Se les indicó uno de dos antibióticos (fosfomicina [capsulas de 500 mg 1 cada 8 horas x 5 días ó ciprofloxacina tabletas 500 mg 1 cada 12 horas x 5 días,) de manera aleatorizada, tomando en cuenta los criterios de inclusión previamente descritos, una vez que aceptó formar parte del protocolo, se aleatorizaron los pacientes a uno de los dos grupos , se solicitó al paciente de su autorización firmada por el mismo así como testigos (familiares) y el médico por triplicado, además de explicarse ampliamente que independientemente del medicamento que se indique deberá de iniciar un día previo a la realización de biopsias transrectales de próstata con el esquema de profilaxis y continuarlo hasta completar un total de cinco días, y cumplir con la preparación del tracto intestinal preestablecida en este tipo de procedimientos (la preparación intestinal consiste en dieta líquida un día previo al estudio quedando en ayuno ese mismo día a partir de las 22:00hs, así como la aplicación de enemas de fosfato de sodio [Fosfoenema 1 frasco 133ml] la noche previa a realizar las biopsias transrectales (22 hs) y el día de las biopsias [6am]) [ver formato de preparación para biopsias proporcionado al paciente]. Como

parte de la guía de procedimientos de la división de Urología a todos los pacientes que son sometidos a biopsias transrectales de próstata se les solicitan: Biometría hemática sanguínea, Tiempos de coagulación y Examen general de orina .

Una vez completado este proceso se realizara captura de los pacientes mediante la hoja de calculo con las variables definidas previamente. Se informara al paciente acerca de los síntomas que nos sugieren la presencia de un proceso infeccioso de vías urinarias posterior a realizar biopsias transrectales de próstata (fiebre [temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ tomada mediante termómetro], sintomatología urinaria del tracto inferior [disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical] e inclusive la presencia de retención aguda de orina) así como otras complicaciones propias del procedimiento como son la hematuria, hemospermia ó rectorragia, y que en caso de presentarse síntomas de infección es necesario acudir al servicio de urgencias para valoración por parte del “Servicio de Urología del Hospital General Dr. Manuel Gea González” informándose de manera inmediata al investigador principal (Dr. Francisco Javier Garcia Salcido) y dependiendo del caso realizar exámenes sanguíneos y de orina (biometría hemática, examen general de orina, urocultivo o hemocultivos) se definirá la presencia de infección de vías urinarias posterior a biopsias transrectales de próstata con la presencia de fiebre (temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$), Urocultivo positivo (Desarrollo de 100 mil UFC de cualquier microorganismo), Examen General de orina con alteraciones (presencia de nitritos positivo, > 25 leucocitos en sedimento urinario, presencia de piocitos) y sintomatología urinaria irritativa inferior(disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical) valorándose de manera individual la necesidad de internamiento de los pacientes o el manejo de forma ambulatoria del paciente de acuerdo a la severidad del caso. Los pacientes que no presenten síntomas de infección u otra sintomatología se valoraran a través de la consulta externa de urología posterior a la realización de las biopsias de próstata 1 semana después en donde de manera intencionada se interrogara de la presencia de síntomas urinarios [previamente mencionados], o fiebre durante los primeros 30 días posterior a las biopsias de próstata, siendo aquellos que sean sospechosos de procesos infecciosos estudiados para confirmar o descartar dicha complicación y en caso necesario establecer manejo

6. RESULTADOS

De 30 pacientes a los que se les realizaron BxTRUS se dividieron en dos grupos de 15 pacientes en cada grupo de antibiótico, a todos los pacientes se les realizó la toma de BxTRUS mediante la técnica convencional de 12 fragmentos con preparación intestinal desde un día previo y la ingesta de cualquiera de los antimicrobianos desde 24 horas previas al procedimiento. Las características generales de los pacientes se presentan en la tabla 1, el promedio de edad de los pacientes fue de 61.3 años ubicándose en la 7ª década de la vida el mayor número de pacientes (Grafica 1), así mismo en cada grupo antimicrobiano se encontraron 4 pacientes portadores de diabetes mellitus, el promedio de APE fue de 12.89 ng/ml para ambos grupos, siendo de mayor valor en el grupo de ciprofloxacino (13.06 ng/ml) que en el de fosfomicina (12.18 ng/ml) la fracción libre del APE promedio para ambos grupos fue de 13.70%, 8 pacientes presentaban tacto rectal sospechoso (3 en grupo de ciprofloxacino y 5 en fosfomicina) [Grafica 2], el tamaño promedio de la próstata medido por ultrasonido transrectal para ambos grupos fue de 61.26 centímetros cúbicos no presentando diferencias importantes en ambos grupos, el reporte histopatológico demostró la presencia de 12 hiperplasias glandulares y estromales, 4 adenocarcinomas de próstata (2 Gleasón 3+3=6, y 2 Gleasón 3+4=7) 8 de prostatitis crónica y 6 de atrofia simple [Grafica 3].

