



Programa de Doctorado en Deporte y Salud

Determinar la validez como test diagnóstico en la biopsia transrectal prostática por fusión cognitiva mediante resonancia magnética biparamétrica en la detección de cáncer de próstata no palpable

---

**Baraa Nakdali Kassab**

Director de la tesis

**Dr. D. José Joaquín Mira Solves**

Codirectores de la tesis

**Dr. D. Manuel Ángel Ortiz Gorraiz**

**Dr. D. Juan José Pacheco Bru**

**Universidad Miguel Hernández de Elche**

**- 2026 -**





La presente Tesis Doctoral, titulada “*Determinar la validez como test diagnóstico en la biopsia transrectal prostática por fusión cognitiva mediante resonancia magnética biparamétrica en la detección de cáncer de próstata no palpable*”, se presenta bajo la modalidad de **tesis convencional con el siguiente indicio de calidad:**

- Biblioteca
- Nakdali Kassab B, Segura Heras JV, Gómez Garberí M, Pacheco Bru JJ, Ortiz Gorraiz MA, Mira Solves JJ. *Burnout syndrome among urologists in Spain: Prevalence, risk factors, and implications for mental health, Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2025; 49 (6): 501793. ISSN 2173-5786. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2025.501793>.



Informe de Director y Codirectores:

El Dr. D. José Joaquín Mira Solves, director, y los Dres. D. Manuel Ángel Ortiz Gorraiz y D. Juan José Pacheco Bru, codirectores de la tesis doctoral titulada *“Determinar la validez como test diagnóstico en la biopsia transrectal prostática por fusión cognitiva mediante resonancia magnética biparamétrica en la detección de cáncer de próstata no palpable”*.

**INFORMAN:**

Que D. Baraa Nakdali Kassab ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado *“Determinar la validez como test diagnóstico en la biopsia transrectal prostática por fusión cognitiva mediante resonancia magnética biparamétrica en la detección de cáncer de próstata no palpable”*, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a ..... de ..... de 2026

Director de la tesis  
Dr. D. José Joaquín Mira Solves

Codirector de la tesis  
Dr. D. Manuel Ángel Ortiz Gorraiz  
Dr. D. Juan José Pacheco Bru



Informe de coordinador del programa de doctorado:

El Dr. D. José Antonio Piqueras Rodríguez, Coordinador del Programa de Doctorado en Deporte y Salud.

**INFORMA:**

Que D. Baraa Nakdali Kassab ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado "*Determinar la validez como test diagnóstico en la biopsia transrectal prostática por fusión cognitiva mediante resonancia magnética biparamétrica en la detección de cáncer de próstata no palpable*" conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante a ..... de ..... de 2026

Prof. Dr. D. José Antonio Piqueras Rodríguez

Coordinador del Programa de Doctorado en Deporte y Salud



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA	3
1.1.1. Incidencia del cáncer de próstata	5
1.1.2. Prevalencia del cáncer de próstata	7
1.1.3. Mortalidad por cáncer de próstata	9
1.2. ANATOMÍA	12
1.2.1. Distribución por zonas de la próstata	12
1.2.2. Distribución por anatomía del cáncer de próstata en biopsia	13
1.2.2.1. Evidencia científica: en autopsia	13
1.2.2.2. Evidencia científica: tras prostatectomía radical	14
1.2.3. Cáncer de próstata clínicamente no significativo	15
1.2.3.1. Criterios anatomopatológicos	15
1.2.3.2. Criterios preoperatorios predictivos	16
1.2.3.3. Cáncer de próstata microfocal	17
1.3. BIOPSIA DE PRÓSTATA	17
1.3.1. Revisión histórica	17
1.3.1.1. Evolución de la ecografía transrectal	17
1.3.1.2. Evolución de la biopsia de próstata	18
1.3.2. Factores de riesgo	19
1.3.2.1. Edad	19
1.3.2.2. Volumen prostático	20
1.3.2.3. PSA	22
1.3.2.4. Tacto rectal	23
1.3.2.5. Imágenes sospechosas en ECO - TR	24
1.3.3. Complicaciones de la biopsia y seguridad del paciente	24
1.4. RESONANCIA MAGNÉTICA DE PRÓSTATA	25
1.4.1. Generalidades	25
1.4.1.1. Evolución histórica de la RMmp de próstata	26
1.4.2. Evidencia científica	27
1.4.3. Rol actual de la resonancia magnética biparamétrica	28

1.4.3.1.	Evidencia científica	28
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	33
3.1.	HIPÓTESIS	35
3.2.	OBJETIVOS	35
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	36
4.1.	DISEÑO	38
4.2.	POBLACIÓN A ESTUDIO	39
4.2.1.	Ámbito del estudio	39
4.2.2.	Población diana	40
4.2.3.	Población elegible	40
4.2.3.1.	Criterios de inclusión	40
4.2.3.2.	Criterios de exclusión	40
4.3.	MUESTRA	41
4.3.1.	Estrategia de muestreo	41
4.3.2.	Cálculo del tamaño muestral	41
4.3.3.	Periodo de reclutamiento	43
4.4.	PROTOCOLO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA	43
4.4.1.	Preparación previa	43
4.4.2.	Procedimiento el día de la biopsia	44
4.4.3.	Biopsia transrectal prostática	45
4.4.3.1.	Equipo ecográfico y sistema de obtención de muestras	45
4.4.3.2.	Método anestésico	45
4.4.3.3.	Cálculo del volumen prostático	45
4.4.3.4.	Esquemas de muestreo	46
4.4.3.5.	Procesamiento y envío de muestras	47
4.5.	VARIABLES DE ESTUDIO	48
4.5.1.	Definición de las variables de interés	48
4.5.1.1.	Variables pre - biopsia de próstata	48
4.5.1.2.	Variables durante la biopsia de próstata	49
4.5.1.3.	Variables post - biopsia	50
4.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
4.7.	ASPECTOS ÉTICOS	52
4.7.1.	Autorización comité ético	52
4.7.2.	Capacitación para investigación	52

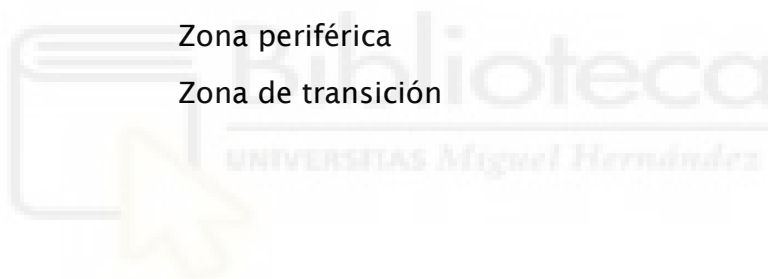


6.2.	RESONANCIA MAGNÉTICA Y PSA DENSIDAD - UTILIDAD PREVIA A BIOPSIA	97
6.3.	BIOPSIA ESTÁNDAR Y/O DIRIGIDA	99
6.4.	PROPUESTA NOMOGRAMA PREDICTIVO	101
6.4.1.	¿Qué significa nuestro modelo?	102
6.4.2.	Interpretación del nomograma	103
6.4.3.	Nomograma diagnóstico combinado	103
6.4.3.1.	Ejemplo de caso bajo riesgo en ambos modelos	105
6.4.3.2.	Ejemplo de caso riesgo intermedio en ambos modelos	105
6.4.3.3.	Ejemplo de caso alto riesgo según ambos modelos	106
6.4.4.	Utilidad del nomograma en PI-RADS 3	106
6.4.5.	Importancia del nomograma en la actualidad	107
6.4.6.	Fortalezas y limitaciones del nomograma	108
7.	CONCLUSIONES	111
8.	BIBLIOGRAFÍA	115
9.	ANEXO	127
I.	CONSENTIMIENTO INFORMADO: BIOPSIA PROSTÁTICA	129
II.	HOJA INFORMATIVA: PREPARACIÓN BIOPSIA	132
III.	INFORMACIÓN DEL ESTUDIO	134
IV.	CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO	136
V.	APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	138
VI.	ARTÍCULO PUBLICADO EN ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS	140

## ABREVIATURAS (POR ORDEN ALFABÉTICO)

<b>AUA</b>	Asociación Americana de Urología
<b>AUC</b>	Area bajo la curva
<b>BP</b>	Biopsia prostática o biopsia de próstata
<b>BPTP</b>	Biopsia de próstata transperineal
<b>BPTR</b>	Biopsia de próstata transrectal
<b>CaP</b>	Cáncer de próstata
<b>CC</b>	Centímetro cúbico
<b>COR</b>	Característica operador receptor
<b>CPCS</b>	Cáncer de próstata clínicamente significativo
<b>CPCNS</b>	Cáncer de próstata clínicamente no significativo
<b>EAU</b>	Asociación Europea de Urología
<b>ECO-TR</b>	Ecografía transrectal
<b>EPCDS</b>	European Prostate Cancer Detection Study
<b>ESUR</b>	Sociedad Europea de Radiología Urogenital
<b>FN</b>	Falso negativo
<b>GGG</b>	Gleason grade group
<b>HBP</b>	Hiperplasia benigna de próstata
<b>HUSJ</b>	Hospital Universitario San Juan de Alicante
<b>IARC</b>	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>ISUP</b>	International Society of Urological Pathology
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>LOOCV</b>	Leave-one-out Cross Validation
<b>NG/ML</b>	Nanogramo/mililitro
<b>PI-RADS</b>	Prostate Imaging Reporting and Data System
<b>PSA</b>	Antígeno prostático específico
<b>PR</b>	Prostatectomía radical

<b>PSAd</b>	PSA densidad o densidad del PSA
<b>REDECAN</b>	Red Española de Registros de Cáncer
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>RMmp</b>	Resonancia magnética multiparamétrica
<b>RMbp</b>	Resonancia magnética biparamétrica
<b>SAR</b>	Sociedad de Radiología Abdominal
<b>TP</b>	Transperineal
<b>TR</b>	Tacto rectal
<b>VA</b>	Vigilancia activa
<b>VP</b>	Volumen prostático
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo
<b>ZC</b>	Zona central
<b>ZP</b>	Zona periférica
<b>ZT</b>	Zona de transición



## TABLAS

Tabla 1. Previsión de la incidencia esperada de cáncer en España durante 2024, según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).

Tabla 2. Fallecimientos por tumores en España en 2022, varones.

Tabla 3. Nomograma de Viena

Tabla 4. Tasa detección CaP ajustado por PSA y TR

Tabla 5. Organización asistencial departamento 17

Tabla 6. Protocolo de biopsia prostática de 12 cilindros en el Hospital Universitario de San Juan

Tabla 7. Características clínicas

Tabla 8. Resultado de la RMbp en función de la presencia o ausencia de cáncer

Tabla 9. Resultado anatomopatológico

Tabla 10. Visualización de lesiones sospechosas con la ecografía transrectal en función de la presencia o no de cáncer

Tabla 11. Coincidencia de lesiones en la ECO - TR y la RMbp según la presencia de cáncer

Tabla 12. Comparación biopsia estándar vs dirigida para la detección de cáncer

Tabla 13. Evaluación de PI-RADS según radiólogo

Tabla 14. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 1 según radiólogo

Tabla 15. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 2 según radiólogo

Tabla 16. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 3 según radiólogo

Tabla 17. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 4 según radiólogo

- Tabla 18. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 5 según radiólogo
- Tabla 19. Distribución de cáncer según resultado RMbp
- Tabla 20. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-3 vs 4-5
- Tabla 21. Distribución de cáncer según resultado RMbp
- Tabla 22. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-2 vs 3-5
- Tabla 23. Características clínicas
- Tabla 24. Resultado de la RMbp en función de la presencia o ausencia de CPCS
- Tabla 25. Visualización de lesiones sospechosas con la ecografía transrectal en función de la presencia o no de CPCS
- Tabla 26. Coincidencia de lesiones en la ECO - TR y la RMbp según la presencia o no de CPCS
- Tabla 27. Comparación biopsia estándar vs dirigida para la detección de CPCS
- Tabla 28. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 1 según radiólogo
- Tabla 29. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 2 según radiólogo
- Tabla 30. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 3 según radiólogo
- Tabla 31. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 4 según radiólogo
- Tabla 32. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 5 según radiólogo
- Tabla 33. Distribución de CPCS según resultado RMbp
- Tabla 34. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-3 vs 4-5
- Tabla 35. Distribución de cáncer según resultado RMbp

Tabla 36. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-2 vs 3-5

Tabla 37. Distribución de los pacientes según RMbp asociado al PSA densidad

Tabla 38. Rendimiento diagnóstico RMbp asociado al PSA densidad para ISUP > 1

Tabla 39. Rendimiento diagnóstico RMbp asociado al PSA densidad para ISUP > 2

Tabla 40. Resultados del modelo de regresión logística multivariante para la predicción de cáncer de próstata (ISUP  $\geq$  1)

Tabla 41. Puntuación aproximada por variable en el nomograma

Tabla 42. Resultados del modelo de regresión logística multivariante para la predicción de cáncer clínicamente significativo (ISUP  $\geq$  2)

Tabla 43. Puntuación aproximada por variable en el nomograma

Tabla 44. Clasificación riesgo clínico según puntuación del nomograma

Tabla 45. Variables clínicas y puntuación nomogramas: ejemplo bajo riesgo

Tabla 46. Variables clínicas y puntuación nomogramas: ejemplo riesgo intermedio

Tabla 47. Variables clínicas y puntuación nomogramas: ejemplo alto riesgo

## FIGURAS

Figura 1. Incidencia estimada de cánceres en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

Figura 2. Cánceres más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2020 (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

Figura 3. Incidencia estimada de cánceres en España para los años 2020 y 2040, por sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

Figura 4. Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer (excluidos tumores cutáneos no melanoma) por sexos en España el año 2024.

Figura 5. Estimación de la prevalencia a los cinco años del diagnóstico de cáncer a nivel mundial para el año 2020.

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

Figura 7. Estimación del número de fallecimientos por cáncer en el mundo en el año 2020, ambos sexos.

Figura 8. Distribución zonal de la próstata según McNeal

Figura 9. Probabilidad de biopsia positiva ajustada por nivel de PSA. Tomado de Grunkemeier et al.

Figura 10. Plano coronal de las punciones de la biopsia estándar

Figura 11. Plano longitudinal y transversal de las punciones de la biopsia estándar

Figura 12. Presencia o no de CaP (%)

Figura 13. Presencia o no de CPCS (%)

Figura 14. Curva ROC del modelo predictivo para CaP

Figura 15. Relación entre la puntuación total del nomograma y la probabilidad estimada de CaP

Figura 16. Curva ROC del modelo predictivo para CPCS

Figura 17. Relación entre la puntuación total del nomograma y la probabilidad estimada de CPCS



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El estudio tiene como objetivo optimizar la detección del cáncer de próstata reduciendo el número de biopsias innecesarias. Se plantea que la resonancia magnética biparamétrica combinada con variables clínicas, puede identificar con precisión a los pacientes con riesgo de cáncer clínicamente significativo, ofreciendo una alternativa más rápida, accesible y económica que la multiparamétrica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó más de trescientos pacientes con sospecha de cáncer de próstata, PSA elevado y tacto rectal no sospechoso. Todos los pacientes fueron sometidos a una biopsia sistemática de 12 cilindros, y aquellos con lesiones sospechosas en la RMbp recibieron además una biopsia dirigida por fusión cognitiva. Se analizaron variables clínicas, radiológicas y analíticas, y se desarrolló un nomograma predictivo de riesgo de cáncer clínicamente significativo.

**RESULTADOS:** La resonancia magnética biparamétrica mostró buena precisión diagnóstica en la detección de cáncer clínicamente significativo y una elevada capacidad para descartar enfermedad relevante cuando el resultado era negativo. La densidad de PSA fue un factor determinante en la estratificación del riesgo. La combinación de biopsia sistemática y dirigida demostró ser el enfoque más fiable para reducir los falsos negativos. El modelo predictivo obtenido permitió estimar de forma precisa el riesgo individual de cáncer clínicamente significativo.

**CONCLUSIONES:** La resonancia magnética biparamétrica, combinada con variables clínicas y analíticas, constituye una herramienta eficaz para mejorar el diagnóstico del cáncer de próstata, disminuir biopsias innecesarias y aumentar la seguridad del paciente. Además, el nomograma predictivo desarrollado permite estimar de manera individualizada el riesgo de cáncer clínicamente significativo, facilitando la toma de decisiones clínicas y optimizando el uso de los recursos sanitarios.





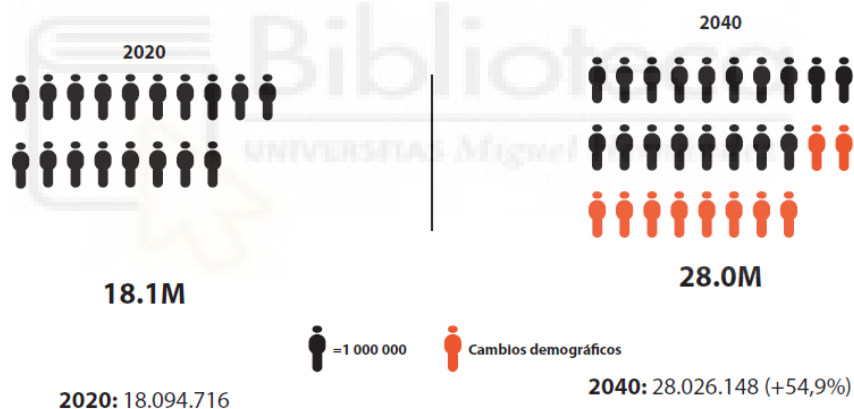
# INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (*IARC*, por sus siglas en inglés) estimó que en 2020 se diagnosticaron alrededor de 18,1 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo (sin contar los tumores cutáneos no melanomatosos)<sup>1</sup>. Se espera que esta cifra aumente a 28 millones en las próximas dos décadas (ver Figura 1). No obstante, la pandemia de Covid-19 influye en la cantidad de diagnósticos de cáncer en muchos países, por lo que es probable que el número real de diagnósticos en 2020 haya sido menor<sup>2,3</sup>.



Fuente: GLOBOCAN 2020  
Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2024

Figura 1. Incidencia estimada de cánceres en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

Los cánceres que más se han diagnosticado a nivel mundial en 2020 han sido los de mama (1ª posición), seguido de pulmón, colon y recto, próstata y estómago, todos ellos con más de un millón de casos (Figura 2)<sup>4</sup>.

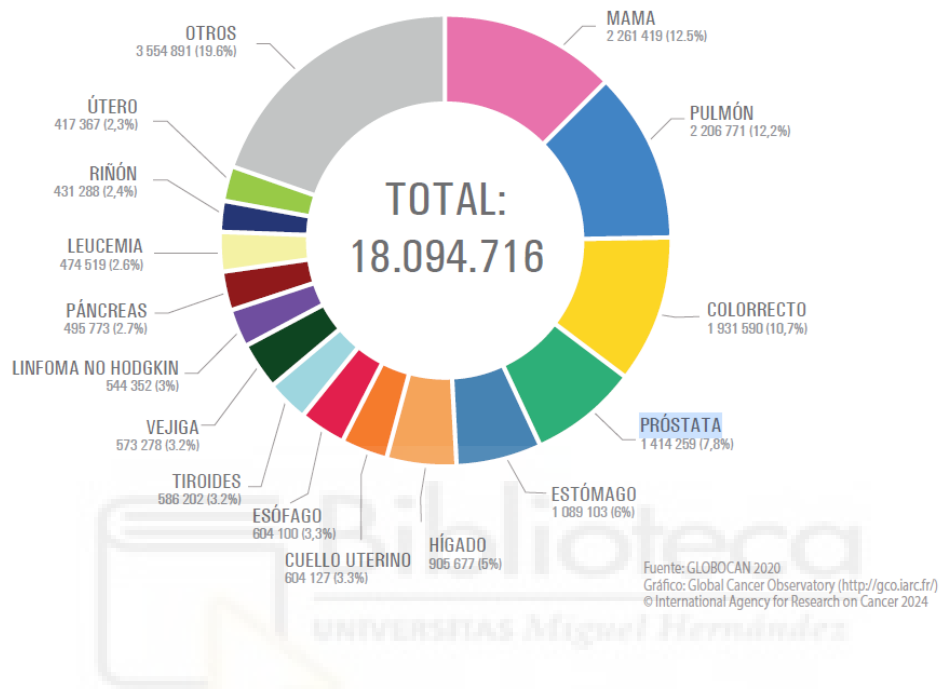


Figura 2. Cánceres más frecuentemente diagnosticados en el mundo. Estimación para el año 2020 (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

La situación no es muy diferente en España, donde el cáncer también es uno de los principales responsables de morbi-mortalidad. Según cálculos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), el número de cánceres diagnosticados en España en 2024 se estima de 286.664 casos, suponiendo un ligero incremento respecto al año previo. No obstante, también hay que tener en cuenta la influencia de la pandemia Covid-19<sup>4</sup>.

Al igual que sucede a nivel mundial, se espera un incremento en la incidencia de cáncer en España, con una estimación de 341.000 casos para 2040 (Figura 3)<sup>1</sup>.

## Introducción

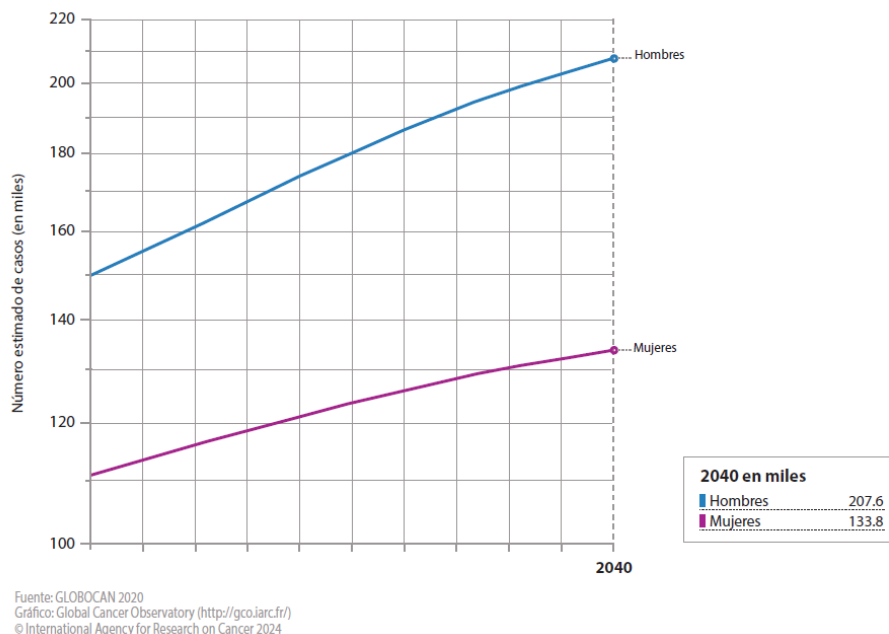


Figura 3. Incidencia estimada de cánceres en España para los años 2020 y 2040, por sexos (excluidos tumores cutáneos no melanoma).

### 1.1.1. Incidencia del cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los tipos de cáncer más comunes en hombres a nivel mundial. Su incidencia y mortalidad varían significativamente entre diferentes regiones geográficas y grupos étnicos<sup>5</sup>.

Las tasas más altas de incidencia se encuentran en los países desarrollados, particularmente en América del Norte y Europa Occidental, lo que puede deberse en parte a la prevalencia del cribado mediante el antígeno prostático específico (PSA)<sup>6</sup>. Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, antecedentes familiares de CaP, raza (mayor riesgo en hombres de ascendencia africana), y posiblemente factores dietéticos y ambientales<sup>7</sup>.

En España, el cáncer más frecuente diagnosticado en 2024 en varones es el de próstata (30.316 nuevos casos), seguido de colon y recto (27.009), pulmón (22.483) y vejiga urinaria (18.247)<sup>4</sup>.

## Introducción

Durante las últimas tres décadas, los países desarrollados han experimentado un aumento progresivo en la incidencia del CaP. Entre las causas propuestas destacan el envejecimiento poblacional asociado al incremento de la esperanza de vida, la incorporación del PSA a finales de los años ochenta —que facilitó el diagnóstico precoz—, así como la mejora y accesibilidad de las técnicas pruebas complementarias radiológicas<sup>8</sup>.

Tabla 1. Previsión de la incidencia esperada de cáncer en España durante 2024, según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).