Se presentaron 6 casos de procesos infecciosos en los pacientes (Grafica 4) ; todos requirieron de internamiento para manejo del mismo y en todos se realizaron UC demostrando que E.coli BLEE se presentó en 4 casos que requirieron de manejo con carbapenémicos (Ertapenem) y solamente 2 casos (1 en cada grupo) presentaron microorganismos sensibles siendo manejados con ceftriaxona.

La frecuencia de complicaciones infecciosas en ambos grupos fue comparada estadísticamente utilizando la prueba de Chi cuadrada encontrándose un valor de $P= 0.6513$ (significativa <0.05) con unos intervalos de confianza 95% (0.4290- 9.325).

7. DISCUSION

La disminucion en las tasas de complicaciones infecciosas posterior a BxTRUS se han atribuido al uso de antibioticos previo a la realizacion de las mismas, las fluoroquinolonas han sido el antimicrobiano mas comunmente utilizado desde la decada de 1980.

La eficacia de las fluoroquinolonas fue inicialmente hipotetizada de su potente actividad en contra de un gran espectro de patogenos clinicamente relevantes especialmente E.coli, ademas una adecuada penetracion en el tejido prostatico posterior a su administracion oral.

Desde hace algun tiempo diversos estudios han demostrado que la frecuencia de procesos infecciosos por microorganismos resistentes a fluoroquinolonas han ido emergiendo.

Los pacientes diabeticos tienen un incremento en los procesos infecciosos en general, ya se encuentra bien demostrado que la hiperglucemia daña la respuesta inmune y puede conducir a un incremento en las infecciones posterior a BxTRUS. La resistencia a fluoroquinolonas en infecciones del tracto urinario relacionada con E.coli resistentes se presenta actualmente en un 10-20% de las ocasiones lo cual es muy similar a nuestro estudio, y algunos estudios mencionan que aquellos pacientes que presentan infeccion urinaria posterior a la realizacion de BxTRUS tienen 50% de E.coli resistentes a las fluoroquinolonas.

Los hallazgos encontrados en los estudios de microbiologia coinciden con lo reportado en la literatura acerca de que las infecciones que se presentan posterior a realizar BxTRUS generalmente son producidas por microorganismos resistentes a fluoroquinolonas. En nuestro estudio como era de esperar el riesgo relativo de infeccion con ciprofloxacino resulto doble en comparacion con el grupo que recibio fosfomicina sin embargo no resulta significativo en el analisis estadistico de Chi cuadrada ($P= 0.6513$).

8. CONCLUSIONES

Las fluoroquinolonas aun mantienen su efectividad para mantener las tasas de infecciones posterior a BxTRUS tan bajas como 2%-5%; sin embargo aquellos pacientes que desarrollan infecciones posterior a realizar BxTRUS se debe pensar que los microorganismos causantes son resistentes a fluoroquinolonas, por lo cual debemos considerar regimenes alternativos para la profilaxis de BxTRUS, podemos concluir así que la fosfomicina resulta una opcion util como profilaxis en aquellos pacientes que se someteran a BxTRUS.

9. PERSPECTIVAS

Como se encuentra en el estudio existe el doble de probabilidad de tener una infeccion en aquellos pacientes que son manejados con ciprofloxacino como profilaxis lo que hace pensar que es necesario, no solo valorar otros esquemas antimicrobianos para profilaxis sino tambien tomar en cuenta los patrones de resistencia mas frecuentemente presentados, de donde podemos deducir que en un futuro un estudio para determinar cual es la resistencia en nuestro hospital pudiera ser el tema de otro estudio.

10. BIBLIOGRAFIA

1. M. Aron, T.P Rajeev and N.P Gupta. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU International* (2000)85,682-85.
2. Rober K. Nam, Refik Saskin, Yuna Lee et al. Increasing Hospital Admission Rates For urological Complications After Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy. *The Journal Of Urology* Vol 183,963-969.
3. Ender Ozden, Yakup Bostanci, Kamil Y.Yakupoglu et al. Indice of Acute Prostatitis Caused By extended-Spectrum B- Lactamase-producing *Escherichia coli* After Transrectal Prostate Biopsy. *Urology* 74:119-24,2009
4. Lindert KA, Kabalin JN, Terris MK. Bacteremia and bacteriuria after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J urology*. 2000; 164:76-80.
5. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, et al. Single- dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology*. 1999 (8);52: 552-58.
6. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy: are fluoroquinolones still efective prophylaxis? *J urology* 2008; 179: 952-955
7. Matthew E. Falages. Kornstein P. Giannopoulou, George N. Kokolakis, et al. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46:1069-77.
8. Osama M. Zaytoun, Ethan H.Vargo, Ramanathan Rajan et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* as cause of Postprostate Biopsy Infection:Implications for prophylaxis and treatment. *Urology* 2011; 77: 1035-42.
9. Thomas Madden, Andrew Doble, Sani H. Aliyu and David E. Neal. Infective complications after transrectal Ultrasound- Guided prostate Biopsy following a new protocol for antibiotic prophylaxis aimed at reducing hospital- acquired infections. *BJU International* 2001;108:1597-02.
10. Stacy Loeb, Suzanne van den Heuvel, Xiaoye Zhu et al. Infectious Complications and Hospital Admissions After Prostate Biopsy in a European Randomized Trial. *Eur Ur* 2012; 61:1110-14.
11. Jennifer L. Young, Michaelis A. Liss, Richard J. Szabo. Sepsis Due to Fluoroquinolone resistant *Escherichia coli* After Transrectal Ultrasound- guided Prostate Needle Biopsy. *Urology* 2009;74:332-39.
12. Ashraf A. Mosharafa, Mohamed H.Torky, Et al. Rising Incidence Of Acute Prostatitis Following Prostate Biopsy: Fluoroquinolone Resistance and Exposure is a Significant Risk Factor. *Urology* 2011;78:511-15.

13. Satoru Minamida, Takefumi Satoh et al. Prevalence of Fluoroquinolone- resistant Escherichia coli Before and incidence of Acute Bacterial Prostatitis After Prostate Biopsy. Urology 2011;78: 1235-39.
14. Zani Emerson L., Clark Otavio Augusto Camara, Rodrigues Netto Jr Nelson. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 05, 2012.
15. Wagenlehner Florian M.E, Edgar van Oostrum, Peter Tenke 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.
16. Castellanos Hernandez H, Cruz Garcia VP, Navarro Vargas JC y cols. Frecuencia de las complicaciones de la biopsia transrectal de próstata ecodirigida. Revista Mexicana de Urologia 2011;71(2):81-86.
17. Chislett R.J, White G, Hills T y cols. Fosfomicin susceptibility among extended-spectrum- β - lactamase producing Escherichia coli in Nottingham, UK. J Antimicrob Chemoter 2010; 10: 1093-96.

12. ANEXOS

Carta de consentimiento informado: “Fosfomicina vs ciprofloxacina como profilaxis antimicrobiana en pacientes sometidos a biopsias transrectales de próstata”.

Hoja de captura de datos de pacientes.

Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21

Se me ha explicado que como parte del diagnóstico de la enfermedad que padezco es necesario que se me realice la toma de biopsias transrectales de próstata que se realizan mediante un ultrasonido (transrectal) a través del recto para obtener tejido prostático, así mismo dicho procedimiento requiere de preparación para poder realizarse la cual consiste en administración de dieta líquida desde un día previo al estudio. Realizar lavados (enemas) intestinales (con fosfato de sodio) con la finalidad de disminuir la cuenta de bacteriana intestinal y además debo de tomar un antibiótico por vía oral como profilaxis para evitar procesos infecciosos secundarios al procedimiento.