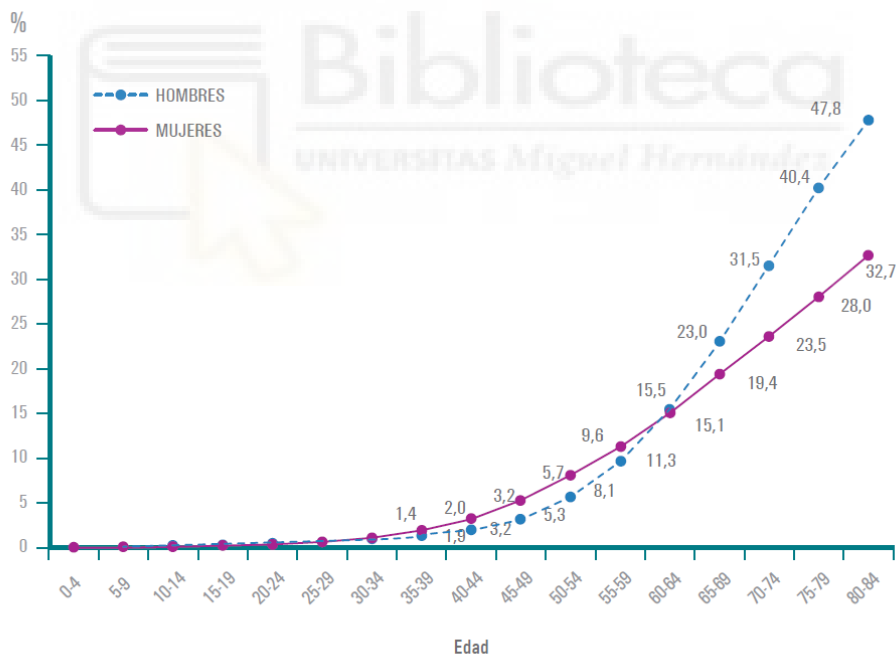
TIPO TUMORAL	N
Cavidad oral y faringe	5.370
Esófago	1.850
Estómago	4.065
Colon	17.793
Recto	9.216
Hígado	5.334
Vesícula biliar	1.246
Páncreas	5.209
Laringe	2.796
Pulmón	22.483
Melanoma de piel	3.725
<b>Próstata</b>	<b>30.316</b>
Testículo	1.549
Riñón (sin pelvis)	6.160
Vejiga urinaria	18.247
Encéfalo y sistema nervioso	2.331
Tiroides	1.570
Linfoma de Hodgkin	898
Linfomas no hodgkinianos	6.069
Mieloma	1.836
Leucemias	3.385
Otros	10.230
Todos excepto piel no melanoma	161.678

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

En general, uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición de tumores, es la edad. En la Figura 4 se muestra cómo aumenta el riesgo o probabilidad (en %) de padecer un cáncer según la edad. Se observa a partir de los 45-50 años el riesgo aumenta de forma notable. El hombre tiene un 40,2% de desarrollar un cáncer desde que nace hasta los 80 años; en el caso de las mujeres es de un 28%<sup>4</sup>.

### 1.1.2. Prevalencia del cáncer de próstata

La prevalencia está influenciada por la supervivencia; es decir, es más alta en los tipos de cáncer con mayor tasa de supervivencia, mientras que los cánceres con menor supervivencia tienden a mostrar una prevalencia más baja, incluso si se diagnostican con mayor frecuencia.



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Figura 4. Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer (excluidos tumores cutáneos no melanoma) por sexos en España el año 2024.

## Introducción

A nivel mundial, se estima que más de 44 millones de personas viven con un diagnóstico de cáncer a cinco años. Los tipos de cáncer más prevalentes son el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, y los cánceres de próstata, pulmón y tiroides (Figura 5)<sup>2</sup>.

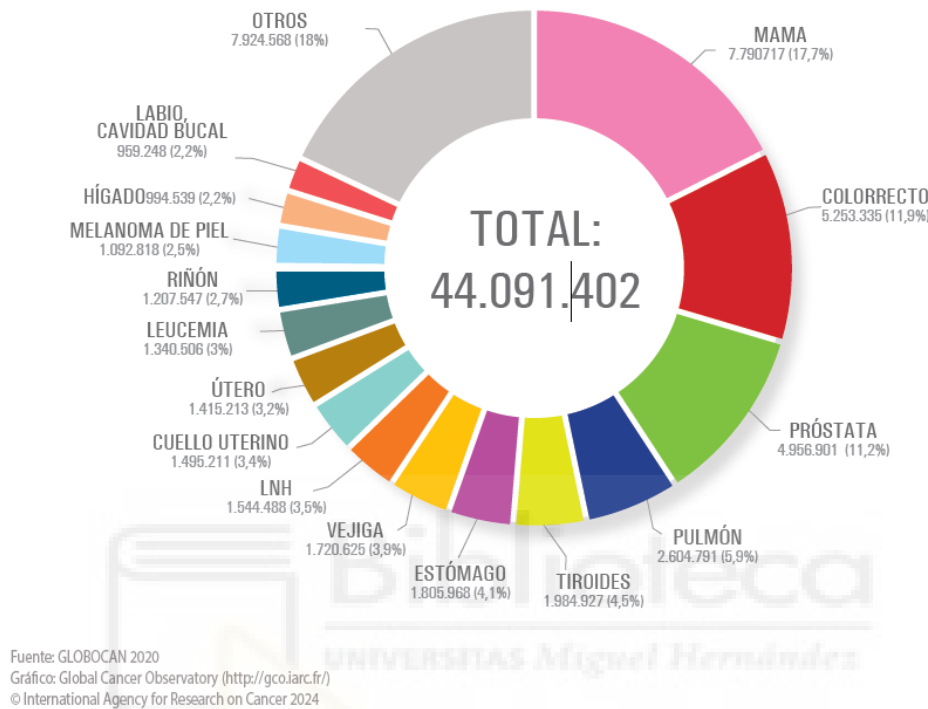


Figura 5. Estimación de la prevalencia a los cinco años del diagnóstico de cáncer a nivel mundial para el año 2020.

En la Figura 6 vemos cómo el CaP fue el cáncer más prevalente en varones en España en 2020 (excluyendo los tumores cutáneos no melanoma)<sup>4</sup>.

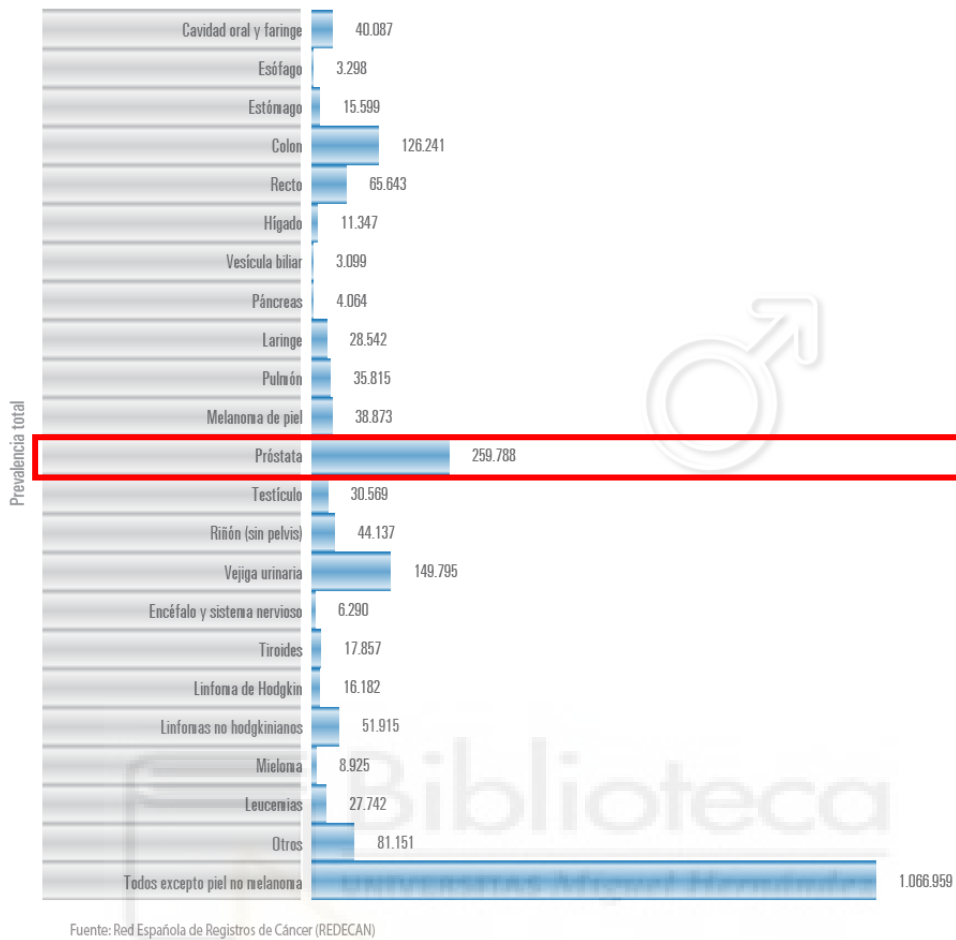


Figura 6. Estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en hombres en España para el año 2020.

### 1.1.3. Mortalidad por el cáncer de próstata

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, estando 9,9 millones de muertes relacionadas con el cáncer en el año 2020, según la *IARC*<sup>2</sup>.

Sin embargo, la mortalidad por CaP ha mostrado una tendencia a la baja en muchos países desarrollados debido a la detección temprana y mejoras en el tratamiento. Por ejemplo, en Estados Unidos, la tasa de mortalidad ha disminuido en un 50% desde la década de 1990<sup>9</sup>. Sin embargo, en regiones con menos acceso a servicios de salud y detección temprana, las tasas de mortalidad permanecen altas.

## Introducción

En comparación con otros cánceres, el CaP tiene una tasa de mortalidad más baja. Por ejemplo, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial (18,2% del total de muertes por cáncer), seguido del cáncer colorrectal (9,5%), hepático (8,4%), de estómago (7,8%), y el cáncer de mama (6,9%) (Figura 7)<sup>8</sup>.

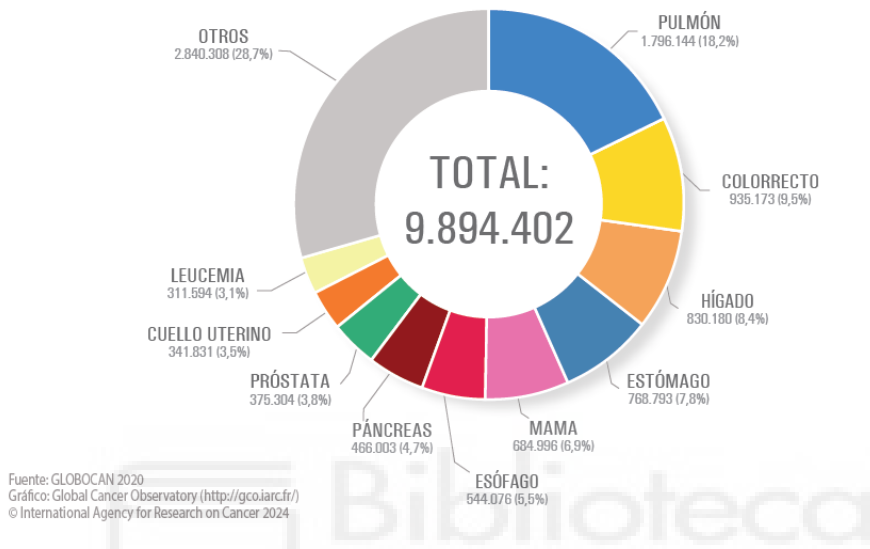


Figura 7. Estimación del número de fallecimientos por cáncer en el mundo en el año 2020, ambos sexos.

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2022 hubo un total de 464.417 fallecimientos; los tumores son responsables de casi un cuarto de las muertes en España (24,7%), solo detrás de las enfermedades del sistema circulatorio (26,1% de las muertes). Estos últimos años el número de muertes por cáncer ha seguido incrementándose<sup>10</sup>.

## Introducción

En España en el año 2022, la causa oncológica más frecuente de fallecimiento en el varón fue el cáncer de pulmón (con diferencia), seguido del de colon, próstata, páncreas, tumores hepáticos de vías biliares y vejiga (tabla 2)<sup>10</sup>.

Tabla 2. Fallecimientos por tumores en España en 2022, varones.

	TOTAL
Tumores	67.911
Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón	16.760
Tumor maligno del colon	6.443
Tumor maligno de la próstata	5.962
Tumor maligno del páncreas	4.006
Tumor maligno del hígado y vías biliares intrahepáticas	3.618
Tumor maligno de la vejiga	3.480
Tumor maligno del estómago	2.854
Tumores malignos del tejido linfático, de los órganos hematopoyéticos y de tejidos afines, excepto leucemia	2.572
Tumor maligno del recto, de la porción rectosigmoide y del ano	2.513
Leucemia	1.914
Tumor maligno del encéfalo	1.828
Tumor maligno del labio, de la cavidad bucal y de la faringe	1.681
Tumor maligno del esófago	1.534
Tumor maligno del riñón, excepto pelvis renal	1.512
Otros tumores malignos de las vías urinarias	1.445
Otros tumores de comportamiento incierto o desconocido	1.317
Otros tumores malignos digestivos	1.316
Tumor maligno de la laringe	1.045
Otros tumores malignos de la piel y de los tejidos blandos	1.020
Síndrome mielodisplásico	658
Melanoma maligno de la piel	559
Otros tumores malignos respiratorios e intratorácicos	355
Otros tumores malignos neurológicos y endocrinos	326
Tumor maligno de sitios mal definidos, secundarios y de sitios no especificados	326
Tumores benignos	286
Tumores malignos de otros órganos genitales masculinos	207
Tumores malignos del hueso y de los cartilagos articulares	197
Tumor maligno de la mama	77

Fuente: INE

## 1.2. ANATOMÍA

### 1.2.1. Distribución por zonas de la próstata

El modelo anatómico zonal de McNeal, propuesto en 1968 y reformulado en 1981, es hoy considerado la referencia principal en el estudio de la próstata<sup>11,12</sup>. Este modelo diferencia áreas glandulares, que representan cerca de dos tercios del volumen prostático<sup>13</sup>, de áreas no glandulares<sup>11,14,15</sup>. Las primeras comprenden las zonas periférica, central y de transición, mientras que las segundas incluyen el estroma fibromuscular anterior, la cápsula y los esfínteres preprostático y estriado. En esta estructura, la uretra prostática constituye el elemento central: lejos de ser rectilínea, presenta una angulación aproximada de 35° en la mitad de su trayecto, lo que la divide en segmentos proximal y distal. El veru montanum se ubica en el inicio de este último segmento y en él confluyen los conductos eyaculadores junto con los conductos excretores que drenan la práctica totalidad del parénquima glandular (alrededor del 95%) (Figura 8).

La zona periférica (ZP) es la localización más común del CaP, albergando entre el 70 y el 80% de las neoplasias y la mayoría de los procesos inflamatorios<sup>17-19</sup>.

La zona central (ZC) representa el 25% del tejido glandular de la próstata. En contraste con la ZP, la ZC es menos propensa a la inflamación y a las neoplasias, con aproximadamente el 10-20% de los casos de cáncer de próstata en la ZC<sup>16,19</sup>.

La zona de transición (ZT) y una pequeña parte conocida como glándulas periuretrales representan entre el 5-10% del volumen glandular total. La hiperplasia benigna de próstata (HBP)<sup>13,15,16</sup> se desarrolla exclusivamente en la ZT, que experimenta hipertrofia con la edad bajo la influencia de los andrógenos.

La ZT rodea la uretra proximal y está delimitada por una banda fibrosa que la separa de la ZC y la ZP (Figura 8). Esta banda fibrosa es lo que comúnmente se denomina cápsula quirúrgica y es discernible mediante ecografía. Aproximadamente el 20% de los tumores de próstata se localizan en la ZT<sup>19,20</sup>, aunque solo el 2% se localiza exclusivamente en esta área<sup>21,22</sup>.

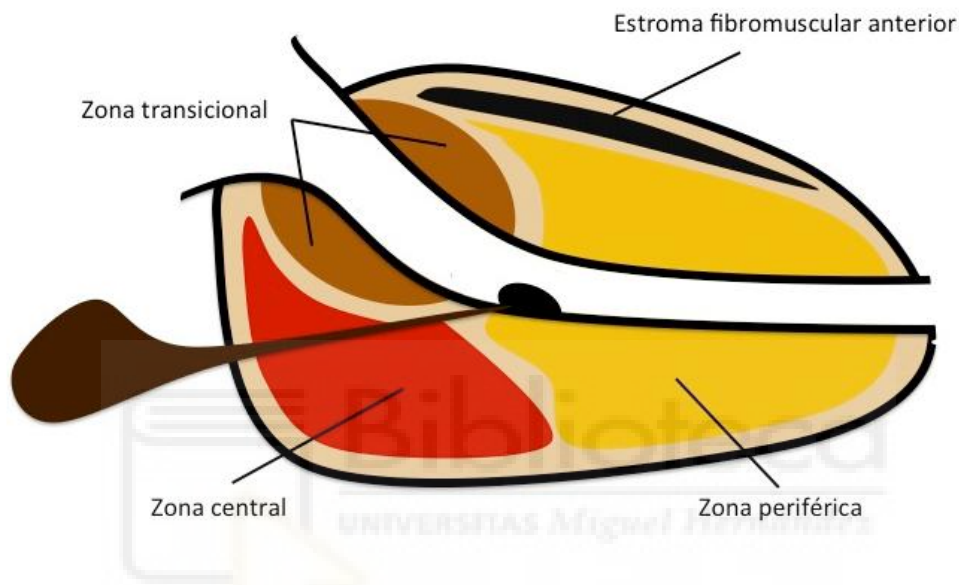


Figura 8. Distribución zonal de la próstata según McNeal

### 1.2.2. Distribución por anatomía del cáncer de próstata en biopsia

Diversos autores han investigado recientemente la localización topográfica del CaP, buscando identificar las zonas con mayor rendimiento diagnóstico en la BP

#### 1.2.2.1. Evidencia científica: en autopsia

Haas et al.<sup>18</sup> publicaron en 2007 un estudio pionero en el que se analizó por primera vez la capacidad real de la BP para detectar CaP, utilizando como referencia la prevalencia comprobada en autopsias. Para ello, examinaron 164 glándulas prostáticas procedentes de

varones sin antecedentes oncológicos y aplicaron un protocolo de 18 cilindros distribuidos en la zona periférica medial, periférica lateral y de transición. Los resultados mostraron presencia de cáncer en el 29% de los especímenes, aunque la técnica solo identificó al 53% de los casos positivos. Además, la inclusión de muestras en la zona de transición no aportó beneficio diagnóstico, ya que la mayor parte de los tumores se hallaron en la zona periférica.

Posteriormente, Delongchamps et al.<sup>19</sup> llevaron a cabo un estudio con una metodología más exhaustiva, empleando un esquema de saturación de 36 cilindros distribuidos de forma simétrica en las mismas regiones anatómicas, sobre un total de 48 próstatas obtenidas en autopsias. En este grupo se detectaron 12 casos de cáncer (25%), la mitad de ellos multifocales. La distribución anatómica confirmó el predominio tumoral en la zona periférica (73%), siendo menos frecuentes en la de transición (27%). Sin embargo, el análisis histopatológico completo de las piezas reveló que la biopsia no identificó 5 casos adicionales, lo que representó un 10,4% de falsos negativos.

#### 1.2.2.2. Evidencia científica: tras prostatectomía radical

Algunos grupos de investigación se han centrado en comparar la información obtenida mediante BP con la evaluación histopatológica definitiva tras la prostatectomía radical. Schulte et al.<sup>23</sup>, estudiaron a 281 pacientes sometidos inicialmente a una BP con un protocolo de 12 cilindros —incluyendo sextantes y muestras adicionales en la zona periférica— antes de la cirugía. Sus resultados mostraron una elevada capacidad confirmatoria de la BP, con un valor predictivo positivo (VPP) del 97%, pero un escaso poder para descartar la enfermedad, reflejado en un valor predictivo negativo (VPN) del 30%. Además, el análisis de las piezas quirúrgicas reveló que la mayoría de los tumores eran multifocales (77,7%).

### 1.2.3. Cáncer de próstata clínicamente no significativo

En las últimas dos décadas, el concepto de cáncer de próstata clínicamente no significativo (CPCNS) ha evolucionado gradualmente debido a la migración en el grado y estadio del CaP. Esto es debido al amplio uso del PSA asociado a protocolos de biopsia más extensos.

Son muchos los términos utilizados en la literatura para tratar de definir el CPCNS: “microfocal”, “de bajo volumen”, “diminuto”, “indolente”, “mínimo”; los más utilizados son el indolente y el CPCNS<sup>24</sup>. El “indolente” se ha utilizado ampliamente en nomogramas, estrictamente basado en criterios anatomopatológicos, sin tener en cuenta la edad. A diferencia del CPCNS, que sí asocia la edad o la comorbilidad, por tanto, representa mejor la evolución natural de la enfermedad.

Se define el CPCNS como aquel de bajo grado, poco volumen y órgano-confinado, cuya posibilidad de progresión clínica o biológica si no se trata es poco probable, y por tanto, no resultará en morbi-mortalidad a lo largo de la vida del paciente.

#### 1.2.3.1. Criterios anatomopatológicos

El concepto de CPCNS fue introducido inicialmente por Stamey et al.<sup>26</sup>, y más adelante validado por los trabajos de Epstein et al.<sup>27</sup>, así como por Ohori et al.<sup>28</sup> Actualmente, la definición más aceptada de CPCNS se establece sobre criterios anatomopatológicos obtenidos tras la prostatectomía radical (PR), que incluyen: volumen del tumor < 0,5 cc; enfermedad órgano-confinada, sin extensión extracapsular ni a las vesículas seminales; patrón Gleason  $\leq 6$ , sin áreas de patrón 4 o 5.

En especímenes de PR, en pacientes no seleccionados, la incidencia reportada de CPCNS va de un 5 a un 30%<sup>29,30</sup>.

### 1.2.3.2. Criterios preoperatorios predictivos

Con el objetivo de reducir el riesgo de sobretratamiento en este subgrupo de pacientes, el paso siguiente consistió en establecer criterios preoperatorios basados en la biopsia, capaces de predecir con mayor fiabilidad la presencia de CPCNS en el análisis anatomopatológico definitivo.

#### A. Criterios de Epstein

En la década de los noventa, Epstein et al.<sup>27</sup> plantearon un conjunto de parámetros clínico-patológicos —conocidos desde entonces como criterios de Epstein— cuyo propósito era anticipar, a partir del PSA y de la biopsia prostática, qué pacientes presentarían finalmente un CPCNS en la pieza de PR. Una década más tarde, Bastian et al.<sup>31</sup> revisaron y refinaron estas recomendaciones, estableciendo como condiciones: estadio clínico T1c, densidad de PSA  $\leq 0,15$  ng/mL/cc, Gleason  $\leq 6$  sin patrones 4 o 5, afectación en menos de tres cilindros y ocupación tumoral inferior al 50% por cilindro.

No obstante, en torno a un tercio de los casos catalogados como “insignificantes” en la biopsia acaban revelando un tumor clínicamente relevante en la evaluación histológica de la PR<sup>32</sup>.

#### B. Modelos preoperatorios alternativos

Con el objetivo de superar las limitaciones de los criterios de Epstein y aumentar su capacidad de predicción, distintos grupos de investigación han diseñado estrategias preoperatorias alternativas. En la práctica clínica, la selección de candidatos para vigilancia activa (VA) sigue siendo heterogénea, con múltiples propuestas publicadas<sup>33</sup>. Entre ellas, las de Dall’Era et al.<sup>34</sup> se han consolidado como una de las referencias más utilizadas. Sus parámetros incluyen:

- Gleason  $\leq 6$ , sin presencia de patrones 4 o 5.
- PSA por debajo de 10 ng/mL.

- Cinética del PSA estable.
- Afectación limitada, definida como menos del 33% de cilindros positivos o menos del 50% de compromiso en un solo cilindro.

Aun así, al igual que ocurre con los criterios de Epstein, estos criterios infradiagnostican alrededor de un tercio de los pacientes.

#### 1.2.3.3. Cáncer de próstata microfocal

Con la intención de reducir el infradiagnóstico, diversos autores han propuesto aplicar en la biopsia criterios todavía más restrictivos. Se introduce el concepto de cáncer prostático “microfocal” o “diminuto”, reservada para lesiones muy limitadas, caracterizadas por ocupar menos del 5% de un cilindro o medir menos de 1 mm. No obstante, los trabajos de Harnden et al.<sup>35</sup> demuestran que aproximadamente un tercio de los casos terminan mostrando hallazgos adversos en la PR.

### 1.3. BIOPSIA DE PRÓSTATA

#### 1.3.1. Revisión histórica

##### 1.3.1.1. Evolución de la ecografía transrectal

Los orígenes de la ecografía transrectal (ECO-TR) de la próstata se remontan a la década de 1960. Watanabe et al.<sup>36</sup> lograron un avance decisivo al obtener imágenes con valor diagnóstico mediante un transductor de 3,5 MHz acoplado a un balón con agua, sentando las bases del desarrollo y difusión de esta técnica.

Durante las décadas de 1970 y 1980, se produjo la introducción de escáneres de 3-3,5 MHz con escala de grises que permitió distinguir por primera vez la arquitectura interna prostática y diferenciar la zona interna de la externa<sup>37</sup>. En 1985 aparecieron los transductores biplano de alta frecuencia (5 MHz), que ofrecían estudios en cortes longitudinales y transversales y ayudaron a desmentir la creencia de que el CaP era fundamentalmente hiperecogénico<sup>37</sup>.

Un año después, en 1986, el desarrollo de equipos de 7 MHz abrió la puerta a correlacionar las imágenes ecográficas con la clasificación anatómica de McNeal<sup>16</sup>, consolidando la ECO-TR como una herramienta diagnóstica de creciente valor en la práctica urológica.

#### 1.3.1.2. Evolución de la biopsia de próstata

La evolución de la biopsia prostática (BP) ha estado marcada por hitos técnicos que transformaron su práctica clínica. El primer intento documentado corresponde a Astraldi en 1937, quien describió la biopsia transrectal guiada por el dedo. Sin embargo, su propuesta generó controversia por el elevado riesgo de infección en una época en la que los antibióticos eran escasos.

Décadas más tarde, en 1960, Parry y Finelly difundieron la biopsia prostática transperineal (BPTP) mediante aspiración con aguja, también guiada por el tacto rectal, demostrando que esta vía ofrecía un rendimiento diagnóstico similar al de la técnica transrectal.

En los años ochenta aparecieron los dispositivos automáticos de punción, que según Radge et al.<sup>38</sup> mejoraban notablemente la calidad de las muestras en comparación con la aspiración tradicional.

La incorporación de la ECO-TR marcó un punto de inflexión. En 1989, Torp-Pedersen y Lee<sup>39</sup> evidenciaron que la biopsia guiada por ultrasonido superaba claramente a la realizada solo con palpación digital, tanto en sensibilidad como en precisión para dirigir la aguja a las áreas sospechosas detectadas en el tacto rectal. Sus resultados mostraron tasas de detección del 78% frente al 50%, respectivamente. Poco después, Hodges et al.<sup>40</sup> propusieron la biopsia sextante, que acabaría consolidándose como la técnica de referencia y la base sobre la que se desarrollaron los esquemas de biopsia posteriores.

### 1.3.2. Factores de riesgo

En la literatura sobre esquemas de BP se repite un patrón bien reconocido: cuanto mayor es la probabilidad clínica de que exista un CaP, menor suele ser el número de cilindros requeridos para confirmarlo. Dicho de otro modo, la carga diagnóstica disminuye a medida que los factores de riesgo se acumulan. Entre los determinantes más relevantes destacan la edad avanzada, el reducido volumen prostático (VP), la elevación del PSA y la presencia de hallazgos sospechosos en el tacto rectal (TR) o en la ECO-TR.

#### 1.3.2.1. Edad

Diversos estudios han demostrado que la prevalencia de CaP aumenta progresivamente con la edad, un hecho ya evidenciado en series de autopsias y confirmado después en pacientes vivos, en particular mediante esquemas de biopsia de saturación. En este contexto, Scattoni y col.<sup>41</sup> propusieron un enfoque adaptado a la edad, sugiriendo la obtención de menos cilindros en varones mayores de 60 años, donde la probabilidad de encontrar tumor es más elevada.

La edad, sin embargo, no solo condiciona la frecuencia con que aparece el CaP, sino también la expectativa de vida, que determina el tiempo disponible para que el tumor progrese y se traduzca en morbilidad o mortalidad.

Sobre estas bases, en 1998 Vashi et al.<sup>42</sup> desarrollaron el primer nomograma destinado a calcular cuántas muestras eran necesarias para alcanzar una certeza diagnóstica del 90% en pacientes con PSA < 10 ng/mL. Dicho modelo identificó a la edad y al VP como las dos variables clave para definir el número óptimo de cilindros. Posteriormente, los nomogramas de Viena expandieron este concepto, aplicando los mismos principios para ajustar con mayor precisión la estrategia de biopsia (véase Tabla 3).

Como se ha mencionado anteriormente, la prevalencia del CaP observada en autopsias aumenta considerablemente con la edad. Este hallazgo ha sido corroborado por estudios realizados en pacientes vivos, especialmente en biopsias de saturación. Un ejemplo notable es el estudio de Scattoni et al.<sup>41</sup>, que sugiere un esquema de biopsia con un menor número de muestras en pacientes mayores de 60 años. Otro aspecto crucial, además del incremento en la prevalencia de CaP, es que la edad del paciente influye en su expectativa de vida, lo cual determina a su vez el número de años en los que el tumor crecerá y producirá morbi-mortalidad.

En 1998, Vashi et al.<sup>42</sup> publicaron el primer nomograma que permitía determinar el número de muestras necesarias para detectar con un 90% de certeza un CaP en pacientes con PSA < 10 ng/mL. La edad y el VP se definen como las dos variables fundamentales que determinan el número óptimo de muestras. Basándose en las mismas premisas, se desarrollaron posteriormente los nomogramas de Viena (Tabla 3).

#### 1.3.2.2. Volumen de próstata

El VP constituye un factor determinante en el rendimiento diagnóstico de la BP. En un análisis de 1021 procedimientos con esquema sextante, Uzzo et al.<sup>43</sup> comprobaron que las próstatas menores de 50 cc presentaban una tasa de detección de 38%, muy superior al 23% registrado en glándulas de mayor tamaño. Resultados similares fueron reportados posteriormente por Karakiewicz et al.<sup>44</sup>, quienes, en una cohorte de pacientes con TR y ECO-TR normales, evidenciaron una relación inversa entre el VP y la probabilidad de identificar CaP al aplicar la técnica sextante.

##### 1.3.2.2.1. Nomograma de Viena

El planteamiento de ajustar el número de cilindros en la biopsia prostática según las características individuales del paciente surgió

en 1998 con la propuesta de Vashi et al.<sup>42</sup> Su modelo matemático estimaba cuántas muestras eran necesarias para alcanzar un 90% de certeza en la detección de un cáncer clínicamente relevante, tomando como referencia la edad y el VP. Esta aproximación se apoyaba en los trabajos de Bostwick et al.<sup>45</sup>, quienes habían demostrado que el riesgo metastásico y la supervivencia cáncer-específica guardan una estrecha relación con el volumen tumoral: mientras un tumor de 5 cc conlleva una probabilidad de metástasis cercana al 10%, ese riesgo se dispara hasta el 87% en lesiones de 20 cc.

De este modo, los autores defendieron la necesidad de personalizar el número de cilindros en función de la esperanza de vida. En varones jóvenes, con horizonte vital más largo, debía ampliarse la toma de muestras para no pasar por alto tumores pequeños, pero potencialmente agresivos. En cambio, en pacientes de edad avanzada, bastaba con menos cilindros, dado que el beneficio clínico se concentraba en identificar lesiones voluminosas.

Años después, Djavan y su equipo<sup>46-48</sup>, apoyándose en los datos del *European Prostate Cancer Detection Study (EPCDS)* y en simulaciones tridimensionales de biopsia obtenidas a partir de piezas de prostatectomía, desarrollaron el conocido Nomograma de Viena. La propuesta fue validada por Remzi et al.<sup>49</sup>, quienes compararon prospectivamente a 502 pacientes biopsiados según el nomograma con una serie histórica de 1051 casos sometidos a biopsia octante dentro del EPCDS. La tasa de detección fue claramente superior con el nomograma (36,7% frente a 22%).

No obstante, los resultados deben interpretarse con cautela, pues el estudio presentaba limitaciones metodológicas importantes: no fue aleatorizado y existían diferencias significativas entre los grupos en variables clave como la edad media, el PSA y el porcentaje de tactos rectales sospechosos

1.3.2.3. PSA

La evidencia acumulada muestra de manera consistente que la tasa de detección de CaP aumenta de forma proporcional a los niveles de PSA<sup>50-52</sup> (figura 9).

Un ejemplo ilustrativo lo aporta el trabajo de Luciani et al.<sup>53</sup> (2006), quienes compararon dos esquemas —biopsia sextante frente a 12 cilindros— en una cohorte de 650 pacientes con PSA superior a 10 ng/mL y TR sospechoso. En este contexto de alta probabilidad diagnóstica, ambos métodos ofrecieron un rendimiento equivalente, sin que la ampliación del número de muestras aportara beneficios adicionales.

Tabla 3. Nomograma de Viena

Volumen prostático (cc)	Edad <50	Edad 50-60	Edad 60-70	Edad >70
20-29 cc	8	8	8	6
30-39 cc	12	10	8	6
40-49 cc	14	12	10	8
50-59 cc	16	14	12	10
60-69 cc	18	16	14	12
>70 cc	18	18	16	14

Hallazgos semejantes han sido reportados por diversos estudios clásicos, reforzando la idea de que en pacientes con marcadores clínicos fuertemente sugestivos de cáncer la extensión del muestreo tiene un impacto limitado en la rentabilidad diagnóstica<sup>54-57</sup>.

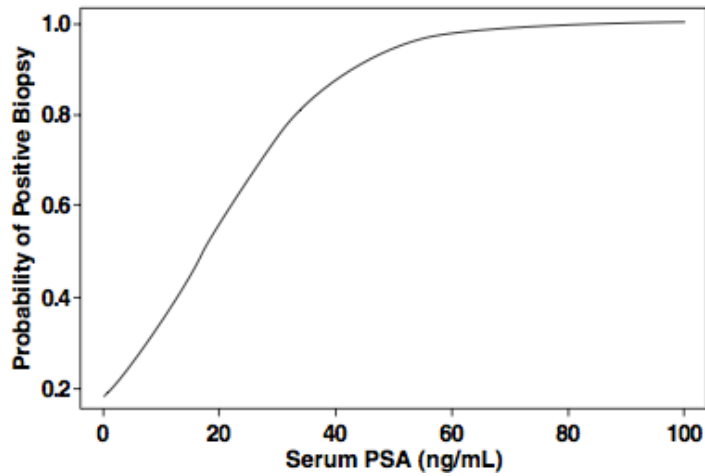


Figura 9. Probabilidad de biopsia positiva ajustada por nivel de PSA. Tomado de Grunkemeier et al.<sup>50</sup>

#### 1.3.2.4. Tacto rectal

El papel del TR en la detección del CaP ha sido ampliamente documentado. De hecho, estudios como el de Scattoni et al.<sup>41</sup> coinciden con los hallazgos de Luciani et al.<sup>53</sup>, señalando que en presencia de un TR patológico no resulta necesario realizar esquemas extensos, siendo suficiente con menos de 10 cilindros.

En la misma línea, Reis et al.<sup>58</sup> destacaron que, dentro de su análisis multivariante, la sospecha clínica al TR fue el único factor independiente capaz de incrementar de forma significativa el VPP.

Tabla 4. Tasa detección CaP ajustado por PSA y TR

PSA	TR-	TR+
<10	19%	48%
10-20	25%	58%
>20	45%	81%

Por su parte, Potter et al.<sup>59</sup> evaluaron el impacto combinado de PSA y TR en la probabilidad de diagnóstico. Sus resultados fueron contundentes: para un mismo intervalo de PSA, la detección de CaP prácticamente se duplicaba cuando el TR era sospechoso, en comparación con aquellos pacientes cuyo TR era negativo.

#### 1.3.2.5. Imágenes sospechosas en ECO - TR

La ECO-TR conserva un papel relevante como apoyo en la detección del CaP, ya que la identificación de imágenes sospechosas puede incrementar la rentabilidad diagnóstica hasta en un 30%. En un estudio de gran cohorte con 7426 pacientes, Toi y col.<sup>60</sup> mostraron que la tasa de detección ascendía del 30,8% al 57,8% cuando en la ECO-TR se describían lesiones sugestivas de malignidad.

Sin embargo, no todos los hallazgos ecográficos tienen la misma fiabilidad. En un análisis computarizado realizado por Gómez-Ferrer et al.<sup>61</sup> en varones con estadificación clínica cT1c y cT2, la tasa global de diagnóstico fue del 25%. En este grupo, un 12,6% presentaba imágenes hipoecoicas consideradas sospechosas, pero únicamente en el 32% de esos casos se confirmó finalmente la presencia de CaP.

#### 1.3.3. **Complicaciones de la biopsia y seguridad del paciente**

Las complicaciones de la BP pueden clasificarse en infecciosas, hemorrágicas, urinarias y otras menos frecuentes:

- Complicaciones infecciosas<sup>62-64</sup>: La infección es la complicación más relevante, con tasas de 2-7% para infecciones sintomáticas y hasta 3% de hospitalización por sepsis, especialmente tras abordaje transrectal. El riesgo se incrementa en presencia de

comorbilidades y resistencia bacteriana. La American Urological Association y la American Cancer Society recomiendan profilaxis antibiótica, aunque no elimina completamente el riesgo

- Complicaciones hemorrágicas<sup>65,66</sup>: La hematuria es la más frecuente (hasta 65% de los casos), generalmente leve y autolimitada. La hematospermia ocurre en más del 50% de los pacientes y el sangrado rectal en 2-37%, siendo grave en menos del 3%. El riesgo de hemorragia significativa que requiera transfusión es bajo
- Complicaciones urinarias<sup>64-66</sup>: Hasta un 25% de los pacientes presentan síntomas del tracto urinario inferior (disuria, polaquiuria), y menos del 2% desarrollan retención urinaria aguda, con mayor incidencia tras biopsia transperineal.
- Otras complicaciones<sup>67</sup>: El dolor durante o después del procedimiento es común pero raramente severo. La disfunción eréctil transitoria puede ocurrir, con recuperación en 1-6 meses. La mortalidad es excepcional (<0.1%).

Por tanto, las complicaciones existen y deben ser consideradas cuidadosamente por la seguridad del paciente. Es fundamental realizar una adecuada evaluación de riesgos y profilaxis según las recomendaciones de la American Urological Association y la American Cancer Society. La elección del abordaje (transrectal vs transperineal) no modifica significativamente la incidencia global de complicaciones graves, según evidencia reciente.

## **1.4. Resonancia magnética de próstata**

### **1.4.1. Generalidades**

Existe la necesidad de mejorar la fiabilidad de las pruebas diagnósticas en el CaP y reducir el número de biopsias realizadas, ya

que un % son negativas, y conseguir que la biopsia sea una prueba de confirmación del diagnóstico<sup>68</sup>.

En este contexto aparece la resonancia magnética multiparamétrica (RMmp) de próstata, como prueba de imagen que posibilita la visualización del tumor, valoración de su posible agresividad y permite dirigir la BP a las zonas sospechosas<sup>69</sup>.

La RM es una prueba no invasiva que se incorporó a finales de la década de los 80 con el objetivo de ser una prueba complementaria para la estadificación local del CaP e identificación de la extensión extracapsular y la invasión de las vesículas seminales<sup>70</sup>. Actualmente el desarrollo tecnológico y el potencial de las secuencias modernas de la RMmp (mediante las secuencias T1, T2, contraste dinámico, difusión y espectroscopia de protones) ha cambiado el escenario, e incluso se han definido patrones radiológicos de cáncer de próstata como el sistema PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*)<sup>71</sup>.

#### 1.4.1.1. Evolución histórica de la RMmp de próstata

La primera versión (v1) del PI-RADS, propuesto por la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR), en 2011, define de manera consensuada las zonas de la próstata a evaluar en la resonancia, 27 regiones de interés y sus subdivisiones. Con ello se pretendía puntuar cada lesión del 1 al 5<sup>72</sup>.

En 2014, se introdujo la 2ª versión, el PI-RADS v2, desarrollado en colaboración entre el Colegio Americano de Radiología, la ESUR y la Fundación AdMeTech<sup>73</sup>. Su objetivo era mejorar la detección y caracterización del CaP mediante la RM, estandarizar la técnica de la RMmp de próstata y simplificar y sistematizar los informes de estos exámenes, así como la caracterización del mapa sectorial de las regiones prostáticas<sup>74</sup>. Propone una secuencia dominante para la zona periférica (DWI) y otra para la zona de transición (T2). La versión actualizada, PI-RADS v2.1<sup>75</sup>, publicada en 2019, revisa los parámetros

técnicos de adquisición de imágenes y modifica los criterios de interpretación de los datos de RMmp.

#### 1.4.2. Evidencia científica

Tras la introducción del sistema PI-RADS, en 2014, Epstein et al.<sup>76</sup> publicaron un estudio con 408 hombres y 503 lesiones de próstata detectadas por RM que mostró una variación significativa en la distribución de PI-RADS y la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo (CPCS). Las tasas de detección de CPCS variaron entre los radiólogos: del 3 al 27% para las lesiones PI-RADS 3, del 23 al 65% para las lesiones PI-RADS 4, y del 40 al 80% para las lesiones PI-RADS 5<sup>77</sup>. A pesar de las limitaciones técnicas que se han ido superando con las revisiones de las versiones PI-RADS, había incertidumbre sobre lo efectivo que era la RMmp en detectar CPCS.

Hashim U. Ahmed et al.<sup>78</sup> publicaron el estudio PROMIS (Prostate MRI Imaging Study), cuyo objetivo era evaluar la precisión de la RMmp para detectar CaP de riesgo intermedio y alto, utilizando una prueba de referencia sólida: plantillas cuadrículadas de 5 mm para BPTP con 60-70 núcleos más 12 núcleos de BPTR guiada por ultrasonido. Los resultados mostraron una alta sensibilidad y moderada especificidad (93% vs. 41%, respectivamente). El análisis secundario del estudio comparó la RMmp con la BP ecoguiada y encontró que la RMmp era más sensible (93% frente al 48%,  $p < 0.001$ ) pero menos específica (41% frente al 96%). El VPN de la RMmp para detectar CPCS fue mayor que el de la biopsia ecoguiada (89% frente al 74%), mientras que el VPP fue menor (51% frente al 90%).

De este modo, la RMmp se puede utilizar como herramienta de diagnóstico en hombres con anomalías en el PSA o en el TR para mejorar la selección de la biopsia.

En el ensayo PRECISION, las tasas de detección de CPCS para las lesiones PI-RADS 3, 4 y 5 en hombres sin biopsia previa fueron 12%, 60% y 83%, respectivamente<sup>79</sup>. Tras una biopsia inicial negativa, es necesario desarrollar estrategias que mejoren la selección de

pacientes para repetir una biopsia, así como mejorar el rendimiento diagnóstico de estas segundas biopsias.

Andrew B. Rosenkrantz et al.<sup>80</sup>, en colaboración con la Asociación Americana de Urología (AUA) y la Sociedad de Radiología Abdominal (SAR), declararon en 2016 que la evidencia acumulada sugiere que la RM de próstata es valiosa para detectar CPCS en pacientes con biopsias negativas previas y PSA persistentemente elevado, independientemente del número de biopsias estándar negativas previas.

### **1.4.3. Rol actual de la resonancia magnética biparamétrica**

La RMmp tiene ciertas limitaciones como su alto coste, su elevado tiempo para realizar la prueba (aproximadamente 40 minutos) y el uso de contraste con gadolinio intravenoso (iv). Para solucionar esto, surge en 2015 la resonancia magnética biparamétrica (RMbp)<sup>81</sup>, que ofrece solo dos secuencias: difusión y T2; es más rápida (15 minutos) y no precisa contraste intravenoso.

#### **1.4.3.1. Evidencia científica**

Son múltiples los estudios que se han llevado a cabo para demostrar la validez de la RMbp. No obstante, la Asociación Europea de Urología (EAU) siguen recomendando la RMmp de manera sistemática ante un PSA patológico.

Niu et al., en un metaanálisis, encontró que la RMbp tiene una elevada sensibilidad (81%) y especificidad (77%) en la detección de CaP, pero al no usar imágenes contrastadas, puede pasar por alto lesiones sutiles<sup>82</sup>.

Pecoraro et al. sugiere que la RMbp es una prueba diagnóstica confiable en el diagnóstico del CaP, con la excepción de los PI-RADS 3 y 4, donde se ha visto que la administración de contraste (RMmp)

permite evaluar de una manera más precisa la lesión y por tanto categorizarla adecuadamente<sup>83-85</sup>.

En la misma línea, Choi et al.<sup>86</sup>, exponen que el contraste ayuda a aumentar el PI-RADS 3 a 4 en la zona periférica.

No obstante, muchos autores sostienen que las imágenes obtenidas con la administración de contraste pueden omitirse al ser su papel menor, solo en lesiones equívocas, y que la RMbp y RMmp tienen precisiones comparables en la detección de CaP<sup>87-89</sup>.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA



## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad, se siguen investigando nuevos métodos diagnósticos que mejoren la detección de CPCS a la vez que disminuyan el sobrediagnóstico y la realización de biopsias innecesarias al reducir el número de falsos positivos<sup>69,90,91</sup>.

La evidencia científica apoya el uso de la RMmp como alternativa diagnóstica para guiar la BPTR con el objetivo de mejorar la detección de CPCS comparado con la biopsia de próstata transrectal únicamente eco-dirigida<sup>69, 92</sup>.

Muchos estudios han tratado de evaluar si resultados de baja sospecha de CaP obtenidos mediante la RMmp permiten descartar CPCS y por tanto hacer un diagnóstico sin precisar métodos invasivos como la BP<sup>69, 93</sup>.

No obstante, hay que tener en cuenta que el CPCS puede pasar desapercibido tanto por la RM como por la BP, con un VPN para la exclusión de CaP que varía entre un 63 a un 98% en la literatura actual<sup>94</sup>. Estudios realizados con pieza PR sugieren que la presencia de tumor con un Gleason  $\geq 7$  puede pasar desapercibido en la RMmp en un 28% de los casos<sup>95,96</sup>.

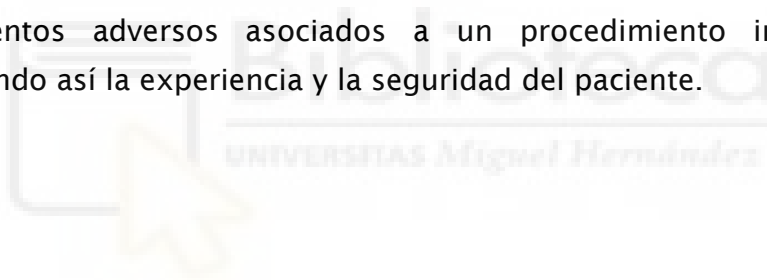
Surge la necesidad de realizar un modelo predictivo con predictores adicionales que suplementen la RMmp y que permita diferenciar entre varones que precisan la realización de BP de aquellos que pueden evitarla con seguridad. Uno de estos predictores podría ser el PSA densidad (PSA total/volumen prostático), cuya utilidad aislada para indicar la BP es limitada, pero que, combinado con el resultado de la RMmp, mejora de forma significativa el VPN para descartar CPCS<sup>97,98</sup>.

Por otra parte, dado que la RMmp tiene un coste y tiempo de realización de la prueba elevados, difíciles de sostener por sistema sanitario público, se ha hecho un esfuerzo por desarrollar una nueva modalidad de RM con menor secuencia de imágenes, sin disminución de la precisión diagnóstica, reduciendo así tanto el tiempo de

realización de la prueba como el coste de la misma. Esta se denomina RM biparamétrica, que incluye las secuencias T2 y difusión y, además, no emplea el uso de contraste iv<sup>81</sup>.

Dicho protocolo basado en la realización de una RMbp podría asentar la base como test de triaje para detectar y descartar CPCS en varones con sospecha de cáncer de próstata sin biopsia previa, y así democratizar a nivel nacional el uso de esta prueba de imagen<sup>99</sup>.

En este contexto, también es fundamental considerar la seguridad del paciente como eje central del proceso diagnóstico. La biopsia prostática, aunque ampliamente utilizada, no está exenta de complicaciones, como infecciones urinarias, sepsis, hematuria, dolor y efectos psicológicos negativos. Por tanto, reducir su indicación únicamente a los casos con mayor probabilidad de CPCS no solo optimiza los recursos sanitarios, sino que también minimiza el riesgo de eventos adversos asociados a un procedimiento invasivo, mejorando así la experiencia y la seguridad del paciente.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1. HIPÓTESIS**

La realización de una RMbp previa a la biopsia de próstata podría evitar biopsias innecesarias si se combina con otras variables clínicas, y además mejora la eficiencia diagnóstica de la RMmp, pues no precisa contraste iv y tarda 3 veces menos tiempo en llevarse a cabo.

#### **3.2. OBJETIVOS**

De acuerdo a la hipótesis de investigación se plantearon los siguientes objetivos:

- Evaluar la precisión diagnóstica de la RM biparamétrica en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con sospecha bioquímica de cáncer de próstata (PSA > 4 ng/mL) con tacto rectal negativo y sin biopsia previa a la RM.
- Determinar la validez como test diagnóstico de la primera biopsia transrectal prostática dirigida (fusión cognitiva) versus la sistemática de 12 cilindros en pacientes con lesiones sospechosas en la RM biparamétrica.
- Realizar un nomograma predictivo que permita reducir el número de biopsias realizadas a pacientes con baja sospecha de cáncer de próstata en la RM biparamétrica.