Se me ha informado que en el **Servicio de Urología del Hospital general "Dr. Manuel Gea González"** se está llevando a cabo un estudio cuyo objetivo es determinar si el medicamento antimicrobiano Fosfomicina puede ser mejor, igual o no inferior como prevención en el procedimiento al cual seré sometido (biopsias de próstata transrectal), ya que en este tipo de procedimientos puede presentarse como complicación (fiebre, o sintomatología urinaria [ardor, dolor, urgencia] que traducen una infección secundaria. Por tal motivo se me invita a participar en este estudio.

Si acepto participar entrare a un sorteo donde seré asignado a un grupo en el cual puedo recibir el antibiótico Fosfomicina o el antibiótico habitual que es Ciprofloxacino. En cualquiera de los dos grupos tendré que comprar el medicamento que se me asigne. Además se me informo de manera precisa que debo de iniciar con la ingesta del antibiótico que se me haya asignado a las 08:00 am del día previo a la realización de biopsias transrectales, la dosis del medicamento que debo tomar (Fosfomicina 500 mg o Ciprofloxacino 500 mg) la frecuencia con la que debo tomar el medicamento (Fosfomicina 1 tableta cada 8 horas; Ciprofloxacino 1 tableta cada 12 horas) así como el tiempo durante el cual debo de tomar el medicamento (5 días de tratamiento) iniciando el día previo al procedimiento.

Me han aclarado que el costo es similar y aun así, si decido no participar en este proyecto tendré que comprar el medicamento habitual ya que es parte del estudio.

Se me ha aclarado que esto no afecta el curso de mi enfermedad, y que en caso de presentar alguna molestia con cualquiera de los dos medicamentos mencionados (fiebre, ronchas (erupción o exantema), náusea o vómito, visión nublada, moretones con facilidad, orina oscura) debo de suspender el mismo y acudir al Hospital para recibir la atención médica necesaria.

Los resultados de este estudio permitirán a los médicos contar con otro antibiótico como opción profiláctica en este tipo de procedimientos.

Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.

Se me aclaro que puedo decidir que la información recopilada de mi caso no sea utilizada, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del personal.

Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicara mi nombre o revelara mi identidad.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Fosfomicina vs Ciprofloxacina como profilaxis antimicrobiana para biopsias transrectales de próstata.

Nombre y firma del paciente o responsable legal:

Nombre, y firma del testigo 1

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre, y firma del testigo 2

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Jorge Andrés Peña Ortega, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 4000-3075