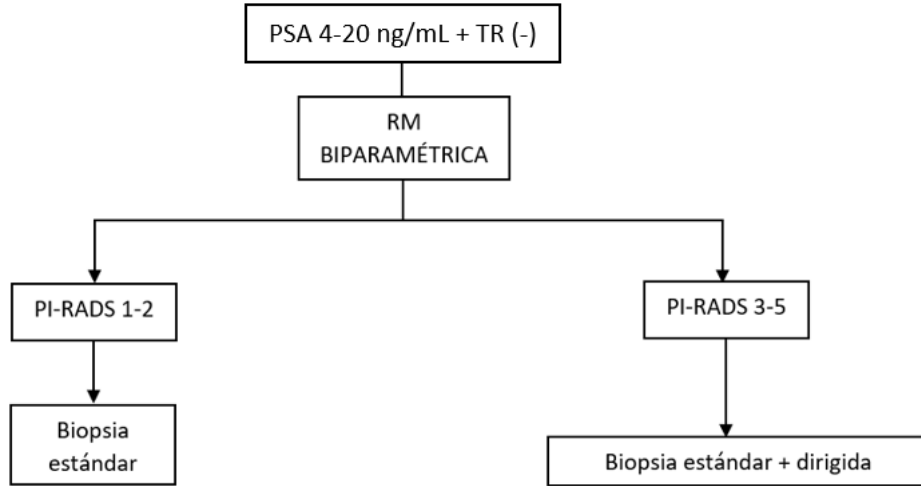
## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO

Se trata de un estudio analítico observacional de seguimiento prospectivo basado en la validación de dos tests diagnósticos de forma secuencial, en el cual se comparan dos cohortes. Inicialmente se analizan los resultados obtenidos en la RMbp realizada previo a la BP en pacientes con PSA elevado  $> 4$  ng/mL. Si el resultado de la RM es negativo (no hallazgos sospechosos de malignidad o PI-RADS 1-2), se determina la presencia de enfermedad con la biopsia de próstata estándar para estimar la prevalencia y obtener los parámetros de validez interna y validez externa. A la hora de analizar estos parámetros de validez, a los pacientes con una RMbp negativa se les añade el resultado de la biopsia estándar de los pacientes con una RMbp positiva, de manera que se analiza de forma conjunta el resultado de la biopsia estándar obtenido en ambos grupos respecto al resultado de la RMbp.

A continuación, se procede a revisar aquellos pacientes con un resultado positivo en la RMbp (PI-RADS 3-5). A estos pacientes, además de la biopsia estándar, se procederá a realizar una biopsia dirigida a la zona sospechosa descrita en la RM. La biopsia estándar realizada en estos pacientes los clasifica en función de la presencia o no de cáncer y se compara con los resultados obtenidos mediante la biopsia dirigida (+/-).

**DIAGRAMA DE FLUJO**



**4.2. POBLACIÓN A ESTUDIO**

**4.2.1. Ámbito del estudio**

La investigación se llevó a cabo en el Departamento de Salud 17 de la Comunidad Valenciana, correspondiente al área de San Juan de Alicante. La estructura asistencial del departamento se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Organización asistencial departamento 17

Hospital de departamento	Hospital Universitario San Juan de Alicante
Centro periférico de atención especializada	Centro de especialidades C/ Gerona
Áreas básicas de salud	C/ Gerona Cabo las Huertas Hospital provincial-Plá Juan XXXIII Santa Faz Xixona Mutxamiel San Juan Campello
Consultorios auxiliares	Aigües Busot Tibi Torremanzanas

#### 4.2.2. Población diana

La población objetivo estuvo constituida por los pacientes del Departamento de Salud 17 que fueron derivados a las consultas externas de urología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante (HUSJ) para la realización de una biopsia prostática.

En todos los casos, la indicación del procedimiento correspondió a especialistas del propio Servicio de Urología del HUSJ. Los pacientes podían haber sido remitidos tanto desde las consultas externas del hospital como desde los centros de especialidades vinculados al departamento.

#### 4.2.3. Población elegible

Se consideró población elegible a aquellos pacientes de la población diana que reunían íntegramente los criterios de inclusión establecidos y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión definidos.

##### 4.2.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes varones mayores de 18 años y menores de 80 años
- RMbp dentro de los 3 meses previos a la biopsia de próstata
- Primera biopsia transrectal prostática
- PSA total mayor de 4 ng/mL y menor de 20 ng/mL
- Aceptar la participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado específico

##### 4.2.3.2. Criterios de exclusión

- No cumplir todos los criterios de inclusión anteriormente descritos
- Tacto rectal sospechoso de CaP

- Antecedentes de infección del tracto urinario en los 6 meses previos, retención aguda de orina (RAO) o ser portador de sonda vesical
- Pacientes con antecedentes de cirugía prostática en cualquiera de sus variantes
- Tratamiento concomitante con análogos LH-RH, antiandrógenos o inhibidores de la 5 alfa-reductasa

### 4.3. MUESTRA

#### 4.3.1. Estrategia de muestreo

Muestreo no probabilístico de tipo consecutivo.

#### 4.3.2. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño de la muestra, teniendo en cuenta que la prevalencia del CaP en la población que cumple los criterios de inclusión es de un 78%, la sensibilidad de la RMmp del 85% y un nivel de confianza del 95% sería, en función del error (Epidat 4.2):

<u>PRECISIÓN (%)</u>	<u>TAMAÑO DE LA MUESTRA</u>
2.5	1005
3	698
3.5	513
4	393
4.5	311
5	252

En el Servicio de Urología del HUSJ se realizan aproximadamente 100 biopsias de próstata en pacientes que cumplen los criterios de inclusión al año, por lo que, considerando un periodo de

reclutamiento de 36 meses, estaríamos en condiciones de incluir  $n=300$  pacientes en el estudio.

El análisis estadístico descriptivo incluirá las medidas de frecuencia y porcentajes para variables categóricas, y de media, desviación estándar, mínimo, máximo y mediana para las variables continuas.

Se calcularán la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y límites de confianza asociados, para cada uno de los dos test diagnósticos propuestos.

Para comparar las variables continuas entre se utilizará el test t para muestras independientes. La comparación entre variables categóricas se realizará mediante el test de la Chi cuadrado. Se considerarán estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$  estimados para 2 colas.

Para la realización del modelo predictivo se seleccionará aleatoriamente un 66.6% de la muestra (muestra de derivación). Consideramos como variable respuesta la presencia/ausencia de cáncer de próstata tras la biopsia. Las variables explicativas serán seleccionadas entre aquellas cuyo valor en el análisis univariante presente  $p < 0.1$ . La bondad de ajuste del modelo se medirá con el test de Hosmer-Lemeshow. La capacidad explicativa del modelo de predicción será medida con la R cuadrado de Nagelkerke, y el rendimiento diagnóstico del modelo final se evaluará mediante la construcción de la curva característica operador receptor (COR) estimando el área bajo la curva (AUC). Un AUC con un valor de 1 representa un test diagnóstico perfecto, para discriminar a los pacientes con reingreso de los que no van a presentar reingreso; un AUC de 0.5 representa un test sin valor diagnóstico. Se confirmará la validez del modelo aplicando los parámetros al 33.3% de la muestra restante (muestra de validación) y estimando de nuevo la curva COR y el AUC. El análisis estadístico se realizará con el paquete de software libre R.

### **4.3.3. Periodo de reclutamiento**

El proceso de reclutamiento se inició en mayo de 2021 y se mantuvo activo hasta completar el tamaño muestral previsto. Se planificó una captación aproximada de 100 pacientes por año, lo que permitió estimar una duración total del reclutamiento de tres años.

## **4.4. PROTOCOLO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA**

### **4.4.1. Preparación previa**

La indicación de la BPTR se realizó en las consultas externas de urología del HUSJ o en su centro de especialidades. A cada paciente se le proporcionó una explicación detallada del procedimiento, tras lo cual se entregó el consentimiento informado general (Anexo I) acompañado de una hoja informativa con las instrucciones de preparación (Anexo II).

El protocolo previo incluía la administración de dos enemas de limpieza (Enema Casen® 250 ml), uno la noche anterior y otro en la mañana del procedimiento. Además, se pautaba profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg, administrado una dosis la noche previa y otras dos horas antes de la biopsia, con continuación del tratamiento durante cuatro días posteriores.

En los pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes, se aplicó un manejo específico:

- El acenocumarol (Sintrom®) y otros anticoagulantes orales se sustituyeron por heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina 40 U.I. o Bemiparina 3500 U.I.), de acuerdo con las recomendaciones del servicio de hematología.

- El uso de ácido acetilsalicílico 100 mg (Adiro®) no requirió suspensión. En cambio, otros antiagregantes de mayor potencia (Triflusal, Clopidogrel, Prasugrel) fueron retirados de manera sistemática, salvo en pacientes con alto riesgo trombótico, en quienes la decisión se individualizó en función de su perfil cardiovascular.

#### **4.4.2. Procedimiento el día de la biopsia**

El paciente fue recibido en las consultas externas de urología por el investigador, quien realizó nuevamente la anamnesis, evaluando la presencia de alergias, enfermedades y tratamientos concomitantes. Seguidamente, se verificó que la preparación prebiopsia se hubiera realizado correctamente, así como la cumplimentación, aceptación y firma del consentimiento informado general para la biopsia.

El investigador también revisó si el paciente cumplía con todos los criterios de inclusión y no presentaba criterios de exclusión.

Posteriormente, se realizó un tacto rectal para descartar a aquellos pacientes con sospecha en dicho examen. Una vez confirmada la elegibilidad del paciente, se le proporcionó la información específica del estudio (Anexo III) y se solicitó su participación mediante la firma del consentimiento informado específico del estudio (Anexo IV).

Previo a realizar la BP, el investigador revisaba las imágenes de la RMbp que el paciente realizó previamente a acudir ese día para la biopsia. En caso de haber lesión sospechosa, se identificaba la localización de la lesión para poder realizar una biopsia dirigida por fusión cognitiva, además de la biopsia estándar. En caso de no haber lesión sospechosa, se procedía con la biopsia estándar únicamente.

### **4.4.3. Biopsia transrectal prostática**

#### **4.4.3.1. Equipo ecográfico y sistema de obtención de muestras**

Para garantizar la homogeneidad del procedimiento, se empleó de forma exclusiva un ecógrafo BK Medical Falcon Premium 2101 EXL, provisto de un monitor de 17 pulgadas en alta resolución y un transductor transrectal multiplanar 8808, capaz de operar entre 5 y 10 MHz e incorporando un sistema de canal para la guía de la aguja (VA 1257).

La toma de muestras se efectuó con un sistema automático de biopsia transrectal (BARD Biopsy Systems®), utilizando agujas de calibre 18G y 20 cm de longitud, que permiten extraer cilindros tisulares de 17 mm.

#### **4.4.3.2. Método anestésico**

En cada procedimiento se practicó un bloqueo local mediante la infiltración de 5 ml de mepivacaína hidrocloreuro (20 mg/ml) en ambos ángulos prostato-seminales. La administración del anestésico se llevó a cabo utilizando una aguja de 22G y 15 cm de longitud.

#### **4.4.3.3. Cálculo del volumen prostático**

El VP se determinó aplicando la fórmula del elipsoide, que consiste en multiplicar los diámetros anteroposterior, transversal y longitudinal, y posteriormente el producto por 0,52. El resultado final se expresó en centímetros cúbicos (cc).

4.4.3.4. Esquemas de muestreo

A todos los pacientes se les realizó una biopsia estándar de 12 cilindros (Tabla 6). A aquellos que tenían lesiones descritas en la resonancia como PI-RADS 4 o 5, se le añadió una biopsia dirigida a la lesión (obtención de 4 cilindros por lesión sospechosa).

Tabla 6. Protocolo de biopsia prostática de 12 cilindros en el Hospital Universitario de San Juan

Área	Lóbulo derecho	Lóbulo izquierdo
Base	BD (Base derecha)	BI (Base izquierda)
Lateral superior	LSD (Lateral superior derecha)	LSI (Lateral superior izquierda)
Lateral inferior	LID (Lateral inferior derecha)	LII (Lateral inferior izquierda)
Apical	AD (Apical derecho)	AI (Apical izquierdo)
Medial inferior	MID (Medial inferior derecho)	MII (Medial inferior izquierdo)
Medial superior	MSD (Medial superior derecho)	MSI (Medial superior izquierdo)

En las siguientes figuras se muestran los planos coronal (figura 10) y longitudinal-transversal (figura 11) de los sitios de punción de la biopsia de próstata estándar.

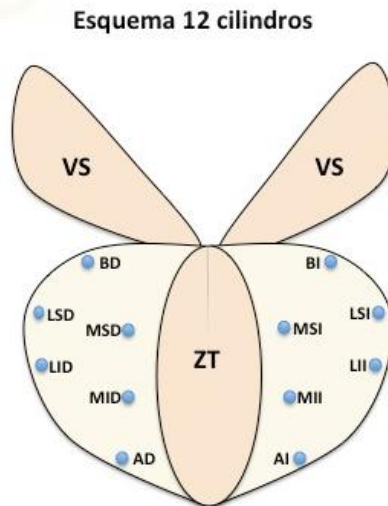


Figura 10. Plano coronal de las punciones de la biopsia estándar

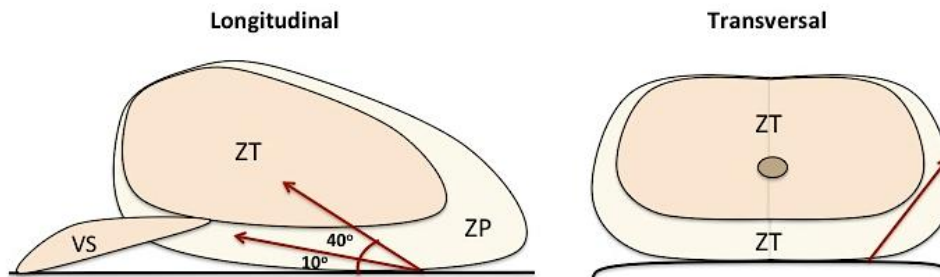


Figura 11. Plano longitudinal y transversal de las punciones de la biopsia estándar

El muestreo siempre siguió el mismo orden: primero se tomaron biopsias de las áreas basales, luego de las laterales, apicales, y finalmente de las mediales, comenzando con el lóbulo derecho y posteriormente el izquierdo.

#### 4.4.3.5. Procesamiento y envío de muestras

Cada cilindro obtenido se depositó de manera individual en recipientes estériles que contenían formaldehído al 10%, identificados con el sitio anatómico correspondiente según el esquema de biopsia (Tabla 6) y con los datos del paciente. Cuando la muestra procedía de una lesión sospechosa, se almacenó en un frasco específico bajo la denominación de “biopsia dirigida”.

Posteriormente, todas las muestras fueron remitidas al Servicio de Anatomía Patológica, donde el análisis incluyó la determinación del número de cilindros positivos, el porcentaje de infiltración tumoral por cilindro y la asignación del patrón de Gleason.

## 4.5. VARIABLES DE ESTUDIO

### 4.5.1. Definición de las variables de interés

La variable independiente o explicativa es la existencia de cáncer de próstata.

La variable dependiente es el resultado anatomopatológico según el resultado de la RMbp.

#### 4.5.1.1. Variables pre - biopsia de próstata

Son aquellas variables que se recogen previamente a la realización de la biopsia de próstata:

- Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)
- PSA total expresado en nanogramo/mililitro (ng/mL), variable estratificada en tres grupos:
  - 1:  $\leq 9,9$  ng/mL
  - 2: 10-19,9 ng/mL
  - 3:  $\geq 20$  ng/mL
- Índice libre de PSA (IPSA):  $\text{PSA libre/PSA total (\%)}$
- PSAd (ng/mL/cc):  $\text{PSA total/VP}$
- VP (cc), medido en la RMbp
- PSA doubling time (meses): tiempo transcurrido hasta que el PSA dobla su valor
- Fecha de la RMbp (dd/mm/aaaa)
- PI-RADS definido en cuatro grupos:
  - 1: PI-RADS 1-2
  - 2: PI-RADS 3
  - 3: PI-RADS 4
  - 4: PI-RADS 5
- Localización de la lesión descrita en la RMbp: variable cualitativa politómica
- Longitud de la lesión (cm)

- Radiólogo que informa la RMbp (se recogerá en la base de datos un acrónimo para que no aparezcan datos personales del radiólogo)
  - 1
  - 2
  - 3
  - 4
  - 5

#### 4.5.1.2. Variables durante biopsia de próstata

Son las variables que se recogen en el momento de la realización de la biopsia de próstata:

- Tacto rectal
  - Normal (Tx/T1c): próstatas sin sospecha de malignidad (blandas, simétricas, sin nódulos o aumentos de consistencia)
  - Patológico (T2/T3/T4): hallazgo de nódulos uni o bilaterales o presencia de próstatas pétreas
    - Volumen prostático (cc), medido en la ECO - TR, se establecieron 4 grupos:
      - 1:  $\leq 24$  cc
      - 2: 25-49 cc
      - 3: 50-74 cc
      - 4:  $>75$  cc
- Presencia lesiones sospechosas de malignidad en la ecografía
- ¿Coinciden las lesiones vistas en la ecografía con las descritas en la RM?
- Tiempo entre la RM biparamétrica y la biopsia (días)

#### 4.5.1.3. Variables post - biopsia

Son aquellas variables que se cumplimentan tras la realización de la biopsia:

- Fecha de la biopsia (dd/mm/aaaa)
- Presencia o no de tumor en la biopsia estándar:
  - Sí: definido como la presencia de adenocarcinoma de próstata Gleason 6 o superior.
    - *Gleason Grade Group (GGG)/International Society of Urological Pathology (ISUP)*:
      - 1 = Gleason 6 (3+3)
      - 2 = Gleason 7 (3+4)
      - 3 = Gleason 7 (4+3)
      - 4 = Gleason 8 (4+4)
      - 5 = Gleason 9/10 (4+5/5+4/5+5)
    - N<sup>a</sup> cilindros afectados
    - Localización anatómica del cilindro con mayor afectación: variable cualitativa politómica
    - % tumoral del cilindro más afecto
  - No
- Presencia o no de tumor en la biopsia dirigida:
  - Sí
    - GGG/ISUP
    - N<sup>o</sup> cilindros dirigidos
    - N<sup>o</sup> cilindros afectados
    - % tumoral del cilindro más afecto
  - No
- Significancia clínica del cáncer de próstata, definición 1: pacientes con Gleason 6 = cáncer de próstata no clínicamente significativo
- Significancia clínica del cáncer de próstata, definición 2: pacientes con Gleason 7 o superior = cáncer de próstata clínicamente significativo

#### 4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se resumen mediante recuento y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se resumen mediante media y desviación típica. Para las comparaciones entre grupos se ha utilizado un test chi cuadrado o un test t para muestras independientes, según la tipología de las variables. Cuando se han considerado más de dos grupos se ha utilizado un Anova de una vía.

Se ha evaluado la sensibilidad y especificidad del PI-RADS como test diagnóstico. Se considera como variable dependiente el diagnóstico de cáncer. Las variables explicativas se seleccionaron entre aquellas cuyo valor en el análisis univariante tenía una  $p < 0,10$ . Se calculó la odds ratio y su intervalo de confianza al 95%. Se realizó la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow (HL) y se utilizó el valor R<sup>2</sup> de Nagelkerke para estimar la proporción de variabilidad explicada.

La precisión de la discriminación y la predicción se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC). Hemos utilizado un método de remuestreo denominado Leave-one-out Cross Validation (LOOCV) para estimar el error medio resultante de utilizar el modelo para predecir nuevas observaciones no utilizadas en el ajuste (tasa de error de prueba). Se incluye un nomograma con el score asociado a cada variable del modelo. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico R, v.4.3.0. Se consideraron estadísticamente significativas las  $p < 0,05$  de dos colas.

#### 4.7. ASPECTOS ÉTICOS

La implicación de los participantes en este estudio no conllevó riesgos adicionales, ya que se llevó a cabo de acuerdo con la práctica clínica estándar del servicio de urología del HUSJ, basada en las pautas recomendadas por la EAU.

#### **4.7.1. Autorización comité ético**

El estudio recibió la autorización por parte del comité ético de investigación clínica (CEIC) el 27 de mayo 2021, con código de aprobación 21/022 (anexo V).

#### **4.7.2. Capacitación para investigación**

Se obtuvo de la Universidad Miguel Hernández, con una puntuación 10/10, el certificado de capacitación del procedimiento "Código de Investigación Responsable" (COIR).

#### **4.7.3. Confidencialidad datos**

En relación con los datos del estudio, se ha cumplido lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999 (BOE, n.º 298, de 14 de diciembre de 1999) sobre la "protección de datos de carácter personal".



## **RESULTADOS**



## 5. RESULTADOS

Se reclutaron consecutivamente 758 pacientes. Se excluyeron 386 pacientes (50,9%) por no cumplir con los criterios de inclusión. En consecuencia, la muestra final representó el 49,1% del total de primeras biopsias (n=372), con la que se realizó el análisis estadístico.

Para el análisis estadístico, la variable final es la presencia o no de cáncer de próstata. En un segundo análisis, la variable final es la presencia o no de cáncer de próstata clínicamente significativo (criterios estrictos).

### 5.1. RESULTADOS PARA CÁNCER DE PRÓSTATA

En este apartado se realizó el análisis dividiendo a los dos grupos en función de la presencia o no de CaP (figura 12).

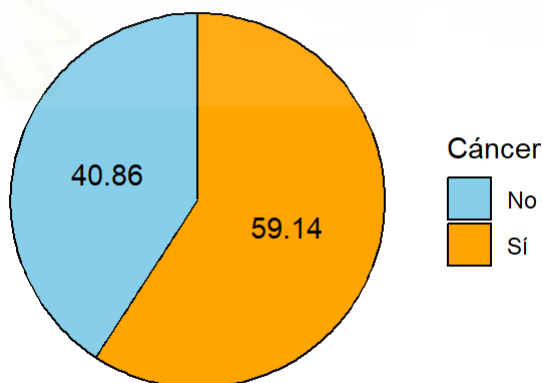


Figura 12. Presencia o no de CaP (%)

### 5.1.1. Análisis descriptivo para variables cuantitativas

En la tabla 7 se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la edad, el índice libre de PSA (IPSA), en el tamaño de la próstata descrita en la RM, así como en la ecografía y en el PSA<sub>d</sub>. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el nivel de PSA.

Tabla 7. Características clínicas

Cáncer	total, N=372 <sup>1</sup>	No, N=152 <sup>1</sup>	Sí, N=220 <sup>1</sup>	p-valor <sup>2</sup>
edad	69,3 (8,4)	66,3 (8,1)	71,4 (8)	<0,001
PSA_TOTAL	8 (3,5)	7,6 (3,2)	8,3 (3,6)	0,06
IPSA	16,9 (7,9)	18,4 (7,9)	15,8 (7,7)	0,007
VOLUMEN_RM	48,8 (23,3)	57,2 (24,5)	43,1 (20,6)	<0,001
PSA_DENSIDAD	0,2 (0,12)	0,15 (0,08)	0,23 (0,13)	<0,001
VOLUMEN_ECO	50,3 (22,9)	58,4 (24,4)	44,6 (19,9)	<0,001

<sup>1</sup> media (SD)

<sup>2</sup> prueba T de dos muestras; prueba T de dos muestras de Welch

### 5.1.2. Análisis descriptivo para variables cualitativas

La tabla 8 refleja los resultados PI-RADS en función de la presencia o ausencia de CaP.

Tabla 8. Resultado de la RMbp en función de la presencia o ausencia de CaP

Cáncer	total, N=372	No, N=152	Sí, N=220
<b>PI-RADS</b>			
1	62 (16,7%)	48 (31,6%)	14 (6,4%)
2	16 (4,3%)	14 (9,2%)	2 (0,9%)
3	107 (28,8%)	68 (44,7%)	39 (17,7%)
4	112 (30,1%)	17 (11,2%)	95 (43,2%)
5	75 (20,2%)	5 (3,3%)	70 (31,8%)

De la asociación PI-RADS 1-2, el 7,7% presenta cáncer, y de los PI-RADS 4-5, un 75% sufren CaP.

En cuanto al resultado anatómico-patológico (tabla 9), el 48,6% de pacientes con CaP de la muestra tienen un ISUP = 1.

Tabla 9. Resultado anatomopatológico

ANATOMÍA PATOLÓGICA	N=220
ISUP 1	107 (48,6%)
ISUP 2	63 (28,6%)
ISUP 3	38 (17,3%)
ISUP 4	10 (4,5%)
ISUP 5	2 (0,9%)

Un 85% de las zonas sospechosas que se vieron en la ecografía mientras se realizaba la BP, se confirmaron posteriormente de CaP. No obstante, hubo un 53% de pacientes con CaP en los cuales no se vio lesión sospechosa en la ecografía (tabla 10).

Tabla 10. Visualización de lesiones sospechosas con la ECO-TR en función de la presencia o no de CaP

ECO_TR_LESIONES	Total, n=372	No, n=152	Sí, n=220	p-valor <0,001
NO	250 (67,2%)	134 (88,2%)	116 (52,7%)	
SI	122 (32,8%)	18 (11,8%)	104 (47,3%)	

## Resultados

De los que no tuvieron CaP, en el 88,2% de los casos no se vio nada en la ECO-TR.

En la tabla 11 se describe la tasa de coincidencia de lesiones entre la ECO - TR y la RMbp. Se objetiva que de 118 lesiones que coinciden en la ecografía transrectal (ECO TR) y en la RMbp, un 96,2% se da en pacientes que tienen CaP.

Tabla 11. Coincidencia de lesiones en la ECO - TR y la RMbp según la presencia de CaP

COINCIDEN_ECO_RM	Total, n=372	No, n=152	Sí, n=220	p-valor
				0,7
NO	4 (3,3%)	0 (0%)	4 (3,9%)	
SI	118 (96,7%)	18 (100%)	100 (96,2%)	

La tabla 12 representa una comparación entre biopsia estándar y biopsia dirigida para la detección de CaP.

## Resultados

Tabla 12. Comparación biopsia estándar vs dirigida para la detección de cáncer

BIOPSIA_ESTÁNDAR	Total, n=372	No, n=152	Sí, n=220	p-valor < 0,001
<i>Positivo</i>	209 (56,2%)	0 (0%)	209 (95%)	
<i>Negativo</i>	163 (43,8%)	152 (100%)	11 (5%)	
<b>BIOPSIA_DIRIGIDA</b>				p-valor < 0,001
<i>Positivo</i>	149 (66,8%)	0 (0%)	149 (100%)	
<i>Negativo</i>	74 (33,2%)	47 (100%)	27 (15,3%)	

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas ( $p < 0,001$ ). La biopsia dirigida, realizada únicamente en pacientes con lesiones sospechosas en la RMbp, presentó una mayor tasa de positividad global en su subgrupo (66,8%) en comparación con la biopsia estándar, que se realizó sistemáticamente a toda la cohorte ( $n = 372$ ) y obtuvo una positividad del 56,2%. Sin embargo, la biopsia dirigida mostró también una mayor proporción de falsos negativos en pacientes con cáncer (15,3% frente al 5% de la biopsia estándar).

## Resultados

Tabla 13. Evaluación de PI-RADS según radiólogo

	PI-RADS					Total
	1	2	3	4	5	
<b>RADIÓLOGO</b>						
1	10 (11%)	2 (2,2%)	16 (18%)	36 (40%)	27 (30%)	91 (100%)
2	12 (21%)	6 (11%)	15 (27%)	16 (29%)	7 (13%)	56 (100%)
3	5 (5,6%)	6 (6,7%)	42 (47%)	16 (18%)	21 (23%)	90 (100%)
4	25 (28%)	1 (1,1%)	20 (23%)	26 (30%)	16 (18%)	88 (100%)
5	10 (21%)	1 (2,1%)	14 (30%)	18 (38%)	4 (8,5%)	47 (100%)
<b>Total</b>	62 (17%)	16 (4,3%)	107 (29%)	112 (30%)	75 (20%)	372 (100%)

Los resultados muestran la variabilidad en la interpretación de las imágenes por parte de los diferentes radiólogos. Se observa que la categoría más frecuente es PI-RADS 4 (30%), seguida de PI-RADS 3 (29%) y PI-RADS 5 (20%).

## Resultados

Tabla 14. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 1 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CÁNCER						
No	10 (100%)	8 (67%)	4 (80%)	19 (76%)	7 (70%)	48 (77%)
Sí	0 (0%)	4 (33%)	1 (20%)	6 (24%)	3 (30%)	14 (23%)
Total	10 (100%)	12 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	10 (100%)	62 (100%)

En los casos clasificados como PI-RADS 1 (n = 62), la tasa global de detección de cáncer fue del 23% (14/62).

## Resultados

Tabla 15. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 2 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CÁNCER						
No	2 (100%)	5 (83%)	6 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	14 (88%)
Sí	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	2 (13%)
Total	2 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	16 (100%)

El 13% (n = 2) de los casos clasificados como PI-RADS 2 fueron posteriormente diagnosticados con cáncer.

## Resultados

Tabla 16. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 3 según radiólogo

RADIÓLOGO						
	1	2	3	4	5	Total
CÁNCER						
No	6 (38%)	12 (80%)	35 (83%)	7 (35%)	8 (57%)	68 (64%)
Sí	10 (63%)	3 (20%)	7 (17%)	13 (65%)	6 (43%)	39 (36%)
Total	16 (100%)	15 (100%)	42 (100%)	20 (100%)	14 (100%)	107 (100%)

El 36% de los casos clasificados como PI-RADS 3 fueron posteriormente diagnosticados con cáncer.

Todas las biopsias estándar en pacientes con PI-RADS 3 confirmaron la presencia de cáncer. Sin embargo, aquellas dirigidas, fueron positivas en un 67% de los casos.

## Resultados

Tabla 17. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 4 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CÁNCER						
No	6 (17%)	1 (6.3%)	2 (13%)	4 (15%)	4 (22%)	17 (15%)
Sí	30 (83%)	15 (94%)	14 (88%)	22 (85%)	14 (78%)	95 (85%)
Total	36 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	26 (100%)	18 (100%)	112 (100%)

En los pacientes clasificados como PI-RADS 4, el 85% fueron posteriormente diagnosticados con cáncer. La biopsia estándar fue positiva en 93% de los casos y negativa en el 7,4%. Sin embargo, la biopsia dirigida deja sin diagnosticar un 19% de los casos de cáncer (falsos negativos), mientras que la biopsia estándar reduce esta cifra al 7%.

Resultados

Tabla 18. Tasa de cáncer en lesiones PI-RADS 5 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CÁNCER						
No	4 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0%)	5 (6.7%)
Sí	23 (85%)	7 (100%)	21 (100%)	15 (94%)	4 (100%)	70 (93%)
Total	27 (100%)	7 (100%)	21 (100%)	16 (100%)	4 (100%)	75 (100%)

En los pacientes clasificados como PI-RADS 5, el 93% fueron diagnosticados con CaP. La biopsia estándar resultó positiva en 94% de los casos y la biopsia dirigida en un 97%. El 3,2% de los casos en la biopsia dirigida fueron falsos negativos, frente al 5,7% en la biopsia estándar.

### 5.1.3. Rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética biparamétrica

Se muestra el rendimiento de la RMbp en la detección de CaP, con la definición de que es cáncer aquel con ISUP 1 o superior. Se dividirán los resultados, según se incluyan los PIRADS 3 en el grupo del PI-RADS 1-2 o del PI-RADS 4-5.

#### 5.1.3.1. PI-RADS 1-3 vs PI-RADS 4-5

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la RMbp como predictor de CaP, considerando como resultado positivo la clasificación PI-RADS 4 o 5, y como negativo los valores PI-RADS 1 a 3.

Tabla 19. Distribución de cáncer según resultado RMbp

	PIRADS 1-3	PIRADS 4-5
CÁNCER		
Sí	N = 55	N = 165
No	N = 130	N = 22

## Resultados

Tabla 20. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-3 vs 4-5

	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	75	69,7 - 80,6
Especificidad	85,5	79,9 - 90,7
Valor predictivo positivo	88,2	83,4 - 91,8
Valor predictivo negativo	70,3	65,9 - 74,9



### 5.1.3.2. PI-RADS 1-2 VS PI-RADS 3-5

Tabla 21. Distribución de cáncer según resultado RMbp

	PIRADS 1-2	PIRADS 3-5
CÁNCER		
Sí	N = 16	N = 204
No	N = 62	N = 90

## Resultados

Tabla 22. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-2 vs 3-5

	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	92,7	89,2 - 95,8
Especificidad	40,8	34,1 - 49
Valor predictivo positivo	69,4	66,9 - 72,2
Valor predictivo negativo	79,5	71,6 - 86,6

La clasificación de PI-RADS 3 como resultado positivo aumenta la sensibilidad diagnóstica, pasando del 75% al 92,7%. Este aumento supone una caída en la especificidad (de 85,5% a 40,8%) y del VPP (de 88,2% a 69,4%).

## 5.2. RESULTADOS PARA CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO

En este apartado seguiremos el mismo esquema que en el previo, pero según la *definición 2* de CPCS. Del total de pacientes diagnosticados de CaP (n = 220), el 51,4% se clasifican como CPCS (n = 113). Esto supone el 30,38 % total de la muestra (figura 13).

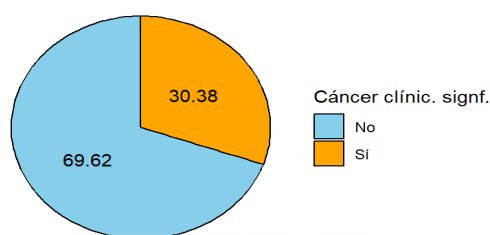


Figura 13. Presencia o no de CPCS (%)

### 5.2.1. Análisis descriptivo para variables cuantitativas

En la tabla 23, se identifican diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la edad, en el nivel de PSA, en el tamaño de la próstata descrita en la RM, así como en la ecografía y en el PSA densidad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el índice PSA (IPSA).

Tabla 23. Características clínicas

CPCS	Total, N=372 <sup>1</sup>	No, N=259 <sup>1</sup>	Sí, N=113 <sup>1</sup>	p-valor <sup>2</sup>
edad	69,3 (8,4)	67,5 (8)	73,4 (8)	<0,001
PSA_TOTAL	8 (3,5)	7,8 (3,4)	8,7 (3,7)	0,02
IPSA	16,9 (7,9)	17,3 (7,9)	16 (7,9)	0,2
VOLUMEN_RM	48,8 (23,3)	51,8 (24,5)	42 (18,81)	<0,001
PSA_DENSIDAD	0,2 (0,12)	0,18 (0,11)	0,24 (0,12)	<0,001
VOLUMEN_ECO	50,3 (22,9)	52,7 (23,7)	44,5 (19,9)	0.002

<sup>1</sup> media (SD)

<sup>2</sup> prueba T de dos muestras; prueba T de dos muestras de Welch

### 5.2.2. Análisis descriptivo para variables cualitativas

La tabla 24 refleja los resultados de PI-RADS en función de la presencia o ausencia de CPCS. Del total de pacientes clasificados como PI-RADS 1-2, el 2,7 % fueron diagnosticados con CPCS. Un 82,3% de los pacientes con lesiones PI-RADS 4-5 presentaron CPCS.

## Resultados

Tabla 24. Resultado de la RMbp en función de la presencia o ausencia de CPCS

CPCS	Total, N=372	No, N=259	Sí, N=113
<b>PI_RADS</b>			
1	62 (16,7%)	60 (23,2%)	2 (1,8%)
2	16 (4,3%)	15 (5,8%)	1 (0,9%)
3	107 (28,8%)	90 (34,8%)	17 (15%)
4	112 (30,1%)	64 (24,7%)	48 (42,5%)
5	75 (20,2%)	30 (11,6%)	45 (39,8%)

La tabla 25 refleja que existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de lesiones en la ECO-TR entre los pacientes con y sin CPCS. Un 54% de las zonas sospechosas que se vieron en la ecografía mientras se realizaba la biopsia de próstata, se confirmaron posteriormente de CPCS. No obstante, hubo un 41,6% de pacientes con CPCS en los cuales no se vio lesión sospechosa en la ecografía.

## Resultados

Tabla 25. Visualización de lesiones sospechosas con la ecografía transrectal en función de la presencia o no de CPCS

ECO_TR_LESIONES	Total, n=372	No, n=259	Sí, n=113	p-valor <0,001
NO	250 (67,2%)	203 (78,3%)	47 (41,6%)	
SI	122 (32,8%)	56 (21,6%)	66 (58,4%)	

De estos 122 pacientes que se vio lesión en la ECO-TR, el 96,7% coincide con una lesión sospechosa descrita en la resonancia. De estas lesiones, el 53,3% (n = 63) se han diagnosticado de CPCS (tabla 26).

Tabla 26. Coincidencia de lesiones en la ECO - TR y la RMbp según la presencia o no de CPCS

COINCIDEN_ECO_RM	Total, n=372	No, n=259	Sí, n=113	p-valor 0,6
NO	4 (3,3%)	1 (1,8%)	3 (4,6%)	
SI	118 (96,7%)	55 (98%)	63 (95,5%)	

## Resultados

Tabla 27. Comparación biopsia estándar vs dirigida para la detección de CPCS

BIOPSIA_ESTÁNDAR	Total, n=372	No, n=259	Sí, n=113	p-valor < 0,001
<i>Positivo</i>	209 (56,2%)	103 (39,8%)	106 (93,8%)	
<i>Negativo</i>	163 (43,8%)	156 (60,2%)	7 (6,2%)	
<b>BIOPSIA_DIRIGIDA</b>				p-valor < 0,001
<i>Positivo</i>	149 (66,8%)	56 (46,3%)	93 (91,2%)	
<i>Negativo</i>	74 (33,2%)	65 (53,7%)	9 (8,8%)	

Los resultados de la tabla 27 muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambas técnicas ( $p < 0,001$ ). La biopsia dirigida presenta una mayor tasa de positividad global en comparación con la biopsia estándar (66,8% vs. 56,2%). Sin embargo, también muestra un mayor porcentaje de falsos negativos en pacientes con cáncer clínicamente significativo (8,8% vs. 6,2%).

## Resultados

Tabla 28. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 1 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CPCS						
No	10 (100%)	12 (100%)	5 (100%)	24 (96%)	9 (90%)	60 (97%)
Sí	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	1 (10%)	2 (3,2%)
Total	10 (100%)	12 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	10 (100%)	62 (100%)

En los casos clasificados como PI-RADS 1, la tasa global de detección de CPCS fue del 3,2%.

## Resultados

Tabla 29. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 2 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CPCS						
No	2 (100%)	5 (83%)	6 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	15 (94%)
Sí	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,3%)
Total	2 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	16 (100%)

En el grupo de pacientes clasificados como PI-RADS 2 (n = 16), la tasa global de detección de CPCS fue del 6,3% (1/16).

En el conjunto de pacientes clasificados como PI-RADS 1 y 2 (n = 78), la tasa global de detección de CPCS fue del 3,8%.

Un 16% de los pacientes clasificados como PI-RADS 3 fueron diagnosticados posteriormente de CPCS (tabla 30).

## Resultados

Tabla 30. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 3 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CPCS						
No	15 (94%)	14 (93%)	40 (95%)	11 (55%)	10 (71%)	90 (84%)
Sí	1 (6,3%)	1 (6,7%)	2 (4,8%)	9 (45%)	4 (29%)	17 (16%)
Total	16 (100%)	15 (100%)	42 (100%)	20 (100%)	14 (100%)	107 (100%)

En los 17 pacientes con lesiones PI-RADS 3 y diagnóstico de CPCS, la biopsia estándar detectó el 100% de casos, mientras que la biopsia dirigida detectó el 81%, con un 19% de falso negativo.

En pacientes con lesiones clasificadas como PI-RADS 4, se observó una tasa global de CPCS del 43% (tabla 31).

Resultados

Tabla 31. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 4 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CÁNCER						
No	23 (64%)	12 (75%)	6 (38%)	15 (58%)	8 (44%)	64 (57%)
Sí	13 (36%)	4 (25%)	10 (63%)	11 (42%)	10 (56%)	48 (43%)
Total	36 (100%)	16 (100%)	16 (100%)	26 (100%)	18 (100%)	112 (100%)

La biopsia estándar fue positiva en 43 casos (90%) y negativa en 5 (10%) y la biopsia dirigida fue positiva en 37 casos (86%) y negativa en 6 (14%).

En total, se identificaron 75 pacientes con lesiones clasificadas como PI-RADS 5. De ellos, 45 pacientes (60%) presentaron CPCS (tabla 32).

Tabla 32. Tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 5 según radiólogo

	RADIÓLOGO					Total
	1	2	3	4	5	
CÁNCER						
No	13 (48%)	3 (43%)	8 (38%)	4 (25%)	2 (50%)	30 (40%)
Sí	14 (52%)	4 (57%)	13 (62%)	12 (75%)	2 (50%)	45 (60%)
Total	27 (100%)	7 (100%)	21 (100%)	16 (100%)	4 (100%)	75 (100%)

De los 45 pacientes con lesiones PI-RADS 5 y CPCS, el 96% se detectó mediante la biopsia estándar y el 100% mediante la dirigida.

Al combinar los resultados de los pacientes con lesiones PI-RADS 4 y 5, se observa una tasa global de CPCS del 49,7% (93 de 187 pacientes).

### 5.2.3. Rendimiento diagnóstico de la resonancia magnética biparamétrica

Se muestra el rendimiento de la RMbp en la detección de CPCS. Se dividirán los resultados, según se incluyan los PIRADS 3 en el grupo del PI-RADS 1-2 o del PI-RADS 4-5.

5.2.3.1. PI-RADS 1-3 vs PI-RADS 4-5

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de la RM como predictor de cáncer de próstata, considerando como resultado positivo la clasificación PI-RADS 4 o 5, y como negativo los valores PI-RADS 1 a 3.

Tabla 33. Distribución de CPCS según resultado RMbp

	PIRADS 1-3	PIRADS 4-5
CPCS		
Sí	N= 20	N= 93
No	N= 165	N= 94

Tabla 34. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-3 vs 4-5

	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	82,3	75,3 - 88,4
Especificidad	63,7	58,5 - 69,9
Valor predictivo positivo	49,7	45,9 - 54,3
Valor predictivo negativo	89,2	85,4 - 92,5

5.2.3.2. PI-RADS 1-2 VS PI-RADS 3-5

Tabla 35. Distribución de cáncer según resultado RMbp

	PIRADS 1-2	PIRADS 3-5
CPCS		
Sí	N = 3	N = 110
No	N = 75	N = 184

Tabla 36. Rendimiento diagnóstico RMbp: PI-RADS 1-2 vs 3-5

	Valor (%)	IC 95%
Sensibilidad	97,3	93,2 - 99,5
Especificidad	28,9	24,4 - 34,9
Valor predictivo positivo	37,4	35,8 - 39,4
Valor predictivo negativo	96,2	90,6 - 98,7

Interpretando el PI-RADS 3 como positivo, se alcanza una sensibilidad del 97,3%. Esto supone un descenso en la tasa de falsos negativos (VPN 96,2%).

### 5.3. RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA RM BIPARAMÉTRICA ASOCIADA AL PSA DENSIDAD

La tabla 37 muestra la distribución de la muestra según su valor de PSA densidad y su valor PI-RADS.

Tabla 37. Distribución de los pacientes según RMBp asociado al PSA densidad

	PSA_DENSIDAD				Total
	< 0,1	0,1 - 0,15	0,15 - 0,2	≥ 0,2	
PI_RADS					
1-2	11 (19%)	20 (19%)	19 (33%)	28 (19%)	78 (21%)
3	30 (51%)	40 (38%)	12 (21%)	25 (17%)	107 (29%)
4-5	18 (31%)	45 (43%)	27 (47%)	96 (64%)	186 (50%)
Total	59 (100%)	105 (100%)	58 (100%)	149 (100%)	372 (100%)

El 64% de los pacientes con densidades elevadas de PSA ( $> 0,2$  ng/mL/cc) se encontraban en categorías PI-RADS altas (4-5).

### 5.3.1. Rendimiento diagnóstico de la RMbp asociado al PSA densidad: DEFINICIÓN CÁNCER 1

En la tabla 38 se muestra la probabilidad de detección de cáncer mediante la RMbp asociado al PSA densidad.

Tabla 38. Rendimiento diagnóstico RMbp asociado al PSA densidad para ISUP  $> 1$

	PSA_DENSIDAD			
	$< 0,1$	$0,1 - 0,15$	$0,15 - 0,2$	$\geq 0,2$
PI-RADS				
1-2	1 (9,1%)	2 (10%)	4 (21,1%)	9 (32,1%)
3	5 (16,7%)	16 (40%)	3 (25%)	15 (60%)
4-5	13 (72,2%)	38 (84,4%)	24 (88,9%)	90 (93,8%)
TODOS LOS PI-RADS	32,2% (19/59)	53,3% (56/105)	53,4% (31/58)	76,5% (114/149)

En pacientes con PI-RADS 4-5, la detección de cáncer no significativo aumentó progresivamente del 72,2% en el grupo con PSA densidad  $< 0,1$ , al 93,8 % en aquellos con PSA densidad  $\geq 0,2$ .

### 5.3.2. Rendimiento diagnóstico de la RM-bp asociado al PSA densidad: DEFINICIÓN CÁNCER 2

En este apartado seguiremos el mismo esquema que en el previo, pero en detección de CPCS.

Tabla 39. Rendimiento diagnóstico RMbp asociado al PSA densidad para ISUP > 2

	PSA_DENSIDAD			
	< 0,1	0,1 - 0,15	0,15 - 0,2	≥ 0,2
PI_RADS				
1-2	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (7,1%)
3	3 (10%)	4 (10%)	2 (16,7%)	8 (32%)
4-5	6 (33,3%)	17 (37,8%)	15 (55,6%)	55 (57,3%)
TODOS LOS PI-RADS	15,3% (9/59)	21% (22/105)	29,3% (17/58)	43,6% (65/149)

## 5.4. MODELO PREDICTIVO - NOMOGRAMA DIAGNÓSTICO

### 5.4.1. Nomograma diagnóstico para la detección de cáncer próstata

A partir del modelo multivariante, se elaboró un nomograma que permite estimar de forma individualizada la probabilidad de

presentar cáncer de próstata (ISUP 1 o superior). En figura 14 se muestra la curva ROC del modelo predictivo.

#### 5.4.1.1. Características del modelo

- $R^2$  de Nagelkerke = 52,5%: el modelo explica más de la mitad de la variabilidad en el diagnóstico.
- AUC = 0,88 (IC 95%: 0,84-0,91)
- Sensibilidad (85%)
- Especificidad (78,1%)
- AUC con LOOCV = 0,85
- Umbral de corte: 0,44 (88 puntos)

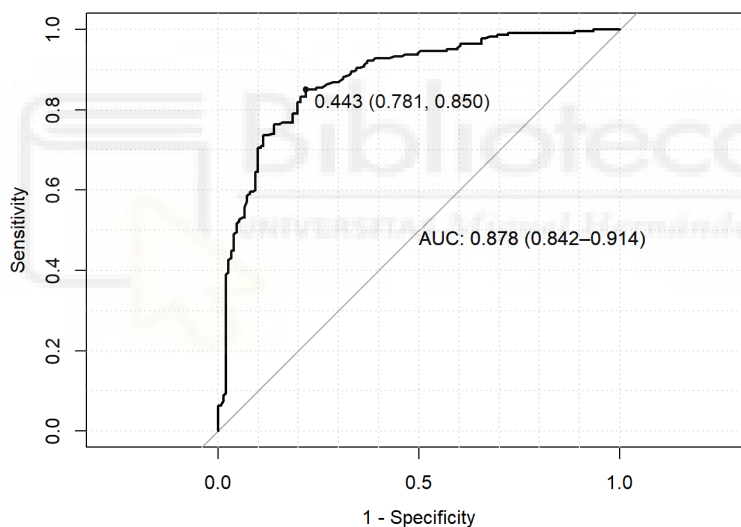


Figura 14. Curva ROC del modelo predictivo para CaP

La puntuación de cada variable está basada en la normalización de los coeficientes  $\beta$  del modelo logístico, usando el valor más alto como equivalente a 100 puntos. A mayor coeficiente, mayor peso (más puntos) aporta al total.

Tabla 40. Resultados del modelo de regresión logística multivariante para la predicción de cáncer de próstata (ISUP  $\geq$  1)

Variable	$\beta$ (coef.)	OR	p-valor
(Intercepto)	-5,83	—	<0,001
PI-RADS 2	-0,42	0,66	0,62
PI-RADS 3	1,63	5,08	0,029
PI-RADS 4	2,96	19,32	0,009
PI-RADS 5	3,65	38,62	<0,001
PSA densidad (0.10-0.15)	1,31	3,71	0,001
PSA densidad (0.15-0.20)	0,93	2,55	0,051
PSA densidad (>0.20)	1,82	6,17	<0,001
Edad	0,05	1,05	0,005

Tabla 41. Puntuación aproximada por variable en el nomograma

Variable / Categoría	Puntuación aproximada (0-100)
PI-RADS 2	11,5
PI-RADS 3	44,5
PI-RADS 4	81
PI-RADS 5	100
PSA densidad (0.10-0.15)	35,9
PSA densidad (0.15-0.20)	25,6
PSA densidad (>0.20)	49,8
Edad (por año)	1,4

En el nomograma, la edad se representa como una variable continua con una aportación aproximada de 1,4 puntos por año a partir del mínimo observado en la cohorte (50 años).

#### 5.4.1.2. ¿Cómo interpretar la puntuación?

El nomograma establece que 88 puntos es el umbral a partir del cual un paciente se considera con alta probabilidad de cáncer ISUP  $\geq$  1.