Formato de captura de pacientes protocolo fosfomicina vs ciprofloxacino como profilaxis en pacientes sometidos a biopsias de prostata.																
Nº.	Expediente	Nombre	Edad	Diabetes Mellitus	Antígeno Prostatico Especifico [APE] (ng/ml)	Fraccion Libre	Tamaño de prostata en metros cubicos).	Tacto Rectal	Antibiotico de profilaxis (ciprofloxacino o fosfomicina)	Fiebre. (Temperatura >38°C)	Sintomas urinarios(disuria,poli aquiuiria,tenesmo vesical)	UC (positivo ó negativo) indicando microorganismo en caso positivo	Farmacos sensibles en urocultivo.	Examen General de Orina	Biometria Hematica	Reporte de Patologia.
1	666208	Cruz Hernandez Jose Lino	78	No	9.16	15%	52	NS	Ciprofloxacino	No						Inflamacion crónica y acinar
2	664616	Pineda Guerrero Donato	68	No	5.25	9%	77	NS	Ciprofloxacino	No						Hiperplasia de celulas basales
3	642111	De la Cruz Martinez Juan	73	No	6.51	23%	64	NS	Ciprofloxacino	No						Hiperplasia de celulas basales
4	587840	Quiñones Garcia Francisco	55	No	5.91	13%	57	NS	Ciprofloxacino	No						Hiperplasia glandular y estromal
5	663657	Mendez Palacios Jesus	68	Si	5.29	14%	72	NS	Ciprofloxacino	No						Inflamación crónica y acinar
6	663378	Duran Esquivel Isidro	65	No	9.08	18%	68	NS	Ciprofloxacino	Si	Si	E.coli BLEE	Ertapenem,	Leu >25 cel/	16 mil/leu	Hiperplasia de celulas basales(absceso)
7	669377	Tenorio Jimenez Juan	52	No	6.16	14%	58	NS	Ciprofloxacino	Si	Si	E.coli BLEE	Ertapenem.	Nitritos +	19 mil/leu	Hiperplasia glandular y estromal
8	660017	Ortiz Lizarraga Sergio	63	Si	24		48	NS	Ciprofloxacino	Si	Si	E.coli	Ceftriaxona	Leu >25 cel/	15 mil/leu	Atrofia simple e inflamacion cronica
9	684308	Szymanski Santana Jose humberto	70	Si	5.55	15%	55	Sospecho	Ciprofloxacino	Si	Si	E.coli BLEE	Ertapenem.	Leu >25 cel/	22 mil/leu	Prostatitis cronica,Hiperplasia glandular
10	683428	Rivera Barajas David	59	No	22		45	Sospecho	Ciprofloxacino	No						Atrofia simple e inflamacion cronica
11	682572	Rosalinda Vallarta Juan	68	No	20		62	NS	Ciprofloxacino	No						Adenocarcinoma 3+3=6.
12	682825	Palomino guzman Javier	64	No	50		57	Sospecho	Ciprofloxacino	No						Adenocarcinoma Gleason 4+3=7
13	681247	Meza Morales Ernesto	59	No	13.27		73	NS	Ciprofloxacino	No						Hiperplasia glandular y estromal
14	683347	Carrillo Alvarez Oscar	52	Si	16		82	NS	Ciprofloxacino	No						Hiperplasia glandular y estromal
15	585730	Estrada Ibañez Eloy	66	No	5.91	8.70%	48	NS	Ciprofloxacino	No						Hiperplasia+ prostatitis cronica.
1	565527	Medina Castañeda Heriberto	64	No	20.12		71	NS	Fosfomicina	Si	Si	E.coli	Ceftriaxona,	Nitritos +	17 mil/leu	Hiperplasia de celulas basales
2	660596	Montiel Montiel Eligio	64	No	8.4	15%	52	NS	Fosfomicina	Si	Si	E.coli BLEE	Ertapenem.	Nitritos+, leu	18 mil/leu	Inflamacion cronica y acinar.
3	681360	Bucio Miranda Antonio	52	No	6.48	15%	48	Sospecho	Fosfomicina	No						Hiperplasia prostática
4	667820	Borja Navarrete Jose Luis	58	No	19.67		50	NS	Fosfomicina	No						Inflamacion crónica y acinar
5	682798	pineda Melendez Pedro inocencio	58	Si	21.2		68	Sospecho	Fosfomicina	No						Adenocarcinoma 4+3=7
6	680730	Colmenero Reyes Antonio Javier	53	No	10.14	10%	80	NS	Fosfomicina	No						Inflamacion cronica y acinar.
7	681570	Gomez Vigory Jesus	66	No	6.26	10%	63	NS	Fosfomicina	No						prostatitis cronica
8	682841	Silva Portillo Zenon G	64	Si	6.79	6%	75	NS	Fosfomicina	No						Hiperplasia fibromuscular y glandular
9	681401	Gonzalez Lopez Eduardo	62	Si	10.13	16%	51	NS	Fosfomicina	No						Atrofia simple e inflamacion cronica
10	684037	Deras Quiñones Pablo Sergio	53	No	30		56	Sospecho	Fosfomicina	No						Atrofia simple acinar, inflamacion cronic
11	681509	Hernandez Perez Jesus	62	No	2.5	15%	60	Sospecho	Fosfomicina	No						Hiperplasia fibromuscular y glandular
12	680668	Gudiño Sanchez Jose L	62	No	6.37	10%	59	Sospecho	Fosfomicina	No						Adenocarcinoma 3+3=6
13	680626	Landa Aguilar Joaquin Antonio	55	Si	5.43	20%	65	NS	Fosfomicina	No						Atrofia parcial
14	680635	Alvarado Martinez Victor	56	No	21.07	10%	73	NS	Fosfomicina	No						Inflamacion crónica y acinar
15	567066	Aguilar Cruz Daniel	50	No	8.22	19%	49	NS	Fosfomicina	No						Atrofia simple e inflamacion cronica