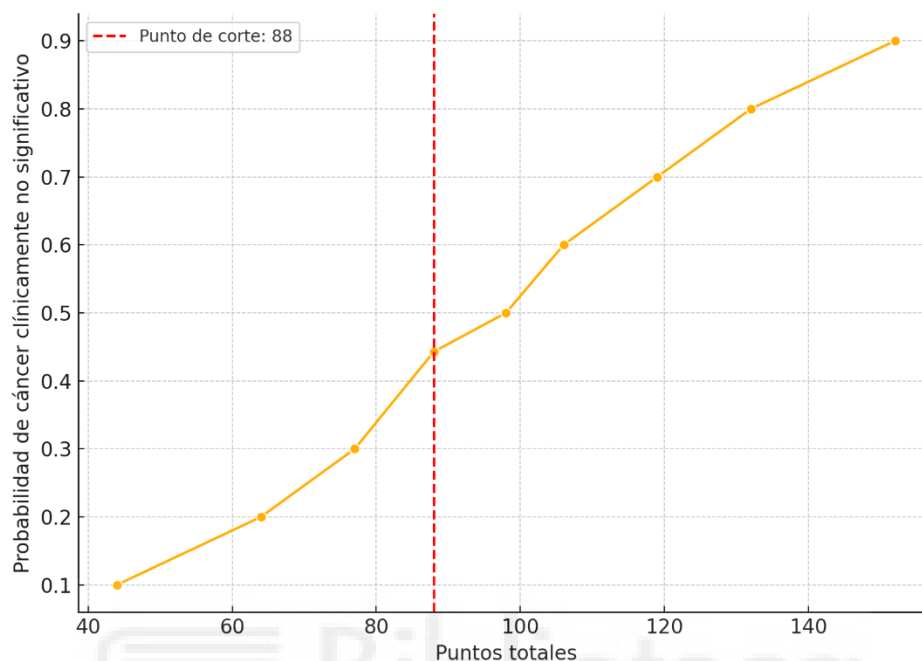


Figura 15. Relación entre la puntuación total del nomograma y la probabilidad estimada de CaP

#### 5.4.2. Nomograma diagnóstico para cáncer próstata clínicamente significativo

Se realizó el mismo modelo para la calcular la probabilidad de presentar CPCS (ISUP  $\geq 2$ ) a partir de variables clínicas: PI-RADS, densidad de PSA y edad.

##### 5.4.2.1. Rendimiento del modelo

- $R^2$  de Nagelkerke: 36,9%
- AUC (curva ROC): 0,82 (IC 95%: 0,78–0,87)
- Sensibilidad: 77,9%.
- Especificidad: 73,6%.
- AUC con LOOCV: 0,77.
- El punto de corte óptimo, basado en la curva ROC, se establece en una probabilidad de 0,34, que corresponde a un total de 91 puntos en el nomograma.

## Resultados

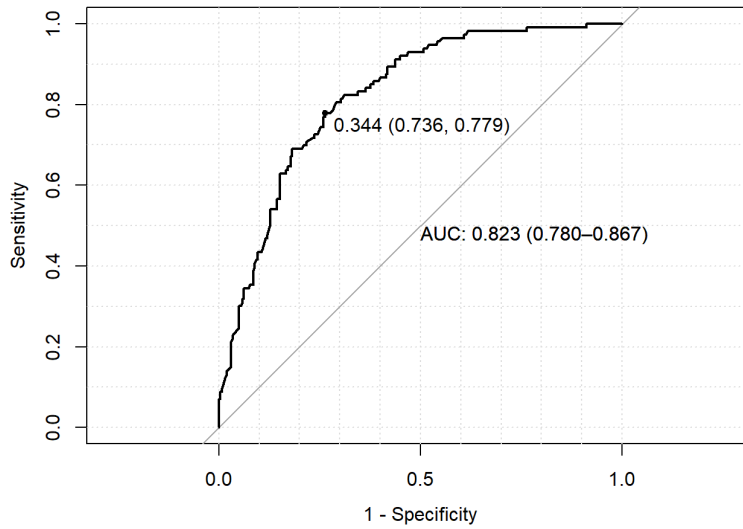


Figura 16. Curva ROC del modelo predictivo para CPCS

Tabla 42. Resultados del modelo de regresión logística multivariante para la predicción de cáncer clínicamente significativo (ISUP  $\geq 2$ )

Variable	$\beta$ (coef.)	OR	p-valor
(Intercepto)	-8,85	—	<0,001
PI-RADS 2	1,03	2,82	0,42
PI-RADS 3	1,77	5,88	0,02
PI-RADS 4	2,89	18	0
PI-RADS 5	3,45	31,53	<0,001
PSA densidad (0.10–0.15)	0,35	1,42	0,46
PSA densidad (0.15–0.20)	0,77	2,15	0,14
PSA densidad (>0.20)	1,1	3	0,01
Edad	0,07	1,07	0

## Resultados

Tabla 43. Puntuación aproximada por variable en el nomograma

Variable / Categoría	Puntuación aproximada (0-100)
PI-RADS 2	30
PI-RADS 3	51
PI-RADS 4	84
PI-RADS 5	100
PSA densidad (0.10-0.15)	10
PSA densidad (0.15-0.20)	22
PSA densidad (>0.20)	32
Edad	~2

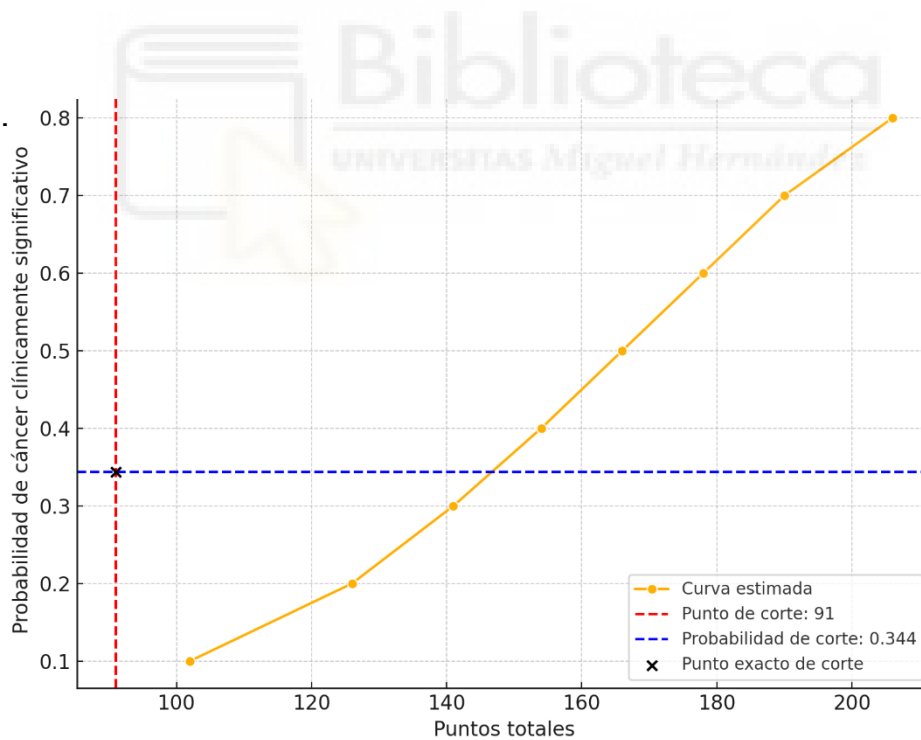


Figura 17. Relación entre la puntuación total del nomograma y la probabilidad estimada de CPCS





## 6. DISCUSIÓN

Previo a la discusión de los resultados obtenidos cabe tener en cuenta una serie de consideraciones:

- El tamaño muestral limitado para algunos subgrupos: Ciertos análisis, especialmente en PI-RADS 3 y 5, pueden verse afectados por la escasa representación de algunos subgrupos, lo que limita la precisión de las estimaciones.
- Ausencia de revisión ciega interobservador: La interpretación de las RM fue realizada por distintos radiólogos sin análisis formal de concordancia, lo cual impide cuantificar de forma objetiva la variabilidad diagnóstica entre lectores.
- Falta de comparación directa con RMmp: aunque se analizó la RMbp, no se incluyó un grupo comparador con RMmp, lo que impide establecer diferencias concluyentes entre ambas modalidades.
- No se evaluó el impacto clínico a largo plazo: El estudio no contempló el seguimiento de los pacientes para determinar el impacto en términos de progresión, supervivencia o sobretratamiento.

Sin embargo, y a pesar de estas limitaciones, creemos que el estudio estima con bastante fiabilidad la capacidad predictiva al combinar distintas variables clínicas:

- Diseño prospectivo y enfoque sistemático: La recogida estructurada de datos con interpretación radiológica y patológica estandarizada refuerza la validez interna del estudio.
- Evaluación comparativa entre técnicas diagnósticas: Se analizó exhaustivamente la utilidad de la biopsia dirigida, la

sistemática y su combinación, ofreciendo una visión integral sobre su rendimiento en cada categoría PI-RADS.

- Uso exclusivo de RMbp: La utilización de una técnica menos costosa y más accesible, sin contraste intravenoso, permite extrapolar los resultados a entornos clínicos donde la RMmp no está disponible.
- Desarrollo de un modelo predictivo multivariable con excelente AUC (0,88): El modelo, basado en variables clínicas accesibles, representa una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas.
- Incorporación de la densidad de PSA: La evaluación conjunta de la PSA<sub>d</sub> con los hallazgos radiológicos mejora la estratificación del riesgo y reduce el número de biopsias innecesarias.

Por tanto, consideramos que los resultados del estudio son robustos, y van a poder establecer protocolos de manejo diagnóstico en nuestro servicio.

El presente estudio proporciona una evaluación detallada de la utilidad diagnóstica de la RMbp, combinada con biopsias prostáticas dirigidas y estándares, en la detección de CaP, diferenciando entre entidades clínicamente significativas (ISUP  $\geq 2$ ) y no significativas (ISUP 1 en adelante). Además, se exploró el valor incremental de la densidad del PSA<sub>d</sub> como herramienta de estratificación del riesgo.

## 6.1. RESULTADOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO

### 6.1.1. Cáncer de próstata ISUP 1 o superior

En el presente estudio, la tasa global de detección de CaP (ISUP  $\geq$  1) fue del 59,1%. La biopsia estándar, realizada sistemáticamente a todos los pacientes, mostró una tasa de positividad del 56,2%, mientras que la biopsia dirigida, aplicada únicamente en aquellos con lesiones sospechosas en la RM, fue positiva en el 66,8% de los casos dentro de ese subgrupo. Aunque esta última presentó una mayor tasa de positividad, también evidenció una mayor tasa de falsos negativos en pacientes con cáncer (15,3% vs. 5% con biopsia estándar), lo que pone de manifiesto las limitaciones de cada técnica cuando se aplican por separado.

Los hallazgos radiológicos demostraron un fuerte impacto en la probabilidad de detección de CaP: en pacientes con lesiones PI-RADS 4 o 5, la tasa de detección fue del 75% vs un 7,7% en lesiones PI-RADS 1 o 2.

La RMbp mostró una sensibilidad del 74,1%, una especificidad del 84,2%, un VPP del 88,2% y un VPN del 66,7%, al considerar como positivo un PI-RADS 4 o 5 y como negativo un PI-RADS 1-3.

Estos datos indican que la RMbp es útil para confirmar la presencia de CaP cuando se observan lesiones PI-RADS altas, pero su capacidad para descartar por completo este tipo de tumor es limitada (VPN <70%), lo que refleja que una parte importante de los cánceres ISUP 1 pueden no tener hallazgos sospechosos en la RM. Esto es esperable, ya que muchos tumores no clínicamente significativos son pequeños o poco visibles en la imagen.

Al ampliar el punto de corte y considerar como positivo cualquier PI-RADS  $\geq$ 3 (es decir, PI-RADS 3-5), se aumenta la sensibilidad, pero a costa de reducir la especificidad, y con ello el VPP. Por tanto, para el CaP, la utilidad de la RMbp reside más en su valor confirmatorio (VPP

alto) cuando el hallazgo es sospechoso, que en su capacidad para descartar enfermedad.

Este efecto se vio amplificado al incorporar la densidad del PSA (PSAd), especialmente en pacientes con PSAd  $\geq 0,2$  ng/ml/cc, quienes presentaron una tasa de detección del 76,5% frente al 32,2% en los pacientes con PSAd  $< 0,1$  ng/ml/cc.

Con el objetivo de optimizar la predicción del riesgo individual, se desarrolló un modelo multivariante que integra variables clínicas (edad, PSA y PI-RADS) generando un nomograma que permite estimar de forma personalizada el riesgo de CaP. Este modelo mostró una adecuada capacidad discriminativa y puede servir como herramienta de apoyo en la toma de decisiones clínicas, especialmente útil en pacientes con hallazgos intermedios como los PI-RADS 3.

#### **6.1.2. Cáncer de próstata clínicamente significativo (CPCS)**

La tasa global de detección de cáncer clínicamente significativo (ISUP  $\geq 2$ ) fue del 30,4% respecto al total de la muestra. Además, si se considera solo el grupo de pacientes en los que se detectó algún tipo de cáncer, el 51,4% de ellos presentaron un cáncer clínicamente significativo, mientras que el resto correspondió a cánceres ISUP 1.

La biopsia estándar detectó el 56% de los casos de CPCS, mientras que la biopsia dirigida, realizada únicamente en pacientes con lesiones PI-RADS  $\geq 3$ , fue positiva en el 66,8% de los casos dentro de ese subgrupo. No obstante, esta última técnica mostró una mayor proporción de falsos negativos (8,8%) frente a la estándar (6,2%), lo que refuerza la complementariedad entre ambas estrategias para evitar errores diagnósticos.

En cuanto al rendimiento radiológico, la categoría PI-RADS se correlacionó fuertemente con la probabilidad de CPCS. En lesiones PI-RADS 3, la tasa de detección fue del 16%. Esta tasa ascendió al 43% en PI-RADS 4 y al 60% en PI-RADS 5. En cambio, las categorías PI-RADS

1 y 2 mostraron tasas mucho más bajas (3,2% y 6,3%, respectivamente).

El comportamiento diagnóstico de la RMbp es diferente cuando se trata de CPCS. Con un punto de corte de positividad en PI-RADS 4-5, se obtuvo una sensibilidad del 82,3%, una especificidad del 63,7%, un VPP del 49,7% y un VPN del 89,2%. Esto indica que, aunque la especificidad es moderada, la RMbp tiene una excelente capacidad para descartar CPCS cuando el estudio es negativo (PI-RADS 1-2), algo especialmente valioso en la práctica clínica para evitar biopsias innecesarias.

Sin embargo, si se considera como positivo cualquier PI-RADS  $\geq 3$ , la sensibilidad aumenta hasta el 97,3%, pero a costa de una caída en la especificidad (28,9%), con un VPP de solo 37,4% y un VPN aún alto (96,2%). Este cambio ilustra el clásico compromiso entre sensibilidad y especificidad: se minimizan los falsos negativos, pero se multiplican los falsos positivos y, por tanto, las biopsias innecesarias.

Este patrón refuerza el concepto de que la categoría PI-RADS 3 representa un área gris, que debe ser interpretada en el contexto de otras variables clínicas. Así, la RMbp en el CPCS demuestra un rendimiento diagnóstico especialmente fuerte para descartar enfermedad (VPN alto), y razonablemente bueno para identificar casos con hallazgos claros (PI-RADS 4-5), aunque menos útil cuando los hallazgos son indeterminados.

La PSA<sub>d</sub> demostró también una influencia clara en la detección de CPCS. En pacientes con PSA<sub>d</sub>  $\geq 0,2$  ng/ml/cc y lesiones PI-RADS 4-5, la tasa de detección superó el 57%, mientras que en pacientes con PSA<sub>d</sub>  $< 0,1$  ng/ml/cc y PI-RADS 1-2, la probabilidad fue prácticamente nula.

Finalmente, se construyó un modelo predictivo multivariable que integra variables clínicas, radiológicas y bioquímicas, con buena capacidad discriminativa para CPCS. Este modelo, aplicado en forma de nomograma, puede servir como herramienta de apoyo clínico,

permitiendo una toma de decisiones más precisa, minimizando tanto el riesgo de omisión de tumores clínicamente relevantes como la indicación innecesaria de biopsias.

## **6.2. RESONANCIA MAGNÉTICA Y PSA DENSIDAD - UTILIDAD PREVIA A BIOPSIA**

En nuestro estudio, las biopsias combinadas (dirigida + estándar) detectaron CaP en el 59,1% de los pacientes, de los cuales el 30,4% fueron clasificados como CPCS.

Al considerar como negativos los hallazgos PI-RADS 1-2 en la RMbp y reservar la biopsia únicamente para los pacientes con lesiones sospechosas (PI-RADS 3-5), se podrían haber evitado biopsias en 78 pacientes, lo que representa el 21% del total de la cohorte. De estos pacientes, solo 3 presentaban CPCS, lo que supone una tasa de omisión del 2,7 % de todos los CPCS detectados en el estudio (3 de 113 casos).

Estos datos sugieren que, si bien existe un riesgo leve de omitir algunos casos de CPCS, la exclusión de la biopsia en pacientes con RMbp claramente negativa (PI-RADS 1-2) es una estrategia razonable, con una alta tasa de reducción de procedimientos invasivos y un bajo impacto en la omisión de enfermedad clínicamente relevante. Este enfoque se alinea con los resultados de Boesen et al.<sup>99</sup>, quienes reportaron una omisión de CPCS inferior al 5% al aplicar criterios similares en su estrategia diagnóstica basada en RMbp y densidad del PSA.

Por otra parte, si somos más estrictos y solo queremos biopsiar a los PI-RADS 4-5, debemos tener en cuenta el PSAd.

En nuestro estudio, 185 pacientes presentaron hallazgos en la RMbp clasificados como PI-RADS 1-3. Si se hubiera optado por no realizar biopsia en este subgrupo, se habrían evitado 185 procedimientos (49,7% de la cohorte), pero con el riesgo de omitir 20 casos de cáncer

clínicamente significativo (ISUP  $\geq 2$ ), lo que representa el 17,7% del total de CPCS (20/113) y el 5,4% de la muestra completa (20/372).

Al analizar los 20 pacientes con CPCS y PI-RADS 1-3, se observó que 8 de ellos (40%) presentaban una PSAd  $< 0,15$  ng/ml/cc, distribuidos en 3 casos con PSAd  $< 0,1$  y 5 casos entre 0,1-0,15. Por tanto, si se hubiese aplicado una estrategia que excluyera la biopsia en todos los pacientes con PI-RADS 1-3 y PSAd  $< 0,15$  ng/ml/cc ( $n = 101$ ), se habrían evitado un número considerable de procedimientos, pero a costa de omitir el diagnóstico de 8 pacientes con CPCS, lo que representa una tasa de omisión del 7,1% respecto al total de CPCS.

Estos resultados confirman que la adición de la densidad de PSA como criterio complementario mejora significativamente la seguridad de las decisiones basadas en RMbp. Particularmente, permite seleccionar de forma más fiable a los pacientes con bajo riesgo de CPCS, evitando biopsias innecesarias sin comprometer sustancialmente la sensibilidad diagnóstica.

La aplicación selectiva de la biopsia basada en RMbp con umbral de corte en PI-RADS 3 podría, por tanto, constituir un punto de equilibrio eficaz entre reducción de intervenciones y mantenimiento de una sensibilidad diagnóstica aceptable. No obstante, dada la tasa de CPCS no despreciable en pacientes con PI-RADS 3, estos casos deben ser evaluados cuidadosamente en combinación con otros factores clínicos, como la densidad del PSA, para decidir la indicación de biopsia de forma individualizada.

Estos hallazgos son consistentes con los publicados por Boesen et al.<sup>99</sup> en el estudio BIDOC, donde la RMbp mostró una sensibilidad del 96% y un VPN del 97% para CPCS (definido como Gleason  $\geq 3+4$  o afectación  $>50\%$  del cilindro), en una cohorte de pacientes sin biopsias previas.

De forma similar, en un estudio posterior, los mismos autores demostraron que la combinación de RMbp y densidad del PSA (PSAd) con umbral de 0,15 ng/ml/cc permitía evitar hasta un 41% de

biopsias, con una omisión de CPCS inferior al 5% y un VPN global de hasta el 95%. Nuestros resultados son similares, lo que refuerza la validez del uso de RMbp como prueba de exclusión fiable.

En la misma línea, Washino et al.<sup>100</sup> informaron un VPN del 84% para CPCS usando RM multiparamétrica, y esto se potenciaba cuando se ajustaba a un PSA densidad  $> 0,15$  ng/mL/cc, consiguiendo una sensibilidad del 99% y un VPN del 96%.

Además, observaron que ningún paciente con PI-RADS  $\leq 3$  y PSA<sub>d</sub>  $< 0,15$  ng/ml/cc presentó cáncer clínicamente significativo. Este dato refuerza el valor añadido del PSA<sub>d</sub> en pacientes con hallazgos equívocos, como los clasificados con PI-RADS 3, y justifica su integración en modelos predictivos.

### 6.3. BIOPSIA ESTÁNDAR Y/O DIRIGIDA

Uno de los objetivos fundamentales del presente estudio fue evaluar comparativamente el rendimiento diagnóstico de la biopsia dirigida por fusión cognitiva frente a la biopsia sistemática de 12 cilindros en pacientes con lesiones sospechosas en la RM biparamétrica (PI-RADS  $\geq 3$ ), en términos de detección de cáncer clínicamente significativo.

Los resultados muestran que ninguna de las dos técnicas fue suficiente por sí sola para alcanzar una sensibilidad diagnóstica del 100%, aunque ambas ofrecieron rendimientos elevados. En el subgrupo de pacientes con lesiones PI-RADS 3, la biopsia sistemática fue positiva en el 100% de los CPCS, mientras que la biopsia dirigida solo detectó el 81% de casos, omitiendo un 19% de tumores clínicamente relevantes. Este dato es especialmente significativo, ya que revela que, en lesiones de sospecha intermedia, una estrategia exclusivamente basada en biopsia dirigida habría supuesto una pérdida diagnóstica sustancial.

En pacientes con PI-RADS 4, la sistemática detectó el 90% de los CPCS, mientras que la dirigida fue positiva en el 86%. Aunque ambas

técnicas fueron efectivas, ninguna logró identificar todos los casos clínicamente relevantes por sí sola. Finalmente, en el grupo de PI-RADS 5, la biopsia dirigida alcanzó el 100% de sensibilidad, mientras que la sistemática fue positiva en el 96% de los casos, lo que sugiere que la técnica dirigida es especialmente eficaz en lesiones de alta sospecha, aunque la sistemática sigue aportando valor adicional.

Estos resultados refuerzan el carácter complementario de ambas técnicas y concuerda con las recomendaciones de las guías europeas de urología 2025<sup>101</sup>.

Si bien la biopsia dirigida mejora la localización y detección focal de lesiones visibles, la sistemática es crucial, particularmente en los casos donde las lesiones son sutiles, mal delimitadas o cuando existen tumores multifocales no visibles en la imagen.

Estos resultados están en consonancia con los de Boesen et al.<sup>99</sup>, quienes en el estudio BIDOC demostraron que la biopsia combinada permitió detectar un 11% más de CPCS respecto a la biopsia sistemática sola, y evitó el sobrediagnóstico de tumores no significativos en un 40%. No obstante, también observaron que la biopsia dirigida sola omitía hasta un 5% de los CPCS, incluso en lesiones con alta sospecha radiológica.

Asimismo, Washino et al.<sup>100</sup> mostraron que la biopsia dirigida sola resultaba insuficiente en lesiones PI-RADS 3, especialmente en pacientes con densidad de PSA  $\geq 0,15$  ng/ml/cc, y que la sistemática lograba rescatar estos casos clínicamente relevantes.

Por su parte, Boesen et al.<sup>102</sup> en otro estudio, evidenció que la biopsia dirigida sola detectaba el 85% de los CPCS, mientras que la sistemática sola alcanzaba el 81%; sin embargo, la combinación de ambas técnicas permitía identificar hasta un 95% de los CPCS, reduciendo sustancialmente el riesgo de falsos negativos.

Por tanto, tanto nuestros resultados como los de la literatura internacional más relevante refuerzan el concepto de que la biopsia dirigida mejora la eficiencia diagnóstica, pero no debe emplearse

como sustituto de la sistemática, especialmente en lesiones PI-RADS intermedias. La combinación de ambas técnicas es el enfoque más seguro y eficaz para garantizar una detección adecuada del cáncer clínicamente significativo.

#### 6.4. PROPUESTA NOMOGRAMA PREDICTIVO

Los resultados obtenidos en este estudio apoyan la construcción de un modelo predictivo clínico-radiológico con el objetivo de estimar el riesgo individual de cáncer de próstata clínicamente significativo (ISUP  $\geq 2$ ) antes de realizar una biopsia. Este enfoque permite avanzar hacia una medicina más personalizada y ajustada al riesgo, reduciendo tanto el sobrediagnóstico como los procedimientos innecesarios.

El estudio BIDO<sup>99</sup> es fundamental para establecer la utilidad de la RMbp como prueba de triaje. No obstante, no propone ni desarrolla un nomograma predictivo. Su propósito principal fue evaluar la precisión diagnóstica y el valor predictivo negativo (VPN) de la RMbp para detectar y descartar cáncer de próstata significativo en hombres sin biopsias previas. Demuestra que una RMbp de baja sospecha (PI-RADS 1-2) tiene un alto VPN del 97% para descartar CaP significativo, permitiendo que un 30% de los hombres pudieran evitar una biopsia inicial. Aunque ambos estudios (el nuestro y el BIDO) comparten el uso de la RMbp en pacientes sin biopsia previa y el objetivo de reducir biopsias innecesarias, la diferencia clave es que el estudio BIDO evalúa la RMbp como una herramienta de triaje basada directamente en la puntuación PI-RADS, sin construir un modelo matemático que combine estas puntuaciones con otras variables clínicas para generar una probabilidad individualizada de cáncer. En cambio, se centra en la sensibilidad y especificidad de la RMbp para clasificar a los pacientes en grupos de "baja sospecha" o "sospechosa".

Por otro lado, el artículo publicado en 2019 por Boesen et al.<sup>102</sup>, sí desarrolla un modelo predictivo (nomograma) basado en hallazgos de

RMbp y parámetros clínicos para la detección de CaP significativo en hombres sin biopsia previa. Este modelo incorpora variables como la puntuación de la RMbp, la edad, el estadio tumoral (determinado por el TR) y la PSAd. El estudio concluye que este modelo predictivo mejoró significativamente la estratificación del riesgo. Aun así, existe una diferencia fundamental entre este modelo y el de nuestro estudio. Mientras que el modelo de Boesen et al. incluye el estadio tumoral por TR, con un 30% de la cohorte presentando "*Palpable tumour cT2-cT3*", nuestro estudio se diferencia en que excluye explícitamente a los pacientes con tacto rectal sospechoso. Esta distinción es muy importante, pues los pacientes con tacto rectal normal ( $\leq T1c$ ) constituyen un grupo donde la decisión de realizar una biopsia es a menudo más incierta, ya que no hay una anomalía palpable que guíe directamente la sospecha. La detección en estos pacientes depende en gran medida de biomarcadores (como el PSA y su densidad) y de técnicas de imagen avanzadas.

#### 6.4.1. ¿Qué significa nuestro modelo?

Se trata de un modelo estadístico multivariante, construido para predecir el riesgo de CaP antes de la biopsia, usando tres variables clínicas:

- **Densidad del PSA (PSAd):** con umbrales críticos  $\geq 0,15-0,20$  ng/ml/cc asociados a un aumento claro del riesgo de CPCS. Valores bajos ( $< 0,1$ ) se asociaron a un riesgo mínimo, especialmente en PI-RADS  $\leq 3$ .
- **PI-RADS:** como resultado de la RMbp, mostró una correlación progresiva con la tasa de CPCS (desde el 3,2% en PI-RADS 1 hasta el 60% en PI-RADS 5).
- **Edad:** asociada a mayor riesgo de CPCS, aunque con menor peso que PSAd o PI-RADS.

#### 6.4.2. Interpretación del nomograma

Combinando la puntuación de las tres variables, el nomograma permite calcular el riesgo individual de CPCS. Un total de 91 puntos marca el umbral de riesgo clínicamente relevante, equivalente a una probabilidad estimada de al menos un 34%. Pacientes por encima de este umbral deben ser considerados de alto riesgo y candidatos prioritarios para biopsia.

Esta herramienta tiene un valor clínico considerable, ya que facilita la toma de decisiones en pacientes con sospecha de cáncer de próstata.

Su aplicación puede contribuir a reducir el número de biopsias innecesarias, evitando el diagnóstico de cánceres clínicamente irrelevantes, y orientar el manejo hacia una medicina más precisa y personalizada. Además, promueve la estandarización del criterio clínico y mejora la comunicación médico-paciente al ofrecer una estimación cuantitativa del riesgo.

#### 6.4.3. Nomograma diagnóstico combinado

Ambos nomogramas (CPCS y CaP) se basan en las mismas variables clínicas, pero la ponderación de cada una cambia en función del desenlace que se pretende predecir. Esto se refleja en las puntuaciones asignadas a cada categoría, lo que permite que cada modelo optimice su capacidad para detectar correctamente su objetivo específico: CaP en general ( $ISUP \geq 1$ ) o cáncer clínicamente significativo ( $ISUP \geq 2$ ).

No se trata de construir uno nuevo que mezcle ambos, sino de usar ambos resultados juntos, en un algoritmo de decisión clínica, para responder preguntas como:

- “¿Tiene este paciente algún riesgo de cáncer?”  
y, además;
- “¿Ese cáncer tiene probabilidad de ser clínicamente relevante?”

Tabla 44. Clasificación riesgo clínico según puntuación del nomograma

ISUP $\geq$ 1 (CaP)	ISUP $\geq$ 2 (CPCS)	Interpretación clínica	Decisión sugerida
< 88 pts	< 91 pts	Riesgo bajo en ambos	¿Evitar biopsia / vigilancia?
$\geq$ 88 pts	< 91 pts	Cáncer posible, pero no significativo	¿Considerar vigilancia activa o RM de repetición?
$\geq$ 88 pts	$\geq$ 91 pts	Riesgo elevado y clínicamente relevante	¿Indicar biopsia?

Aunque los nomogramas para ISUP  $\geq$  1 e ISUP  $\geq$  2 se basan en las mismas variables, su aplicación conjunta permite una estratificación más precisa del riesgo. La interpretación combinada de ambos modelos puede diferenciar entre pacientes con alto riesgo de cáncer indolente y aquellos con cáncer potencialmente agresivo, lo que resulta fundamental para evitar biopsias innecesarias, reducir el sobrediagnóstico y orientar estrategias de vigilancia. Esta aproximación dual apoya la toma de decisiones clínicas personalizadas y podría integrarse como una herramienta útil en algoritmos de decisión en unidades de urología.

6.4.3.1. Ejemplo de caso bajo riesgo en ambos modelos

Tabla 45. Variables clínicas y puntuación nomogramas: ejemplo bajo riesgo

Variable	Valor
PI-RADS	2
PSA densidad	0,08 ng/mL/cc
Edad	60 años
Puntos ISUP $\geq 1$	64
Probabilidad ISUP $\geq 1$	0,20 (bajo)
Puntos ISUP $\geq 2$	75
Probabilidad ISUP $\geq 2$	0,12 (bajo)

Interpretación: Bajo riesgo de CaP en general y, si lo hubiera, baja probabilidad de que sea clínicamente significativo.

6.4.3.2. Ejemplo de caso riesgo intermedio según ambos modelos

Tabla 46. Variables clínicas y puntuación nomogramas: ejemplo riesgo intermedio

Variable	Valor
PI-RADS	3
PSA densidad	0,16 ng/mL/cc
Edad	68 años
Puntos ISUP $\geq 1$	98
Probabilidad ISUP $\geq 1$	0,62 (alto)
Puntos ISUP $\geq 2$	85
Probabilidad ISUP $\geq 2$	0,22 (bajo)

Interpretación: Es probable que tenga cáncer, pero con baja probabilidad de que sea clínicamente significativo.

#### 6.4.3.3. Ejemplo de caso alto riesgo según ambos modelos

Tabla 47. Variables clínicas y puntuación nomogramas: ejemplo alto riesgo

Variable	Valor
PI-RADS	5
PSA densidad	0,22 ng/mL/cc
Edad	72 años
Puntos ISUP $\geq 1$	140
Probabilidad ISUP $\geq 1$	0,85 (muy alto)
Puntos ISUP $\geq 2$	178
Probabilidad ISUP $\geq 2$	0,60 (alto)

Interpretación: Alto riesgo de tener cáncer, y es probable que sea clínicamente significativo.

#### 6.4.4. Utilidad del nomograma en PI-RADS 3

Este modelo es especialmente útil en escenarios de incertidumbre, como los pacientes con PI-RADS 3, donde ni la imagen ni el PSA por sí solos permiten decidir con claridad. Además, su uso podría estandarizar criterios clínicos en unidades de urología, reducir la variabilidad interprofesional y aumentar la eficiencia diagnóstica.

Aplicando una estrategia basada en el nomograma propuesto, se podría evitar la biopsia en:

- Al menos 8 % de los pacientes con seguridad (PI-RADS 1-2 + PSAd < 0,15)
- Hasta 27 % si se amplía a PI-RADS 1-3 + PSAd < 0,15, con riesgo aceptado de omisión de CPCS del 7,1%

#### 6.4.5. Importancia del nomograma en la actualidad

Los resultados obtenidos en nuestro estudio coinciden de forma notable con las nuevas estrategias europeas de diagnóstico precoz y cribado personalizado del cáncer de próstata, particularmente las propuestas por el estudio piloto PRAISE-U<sup>103</sup> y las actualizaciones más recientes de las guías clínicas EAU 2025<sup>101</sup>.

En el contexto del proyecto PRAISE-U, actualmente en implementación en varios países europeos, se propone un modelo de cribado estratificado por riesgo que utiliza PSA basal, PSA densidad, resonancia magnética (RMbp o mp) y herramientas predictivas (como el Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator) para seleccionar qué pacientes deben ser biopsiados. En centros como Manresa (España), se emplea PSAd  $< 0,15$  ng/ml/cc como criterio de exclusión primaria: los pacientes con valores inferiores no se someten a resonancia ni biopsia, asumiendo un riesgo muy bajo de cáncer clínicamente significativo.

De forma paralela, las guías EAU actualizadas en 2025 recomiendan explícitamente el uso de RM previa a la biopsia y la combinación con PSA densidad, aplicando un punto de corte de  $0,15$  ng/ml/cc como umbral clave para la toma de decisiones clínicas. Además, presentan una tabla de riesgo integrada que estima la probabilidad de CPCS en función de la categoría PI-RADS y el PSAd. Según esta tabla, los pacientes con PI-RADS 1-3 y PSAd  $< 0,15$  tienen una probabilidad estimada de CPCS entre 1% y 7%, dependiendo del subgrupo.

Nuestros datos son en parte consistentes con estas estimaciones. En nuestra cohorte, 1 paciente con PI-RADS 1-2 y PSAd  $< 0,15$  ng/ml/cc presentó CPCS (0,88%). Al ampliar el criterio a PI-RADS 1-3 con PSAd  $< 0,15$ , se identificaron 8 casos de CPCS entre 88 pacientes. Estos 8 casos representan el 7,1% del total de CPCS.

#### 6.4.6. Fortalezas y limitaciones del nomograma

Aunque el nomograma predictivo desarrollado en nuestro estudio representa una herramienta potencialmente útil para individualizar la indicación de biopsia, sus resultados deben interpretarse con cautela.

Las principales limitaciones del modelo son:

1. Falta de validación externa:  
El nomograma fue desarrollado exclusivamente a partir de esta cohorte, sin validación en una muestra externa. Esto limita su generalización a otras poblaciones, centros u operadores con distintos criterios de interpretación radiológica.
2. Tamaño reducido de ciertos subgrupos clave:  
Algunos de los subgrupos sobre los que se basan las recomendaciones (por ejemplo, PI-RADS 1-2 + PSA<sub>d</sub> < 0,15) incluyeron solo 31 pacientes, lo cual limita la robustez estadística del modelo en ese segmento.
3. No inclusión de variables clínicas adicionales:  
El modelo no incorpora otras variables que pueden tener peso diagnóstico, como antecedentes familiares, velocidad de PSA o biomarcadores complementarios. Esto reduce su complejidad, pero también su capacidad discriminativa.
4. Variabilidad en la interpretación del PI-RADS:  
La categorización radiológica fue realizada por distintos radiólogos sin un revisor central, lo que puede haber introducido variabilidad interobservador, especialmente en lesiones PI-RADS 3, donde la interpretación subjetiva es mayor.

Pese a sus limitaciones, el nomograma predictivo planteado en este estudio presenta diversas fortalezas que refuerzan su utilidad clínica como herramienta de apoyo a la toma de decisiones:

1. Basado en variables simples y accesibles:  
El modelo utiliza tres variables clave —PI-RADS, densidad del PSA y edad— que están disponibles de forma rutinaria en la

práctica clínica, sin necesidad de herramientas especializadas ni biomarcadores costosos.

2. Aplicabilidad directa en la consulta urológica: Gracias a su sencillez y al uso de umbrales claros, el nomograma puede integrarse fácilmente en el flujo clínico, facilitando la estratificación del riesgo en tiempo real.
3. Fuerte coherencia con la literatura y guías actuales: Los criterios empleados coinciden con los utilizados en el proyecto europeo PRAISE-U y con las recomendaciones de las guías EAU 2025, lo que refuerza la validez externa preliminar del modelo.
4. Permite reducir intervenciones innecesarias: Aplicado correctamente, el modelo permite evitar biopsias, con un impacto controlado sobre la omisión de cáncer clínicamente significativo, lo que puede mejorar la eficiencia y seguridad del proceso diagnóstico.
5. Buena capacidad de identificar subgrupos de riesgo muy bajo.
6. Un aspecto central y diferenciador de la metodología es la rigurosa selección de la población de estudio: solo pacientes con tacto rectal normal ( $\leq T1c$ ). El nomograma está diseñado específicamente para hombres cuya sospecha de CaP se basa en el PSA elevado o la RMbp, pero *no* en hallazgos palpables en el examen físico.
7. Además de su capacidad predictiva, el nomograma propuesto tiene una gran aplicabilidad clínica, ya que se basa en resonancia biparamétrica, una técnica más accesible, rápida y económica que la resonancia multiparamétrica. En muchos hospitales, especialmente en entornos con recursos limitados o alta presión asistencial, la RMmp no está disponible de forma sistemática debido a su mayor coste, duración y necesidad de contraste intravenoso. En este sentido, apostar por una herramienta predictiva basada en RMbp permite trasladar la

medicina de precisión al terreno realista del sistema sanitario, optimizando los recursos. En un contexto como el español, donde la sostenibilidad del sistema sanitario es una preocupación creciente, este tipo de enfoques coste-eficientes resultan especialmente valiosos.

En conjunto, el nomograma propuesto representa una herramienta útil, sencilla y coherente con la práctica clínica moderna. Aunque requiere validación externa y posibles mejoras futuras, ofrece una base sólida para avanzar hacia una estrategia de biopsia más individualizada, segura y eficiente.



## **CONCLUSIONES**





## 7. CONCLUSIONES

- A. La resonancia magnética biparamétrica ha demostrado una buena precisión diagnóstica en la detección de cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes con PSA elevado ( $> 4$  ng/mL), tacto rectal no sospechoso y sin biopsias previas. La alta tasa de detección de CPCS en lesiones PI-RADS 4 y 5, junto con la baja incidencia de CPCS en lesiones PI-RADS 3 combinadas con una densidad de PSA  $< 0,15$  ng/mL/cc, refuerzan su utilidad como prueba de imagen inicial en el algoritmo diagnóstico.
- B. La comparación entre la biopsia sistemática y la biopsia dirigida por fusión cognitiva ha mostrado que ambas técnicas son complementarias. Si bien la biopsia dirigida aporta un valor diagnóstico elevado en lesiones visibles en RM, no alcanza el 100% de sensibilidad, y algunos casos de CPCS solo fueron detectados por la biopsia sistemática. Por tanto, la combinación de ambas técnicas es el enfoque más fiable para reducir el riesgo de falsos negativos.
- C. Se ha desarrollado un modelo predictivo (nomograma), que permite predecir con buena fiabilidad el riesgo de cáncer clínicamente significativo. Este modelo tiene el potencial de reducir el número de biopsias innecesarias en pacientes con bajo riesgo, especialmente aquellos con resultados de RMbp negativos o indeterminados, sin comprometer la seguridad del diagnóstico. Este nomograma tiene el potencial de democratizar el acceso a la estratificación del riesgo en el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo, al basarse en RMbp en lugar de RMmp. En muchos hospitales

## *Conclusiones*

del sistema público, especialmente en áreas con alta carga asistencial, el acceso rutinario a RMmp resulta inviable. Por tanto, una herramienta predictiva fiable basada en RMbp no solo es clínicamente útil, sino también necesaria, ya que permite extender los beneficios de la imagen avanzada a una mayor proporción de la población, sin comprometer la eficiencia del sistema sanitario. Además, esto implica aumentar la seguridad del paciente en el proceso diagnóstico de cáncer de próstata, por un lado, evitando el uso de contraste endovenoso innecesario para la RMbp, y por otro lado evitando - con seguridad - biopsias en pacientes seleccionados.







## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Cancer Incidence in Five Continents. IARC. WHO. Accesible en: <https://ci5.iarc.fr/Default.aspx>
2. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020. Accesible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*.
4. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: <https://www.redecan.org>
5. World Health Organization (WHO). Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
6. American Cancer Society (ACS). Cancer Facts & Figures 2020. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). What Are the Risk Factors for Prostate Cancer? Disponible en: [https://www.cdc.gov/cancer/prostate/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/prostate/basic_info/risk_factors.htm)
8. GLOBOCAN 2020. Cancer Fact Sheets. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
10. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la Causa de Muerte 2018. [último acceso el 08/01/2024]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2018/10/&file=01001.px>
11. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35-49.
12. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology*. 1981;17(Suppl 3):11-6.
13. Kaye KW, Richter L. Ultrasonographic anatomy of normal prostate gland: reconstruction by computer graphics. *Urology*. 1990;35(1):12-7.

14. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968;49(3):347-57
15. McNeal JE. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest Urol.* 1978;15(4):340-5.
16. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(12):897-906.
17. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study. *Prostate.* 2003;54(3):238-47.
18. Haas GP, Delongchamps NB, Jones RF, Chandan V, Serio AM, Vickers AJ, et al. Needle biopsies on autopsy prostates: sensitivity of cancer detection based on true prevalence. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1484-9.
19. Delongchamps NB, de la Roza G, Jones R, Jumbelic M, Haas GP. Saturation biopsies on autopsied prostates for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int.* 2009;103(1):49-54.
20. Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol.* 2005;48(5):739-44
21. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstatter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005;48(6):916-21; discussion 21.
22. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol.* 1997;157(1):204-6.
23. Schulte RT, Wood DP, Daignault S, Shah RB, Wei JT. Utility of extended pattern prostate biopsies for tumor localization: pathologic correlations after radical prostatectomy. *Cancer.* 2008;113(7):1559-65.
24. Trpkov K, Yilmaz A, Bismar TA, Montironi R. 'Insignificant' prostate cancer on prostatectomy and cystoprostatectomy: variation on a theme 'low volume/low-grade' prostate cancer? *BJU Int.* 2010;106(3):304-15.

25. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schroder FH, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol*. 2008;180(1):150-4. discussion 4.
26. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):933-8.
27. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*. 1994;271(5):368-74.
28. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 2):1714-20.
29. Sengupta S, Blute ML, Bagniewski SM, Inman B, Leibovich BC, Slezak JM, et al. After radical retropubic prostatectomy 'insignificant' prostate cancer has a risk of progression similar to low-risk 'significant' cancer. *BJU Int*. 2008;101(2):170-4.
30. Lee MC, Dong F, Stephenson AJ, Jones JS, Magi-Galluzzi C, Klein EA. The Epstein criteria predict for organ-confined but not insignificant disease and a high likelihood of cure at radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2010;58(1):90-5.
31. Bastian PJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis. *Cancer*. 2004;101(9):2001-5.
32. Jeldres C, Suardi N, Walz J, Hutterer GC, Ahyai S, Lattouf JB, et al. Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men. *Eur Urol*. 2008;54(6):1306-13.
33. Ochiai A, Troncoso P, Chen ME, Lloreta J, Babaian RJ. The relationship between tumor volume and the number of positive cores in men undergoing multisite extended biopsy: implication for expectant management. *J Urol*. 2005;174(6):2164-8, discussion 8.
34. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer*. 2008;112(8):1650-9.
35. Harnden P, Naylor B, Shelley MD, Clements H, Coles B, Mason MD. The clinical management of patients with a small volume of prostatic

- cancer on biopsy: what are the risks of progression? A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2008;112(5):971---81.
36. Watanabe H, Kato H, Kato T, Morita M, Tanaka M. [Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1968;59(4):273-9.
  37. Lee F, Gray JM, McLeary RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Borlaza GS, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate*. 1985;7(2):117-29.
  38. Ragde H, Aldape HC, Bagley CM, Jr. Ultrasound-guided prostate biopsy. Biopsy gun superior to aspiration. *Urology*. 1988;32(6):503-6
  39. Torp-Pedersen S, Lee F, Littrup PJ, Siders DB, Kumasaka GH, Solomon MH, et al. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US: longitudinal and multiplanar scanning. *Radiology*. 1989;170(1 Pt 1):23-7.
  40. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989;142(1):71-4; discussion 4-5.
  41. Scattoni V, Raber M, Abdollah F, Roscigno M, Deho F, Angiolilli D, et al. Biopsy schemes with the fewest cores for detecting 95% of the prostate cancers detected by a 24-core biopsy. *Eur Urol*. 2010;57(1):1-8.
  42. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol*. 1998;159(3):920-4
  43. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED, Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995;46(6):831-6.
  44. Karakiewicz PI, Bazinet M, Aprikian AG, Trudel C, Aronson S, Nachabe M, et al. Outcome of sextant biopsy according to gland volume. *Urology*. 1997;49(1):55-9.
  45. Bostwick DG, Graham SD, Jr., Napalkov P, Abrahamsson PA, di Sant'agnese PA, Algaba F, et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume-based prognostic index. *Urology*. 1993;41(5):403-11
  46. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate

- biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol*. 2000;163(4):1144-8;
47. Djavan B, Zlotta AR, Bytтеbier G, Shariat S, Omar M, Schulman CC, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998;160(2):411-8; discussion 8-9.
48. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology*. 1999;54(5):846-52.
49. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, et al. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1256-60; discussion 60-1; author reply 61
50. Grunkemeier MN, Vollmer RT. Predicting prostate biopsy results: The importance of PSA, age, and race. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(1):110-2.
51. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.
52. Schroder F, Kattan MW. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review. *Eur Urol*. 2008;54(2):274-90.
53. Luciani LG, De Giorgi G, Valotto C, Zanin M, Bierti S, Zattoni F. Role of transperineal six-core prostate biopsy in patients with prostate-specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings. *Urology*. 2006;67(3):555-8.
54. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997;157(1):199-202; discussion 3.
55. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol*. 1998;159(2):471-5; discussion 5-6
56. Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, et al. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol*. 2000;163(1):152-7.

57. Presti JC, Jr., Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol.* 2000;163(1):163-6; discussion 6-7.
58. Reis LO, Zani EL, Alonso JC, Simoes FA, Rejowski RF, Ferreira U. Impacta el criterio para indicar la biopsia prostática sobre su exactitud? Estudio prospectivo llevado a cabo sobre una población de pacientes ambulatorios. *Actas Urol Esp.* 2011;35(1):10-4.
59. Potter SR, Horniger W, Tinzi M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology.* 2001;57(6):1100-4.
60. Toi A, Neill MG, Lockwood GA, Sweet JM, Tammsalu LA, Fleshner NE. The continuing importance of transrectal ultrasound identification of prostatic lesions. *J Urol.* 2007;177(2):516-20.
61. Gomez-Ferrer A, Arlandis S. Analisis de imagen asistido por ordenador en ecografía transrectal de próstata. *Actas Urol Esp.* 2011;35(7):404-13.
62. Liss MA, Ehdai B, Loeb S, et al. An Update of the American Urological Association White Paper on the Prevention and Treatment of the More Common Complications Related to Prostate Biopsy. *The Journal of Urology.* 2017;198(2):329-334. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.103.
63. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2010 Mar-Apr;60(2):70-98. doi:10.3322/caac.20066.
64. Mian BM, Feustel PJ, Aziz A, et al. Complications Following Transrectal and Transperineal Prostate Biopsy: Results of the ProBE-PC Randomized Clinical Trial. *The Journal of Urology.* 2024;211(2):205-213. doi:10.1097/JU.0000000000003788.
65. Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-Guided Prostate Biopsy. *European Urology.* 2017;71(3):353-365. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.004.
66. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic Review of Complications of Prostate Biopsy. *European Urology.* 2013;64(6):876-92. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.049

67. 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 (Clinical Research Ed.). 2012;344: d7894. doi:10.1136/bmj. d7894.
68. Patel AR, Jones JS, Rabets J, DeOreo G, Zippe CD. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. Urology. 2004; 63:87-96.
69. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al; PROMIS Study Group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. Lancet. 2017;389 (10071):815-822.
70. Poon Y, McCallum W, Henkelman M, Sutcliffe B, Jewett AS. Magnetic resonance imaging of the prostate. Radiology. 1985; 154:143-9.
71. Kirkham APS, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? Eur Urol. 2006; 50:1163-75.
72. Dickinson, L., Ahmed, HU, Allen, C., et al. Imágenes por resonancia magnética para la detección, localización y caracterización del cáncer de próstata: recomendaciones de una reunión de consenso europeo. European Urology, 2011 59 (4), 477-494.
73. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. Eur Urol. 2016;69(1):41.
74. Barrett, T., Turkbey, B. y Choyke, PL (2015). PI-RADS versión 2: lo que necesita saber. Radiología clínica 2015;70 (11):1165-1176.
75. Ismail Baris Turkbey, MD; Daniel J. Margolis, MD; Andrew B. Rosenkrantz et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. Eur Urol 2019,76 (3):340-351.
76. Epstein JJ, EgevadL, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol 2016; 40:244
77. Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. Eur Urol Focus.2019;5(4):592.

78. Hashim U Ahmed\*, Ahmed El-Shater Bosaily\*, Louise C Brown\* et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study *Lancet* 2017; 389: 815–22
79. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767
80. Rosenkrantz AB, Parikh N, Kierans AS, Kong MX, Babb JS, Taneja SS, Ream JM. Prostate Cancer Detection Using Computed Very High b-value Diffusion-weighted Imaging: How High Should We Go? *Acad Radiol.* 2016 Jun;23(6):704-11. doi: 10.1016/j.acra.2016.02.003. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26992738.
81. Rais-Bahrami S, Siddiqui MM, Vourganti S, et al. Diagnostic value of biparametric magnetic resonance imaging (MRI) as an adjunct to prostate-specific antigen (PSA)-based detection of prostate cancer in men without prior biopsies. *BJU Int* 2015; 115:381–8.
82. Niu, X.; Chen, X.; Chen, Z.; Chen, L.; Li, J.; Peng, T. Diagnostic Performance of Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Roentgenol.* 2018, 211, 369–378.
83. Pecoraro, M.; Messina, E.; Bicchetti, M.; Carnicelli, G.; Del Monte, M.; Iorio, B.; La Torre, G.; Catalano, C.; Panebianco, V. The Future Direction of Imaging in Prostate Cancer: MRI with or without Contrast Injection. *Andrology* 2021, 9, 1429–1443.
84. Tamada, T.; Kido, A.; Yamamoto, A.; Takeuchi, M.; Miyaji, Y.; Moriya, T.; Sone, T. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With PI-RADS Version 2.1. *J. Magn. Reson. Imaging* 2021, 53, 283–291.
85. Wang, B.; Gao, J.; Zhang, Q.; Zhang, C.; Liu, G.; Wei, W.; Huang, H.; Fu, Y.; Li, D.; Zhang, B.; et al. Investigating the Equivalent Performance of Biparametric Compared to Multiparametric MRI in Detection of Clinically Significant Prostate Cancer. *Abdom. Radiol.* 2020, 45, 547–555.
86. Choi, M.H.; Kim, C.K.; Lee, Y.J.; Jung, S.E. Prebiopsy Biparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With PI-RADS Version 2: A Multicenter Study. *Am. J. Roentgenol.* 2019, 212, 839–846.

87. Scialpi, M.; Martorana, E.; Scialpi, P.; D'Andrea, A.; Torre, R.; Di Blasi, A.; Signore, S. Round Table: Arguments in Supporting Abbreviated or Biparametric MRI of the Prostate Protocol. *Abdom. Radiol.* 2020, 45, 3974–3981.
88. Davenport, M.S.; Shankar, P.R. Biparametric Prostate MRI Influencing Care Patterns in a Caribbean Population. *Radiol. Imaging Cancer* 2020, 2, e200096.
89. Junker, D.; Steinkohl, F.; Fritz, V.; Bektic, J.; Tokas, T.; Aigner, F.; Herrmann, T.R.W.; Rieger, M.; Nagele, U. Comparison of Multiparametric and Biparametric MRI of the Prostate: Are Gadolinium-Based Contrast Agents Needed for Routine Examinations? *World J. Urol.* 2019, 37, 691–699.
90. Schoots IG, Petrides N, Giganti F, et al. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2015; 67:627–36.
91. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*: 2018; 378:1767–77.
92. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;67(6):1112-1121.
93. Thompson JE, van Leeuwen PJ, Moses D, et al. The diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging to detect significant prostate cancer. *J Urol* 2016; 195:1428–35.
94. Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 68:1045–53.
95. Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What are we missing? False negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology* 2018; 286:186–95.
96. Le JD, Tan N, Shkolyar E, et al. Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol* 2015; 67:569–76.

97. Magheli A, Hinz S, Hege C, et al. Prostate specific antigen density to predict prostate cancer upgrading in a contemporary radical prostatectomy series: a single center experience. *J Urol* 2010; 183:126–32.
98. Jue JS, Barboza MP, Prakash NS, et al. Re-examining prostate-specific antigen (PSA) density: defining the optimal PSA range and patients for using PSA density to predict prostate cancer using extended template biopsy. *Urology* 2017; 105:123–8.
99. Boesen L, Noorgaard N, Logager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup C, et al. Assessment of the Diagnostic Accuracy of Biparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer in Biopsy-Naive Men: The Biparametric MRI for Detection of Prostate Cancer (BIDOC) Study. *JAMA Netw Open*. Jun 2018;1(2): e180219.
100. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, Miyagawa T. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int*. 2017 Feb;119(2):225-233. doi: 10.1111/bju.13465. Epub 2016 Apr 1. PMID: 26935594.
101. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2025. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2025. ISBN 978-94-92671-27-4. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines>.
102. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup KC, Jakobsen H, Thomsen HS. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7–10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol*. 2019 May;2(3):311-319. doi:10.1016/j.euo.2018.09.001.
103. Chandran A, van Harten M, Singh D, Vilaseca J, Patasius A, Tupikowski K, et al. Risk-stratified Approach to Implementing Population-based Prostate Cancer Screening in Five Pilot Sites in the European Union: A Protocol for the PRAISE-U Project. *Eur Urol Open Sci*. 2024 Oct 11;70:8-17. doi: 10.1016/j.euros.2024.09.003. PMID: 40103637; PMCID: PMC11915525.




## **ANEXO**



## 9. ANEXO

### ANEXO I CONSENTIMIENTO INFORMADO: BIOPSIA PROSTÁTICA

 <p><b>GENERALITAT VALENCIANA</b> Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública</p>	<p><b>UROLOGIA</b> <b>BIOPSIA DE PROSTATA</b></p>
<p><b>DOCUMENTO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO</b></p> <p><b>1. ¿Qué es?:</b> La biopsia de próstata es la prueba que nos permite confirmar o descartar el cáncer de próstata en los pacientes que tienen un PSA elevado o un tacto rectal sospechoso. Consiste en la obtención de pequeños fragmentos de la próstata con una aguja especial para su posterior análisis en el Servicio de Anatomía Patológica.</p> <p><b>2. ¿Cómo se realiza?:</b> La exploración se realiza con <b>anestesia local</b> mediante la introducción de una sonda de ultrasonidos por <b>vía rectal</b> que permite visualizar la próstata y obtener mediante una aguja a través del recto o el periné (zona situada entre los testículos y el ano) múltiples fragmentos de la próstata para su posterior análisis. Habitualmente se realiza de manera ambulatoria sin necesidad de ingreso.</p> <p><b>3. ¿Cuáles son sus riesgos?:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Frecuentes (más del 10%):</b> Infección urinaria a pesar de la profilaxis antibiótica, <b>hematuria</b> o sangre en la orina, <b>hemospermia</b> o sangre en el semen, <b>uretrorragia</b> o sangre por el orificio uretral no relacionada con la micción, molestias abdominales o perineales</li><li>• <b>Infrecuentes (menos de 10%):</b> Reacciones alérgicas al anestésico local que pueden llegar a producir un shock anafiláctico. <b>Retención urinaria</b> que puede requerir sondaje transitorio o permanente. <b>Hematuria</b> o <b>rectorragia severa</b> que puede precisar ingreso. <b>Sepsis</b> o <b>infección generalizada grave</b> que puede requerir incluso el ingreso en UCI. Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros...) pero pueden llegar a requerir técnicas invasivas generalmente de urgencia, incluyendo el riesgo vital.</li></ul> <p><b>4. Consecuencias previsibles de su realización:</b> Confirmar o descartar la presencia de un cáncer de próstata y establecer el tratamiento adecuado a su situación clínica.</p> <p><b>5. Consecuencias previsibles de su no realización:</b> Su no realización puede suponer evitar un tratamiento curativo ante un posible cáncer de próstata.</p> <p><b>6. Alternativas:</b> No hay una alternativa a la biopsia para el diagnóstico del cáncer de próstata. El PSA y las exploraciones radiológicas son pruebas complementarias, y a pesar de que la sospecha diagnóstica sea alta, sólo la biopsia da el diagnóstico definitivo.</p> <p><b>7. Riesgos en función de su situación:</b> La toma de anticoagulantes (como <i>Sintrom</i>, <i>Apixabán</i>) o antiagregantes (como <i>Aspirina</i> o <i>Adiro</i>) puede condicionar un mayor riesgo de sangrado. Determinadas circunstancias como diabetes o infección urinaria pueden aumentar la frecuencia y gravedad de las complicaciones tras la biopsia.</p> <p>Recuerde que debe informar de posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades concomitantes, o medicaciones actuales.</p>	

 <b>GENERALITAT VALENCIANA</b> Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública		<b>UROLOGIA</b> <b>BIOPSIA DE PROSTATA</b>		
<b>DECLARACION DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO</b>				
<b>DATOS PACIENTE</b>				
APELLIDOS		NOMBRE	DNI	FECHA DE NACIMIENTO
Nº SIP	DOMICILIO (CALLE/PLAZA, NUMERO Y PUERTA)			CP
LOCALIDAD		PROVINCIA	TELÉFONO	CORREO ELECTRÓNICO
<b>DATOS REPRESENTANTE LEGAL</b>				
APELLIDOS		NOMBRE	DNI	FECHA NACIMIENTO
				EN CALIDAD DE
<b>DATOS PROFESIONAL</b>				
APELLIDOS		NOMBRE	CATEGORÍA PROFESIONAL	NÚM. COLEGIACIÓN
DECLARO que: - Se me ha explicado que es conveniente/necesario la realización de este procedimiento - He comprendido la información recibida - He podido formular todas las preguntas que he creído oportunas - Se me ha informado de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento Por lo tanto:				
<input type="checkbox"/> Autorizo la realización de este procedimiento		<input type="checkbox"/> No autorizo la realización de este procedimiento		
_____ de _____ de _____				
Paciente / su representante.		Profesional sanitario/a		
Firma: _____		Firma: _____		
<b>REVOCACIÓN DE LA DECLARACIÓN DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO</b>				
Revoco el consentimiento prestado en la fecha indicada				
_____ de _____ de _____				
Paciente / su representante.		Profesional sanitario/a		
Firma: _____		Firma: _____		
<b>RENUNCIA AL DERECHO DE INFORMACIÓN</b>				
Manifiesto que por razones personales, renuncio al derecho a la información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de no recibir información, en el momento actual, sobre el proceso de mi enfermedad sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado anterior.				
_____ de _____ de _____				
Paciente / su representante.		Profesional sanitario/a		
Firma: _____		Firma: _____		
<b>UTILIZACIÓN DE IMÁGENES Y VÍDEOS CON FINES CIENTÍFICOS</b>				
He sido informado/a de que el procedimiento puede ser grabado y los datos utilizados con fines científicos y/o didácticos, asegurando siempre mi intimidad y mi anonimato. Por ello:				
AUTORIZO: <input type="checkbox"/> Paciente / su representante: Firma: _____		NO AUTORIZO: <input type="checkbox"/> Profesional sanitario/a: Firma: _____		
<b>REVOCACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE IMÁGENES Y VÍDEOS CON FINES CIENTÍFICOS</b>				
Revoco el Consentimiento prestado en la fecha indicada:				
_____ de _____ de _____				
Paciente / su representante:		Profesional Sanitario/a:		
Firma: _____		Firma: _____		



## ANEXO II HOJA INFORMATIVA: PREPARACIÓN BIOPSIA

### INSTRUCCIONES PARA LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA

Usted será sometido a una exploración ecográfica de la próstata. Para realizarla, se introduce una sonda fina por el recto que permite obtener imágenes precisas de la glándula. Durante la prueba puede ser necesario obtener pequeñas muestras (biopsias), que se perciben como ligeros pinchazos. El procedimiento suele ser bien tolerado y se aplica anestesia local para minimizar las molestias.

#### Recomendaciones previas a la exploración:

1. **Alimentación:** no es necesario acudir en ayunas; puede tomar un desayuno ligero el mismo día de la prueba.
2. **Preparación intestinal:** aplíquese un enema Casen la noche anterior y otro unas horas antes de acudir al centro.
3. **Tranquilizante (si lo precisa):** en caso de sentir ansiedad, su médico puede prescribirle 5 mg de diazepam; tómelo aproximadamente dos horas antes de la cita.
4. **Prevención antibiótica:** inicie tratamiento con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas desde el día anterior a la prueba, continuando el mismo día y durante dos días más. Si tiene alergias medicamentosas, comuníquese a su médico.
5. **Después de la prueba:** es normal observar una pequeña cantidad de sangre en la orina durante algunos días. Si el sangrado aumenta o se prolonga más de cinco días, debe ponerse en contacto con su médico.

**Ante cualquier duda, consulte siempre con su médico.**

**Fecha de la cita:** .....

**Hora:** .....



## ANEXO III INFORMACIÓN DEL ESTUDIO

### INFORMACIÓN AL PACIENTE

El objetivo de este estudio es valorar la utilidad de la **resonancia magnética biparamétrica (RMbp)** combinada con la **densidad del PSA** y diferentes esquemas de **biopsia prostática** (biopsia sistemática y dirigida por imagen) para optimizar el diagnóstico del cáncer de próstata clínicamente significativo.

Su participación consiste en la realización de una **biopsia de próstata**, prueba que ya le ha sido indicada previamente por su urólogo como método diagnóstico necesario para descartar o confirmar la presencia de cáncer de próstata. Según los hallazgos de la resonancia magnética, usted podrá ser asignado a diferentes modalidades de biopsia (sistemática, dirigida por imagen o combinada). Todas ellas son procedimientos habituales en la práctica clínica y se emplean de forma rutinaria en nuestro servicio y en la mayoría de los centros sanitarios del país.

Este estudio **no supone riesgos adicionales** para su salud, ya que la biopsia prostática constituye la prueba necesaria para el diagnóstico, y se le habría realizado igualmente con independencia del estudio. Los posibles efectos secundarios de la biopsia son los habituales: hematuria (sangre en la orina), hemospermia (sangre en el semen), rectorragia (sangrado rectal) o infecciones urinarias.

La participación en este estudio es totalmente altruista.

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos personales se ajustará a lo dispuesto en la legislación vigente sobre **Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018 y Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo)**. Usted puede ejercer en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, dirigiéndose al investigador responsable del estudio.

En caso de duda, puede preguntar al **investigador principal del estudio (Dr. Baraa Nakdali Kassab)**. Si decide no participar, o retirar su consentimiento en cualquier momento, esto no afectará en ningún caso a la atención médica que reciba.



**ANEXO IV CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO AL PACIENTE**

**Fecha:**

**Título del estudio:**  
"DETERMINAR LA VALIDEZ COMO TEST DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA  
TRANSRECTAL PROSTÁTICA POR FUSIÓN COGNITIVA MEDIANTE  
RESONANCIA MAGNÉTICA BIPARAMÉTRICA EN LA DETECCIÓN DE  
CÁNCER DE PRÓSTATA NO PALPABLE".

Yo, .....  
(Nombre y apellidos del paciente)

Declaro que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He ..... con:  
.....  
(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin necesidad de dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Así, ..... presto mi conformidad para que  
.....  
(Nombre del participante)


participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización  
de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.


**Firma del paciente:**  
Nombre y apellidos:  
Fecha:

**Firma del investigador:**  
Nombre y apellidos:  
Fecha:



## ANEXO V APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

 GENERALITAT VALENCIANA

 Hospital Universitari de Sant Joan d'Alacant

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE**

-----

DR. FRANCISCO SÁNCHEZ FERRER, Secretario del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

**CERTIFICA**

Que este Comité, en su reunión de fecha 27 de Abril de 2021, ha evaluado la propuesta del investigador **D. Baraa Nakdali Kassab**, del Servicio de Urología del Hospital Universitario San Juan de Alicante, para que sea realizado el proyecto de investigación titulado **“DETERMINAR LA VALIDEZ COMO TEST DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA TRANSRECTAL PROSTÁTICA POR FUSIÓN COGNITIVA MEDIANTE RM BIPARAMÉTRICA EN LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA NO PALPABLE.”** Código de Comité: **21/022**.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por **D. Baraa Nakdali Kassab**, del Servicio de Urología del Hospital Universitario San Juan de Alicante.



ANEXO VI ARTÍCULO PUBLICADO EN ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS

TITLE PAGE

TITLE:

**Burnout syndrome among urologists in Spain: prevalence, risk factors, and implications for mental health**

**Authors and Affiliations**

Baraa Nakdali Kassab<sup>1,2</sup>, José Vicente Segura Heras<sup>1</sup>, Miguel Gómez Garberí<sup>2</sup>, Juan José Pacheco Bru<sup>2</sup>, Manuel Ángel Ortiz Gorraiz<sup>1,2</sup>, José Joaquín Mira Solves<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Miguel Hernández de Elche, Avinguda de la Universitat d'Elx, s/n, 03202 Elche, Alicante, España.

<sup>2</sup> Hospital Universitario San Juan de Alicante, N-332, s/n, 03550 Sant Joan d'Alacant, Alicante, España.

Emails:

- **Corresponding author: Baraa Nakdali Kassab (baranakdali@hotmail.com)**
- José Vicente Segura Heras (jvsh@umh.es)
- Miguel Gómez Garberí (miguelggarberi@gmail.com)
- Juan José Pacheco Bru (jjpachecobru@gmail.com)
- Manuel Ángel Ortiz Gorraiz (mortig399@gmail.com)
- José Joaquín Mira Solves ([jose.mira@umh.es](mailto:jose.mira@umh.es))

- **Acknowledgements**

The authors would like to extend their deepest gratitude to the *Asociación Española de Urología* for their outstanding collaboration and support in the dissemination of the survey across Spain. Their commitment to fostering research and improving the understanding of critical issues within the field of urology has been instrumental in making this study possible. The authors acknowledge the association's pivotal role in ensuring broad participation, which significantly enriched the quality and scope of the data collected.

- **Funding**

This study did not receive any specific assistance from the public sector, the commercial sector, or non-profit organizations.

- **Conflict of interests**

The authors declare that there are no conflicts of interest.

- **Declaration of availability of data**

No data are available for this study.

- **Declaration of authorship**

This manuscript is original and unpublished.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Burnout syndrome is a significant occupational phenomenon among healthcare professionals, characterized by emotional exhaustion, depersonalization, and a reduced sense of personal accomplishment. Urologists, due to the demands of their specialty, are particularly vulnerable. This study aims to assess the prevalence and risk factors for burnout syndrome among urologists in Spain. **METHOD:** A cross-sectional survey was conducted among 257 practicing urologists in Spain. Data were collected using the Maslach Burnout Inventory and additional demographic and occupational questions. Burnout was defined based on high emotional exhaustion combined with either high depersonalization or low personal accomplishment. Statistical analyses included univariate and multivariate logistic regression to identify significant predictors. **RESULTS:** In the study, the prevalence of burnout among Spanish urologists was 54.9%. Fewer years of experience and female gender were associated with higher burnout rates. Significant stressors included workload and work schedule. Despite the high prevalence, only one third of affected professionals sought psychological support. **CONCLUSIONS:** Burnout is highly prevalent among Spanish urologists and poses serious risks to both healthcare professionals and patients. Its impact on patient care includes increased likelihood of medical errors, reduced quality of care and patient satisfaction. Targeted interventions and psychological support are urgently needed to address this issue.

### Keywords:

Burnout; urologists; risk factors; psychological support; Spain.

## INTRODUCTION

Unfortunately, burnout syndrome is more common than we might expect among healthcare professionals. This syndrome is not classified by the World Health Organisation (WHO) as a medical condition, but as an occupational phenomenon<sup>1</sup>. It is included in the 11th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-11) and defined as a syndrome conceptualized as resulting from chronic workplace stress that has not been successfully managed. It is characterized by three dimensions: (1) feelings of energy depletion or exhaustion; (2) increased mental distance from one's job, or feelings of negativism or cynicism related to one's job; and (3) reduced professional efficacy<sup>1</sup>.

Burnout has been extensively studied across various healthcare specialties, and the evidence points to a growing prevalence that affects both the quality of life of healthcare professionals and patient outcomes.

Previous research underscores the heavy burden of burnout in medical professionals. According to the Lifestyle Report: Race and Ethnicity, Bias, and Burnout Syndrome 2017 published by Medscape, a significant increase in burnout was observed between 2013 and 2017. The overall frequency of burnout syndrome in 2013 was 40%, rising to 51% in 2017. Notably, among the specialists reporting burnout, urologists had the highest severity scores<sup>2</sup>.

Other medical specialties, including intensive care units (ICUs) and anaesthesiology, have shown similar findings<sup>3</sup>. The stressful nature of ICU work, with frequent exposure to severe illness and high-stakes decision-making, has been associated with significant burnout levels.

That is why it is crucial to detect it early and address the issue. If burnout is not detected and addressed, patient safety will be affected, as medical errors will start to occur as a result of this syndrome (West et al., 2018)<sup>4</sup>.

Furthermore, the healthcare professional's fatigue can lead to requesting unnecessary tests, generating extra and unnecessary expenses for the healthcare system's resources, which are limited.

How many of us suffer from this syndrome and don't know it? Does the healthcare system have the resources to help professionals who are suffering from it? Is the healthcare system truly aware that its professionals are

becoming increasingly overworked, more exhausted, facing greater demands from patients, and that this will likely lead to burnout syndrome and all its consequences?

With these questions in mind, a national survey has been conducted among urologists in Spain, aiming to determine the prevalence of burnout syndrome among them and the possible risk factors that might contribute to this syndrome. The determination of burnout syndrome was carried out through direct questioning and a validated questionnaire, the “Maslach Burnout Inventory” (MBI), described by Maslach & Jackson in 1981<sup>5</sup>.

By better understanding the extent of burnout and its contributing factors, we hope to provide insights that can inform strategies to mitigate burnout and improve the well-being of healthcare professionals in Spain.

## **MATERIALS AND METHOD**

### ***PARTICIPANTS***

In 2024 a cross-sectional survey was conducted among urologists in Spain to determine the prevalence of burnout syndrome and identify associated risk factors.

### ***INSTRUMENTS***

The survey consisted of two parts: (1) a validated questionnaire, the MBI, which measures the three dimensions of burnout; and (2) additional questions designed to collect demographic information and identify potential risk factors, such as workload, working hours, job satisfaction, and support systems.

The MBI, is a widely used tool for assessing burnout. The questionnaire includes 22 items divided into three subscales: emotional exhaustion (EE) with 9 questions, depersonalization (DP) with 5 questions, and self-perceived lack of personal accomplishment (PA) with 8 questions. Responses were rated on a 7-point Likert scale (from 0 = never to 6 = every day), according to the reference ranges provided by the MBI. Table 1 shows the cut-off for each item.

## **PROCEDURE**

The survey was distributed electronically to urologists through the Spanish Association of Urology. Participation was voluntary and anonymous, ensuring confidentiality to encourage honest responses. Inclusion criteria required participants to be practicing urologists in Spain.

## **DATA ANALYSIS**

For analysis purposes, burnout was identified according to the updated Maslach-recommended criteria of either "high EE and high DP" or "high EE and low PA." Continuous variables are expressed as means and standard deviations, or as medians and quartiles if the normality assumption is not met. Categorical variables are expressed as counts and percentages. The chi-square test was used to compare categorical variables, and Student's t-test or the Wilcoxon test was used to compare continuous variables between groups. Values of  $p < .05$  were considered statistically significant. A multiple logistic regression analysis was conducted to estimate the probability of burnout. Model accuracy was evaluated using leave-one-out cross-validation (LOOCV).

To build the model, variables with a p-value lower than .10 in the univariate model were selected. The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated. Various regression models were built, and the simplest and most explanatory model, based on the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, was selected. Nagelkerke's  $R^2$  was used to estimate the proportion of variation explained.

The model's final performance was evaluated by means of the receiver operating characteristic (ROC) curve and calculation of the area under the ROC curve. The statistical analysis was conducted using the free R software, version 4.3.3 (Free Software Foundation, Inc., Boston, MA).

## **RESULTS**

The survey included a total of 257 urologists practicing in Spain. In table 2, descriptive characteristics of the sample are represented.

Figure 1 presents the distribution of patients across three dimensions of burnout categorized into three levels: low, medium, and high.

The prevalence of burnout was analysed based on the responses from the MBI. The sample was divided into comparative groups to identify the characteristics of each group based on the presence or absence of burnout.

Participants were divided into two groups: those with burnout (54.9%; n =141) and those without burnout (45.1%; n = 116).

Sociodemographic characteristics in the different subgroups is represented in table 3.

- Gender: There was a higher prevalence of burnout in female group but without statistically significant difference (p-value = 0.06).
- Experience: The median years of experience for participants without burnout was 14.5 years, whereas those with burnout had a median of 10 years. This difference was statistically significant (p-value < 0.001, Wilcoxon rank sum test).

There were no statistically significant differences (p – value 0.49) regarding the geographical distribution.

#### ***Occupational characteristics***

The distribution of job positions also differed significantly between participants with and without burnout (p-value < 0.001):

- Among those experiencing burnout, a larger proportion were residentes (24.8%) compared to 18.1% of those without burnout.
- Specialists comprised the majority in both groups, but a slightly higher proportion was observed among those with burnout (68.1%) compared to those without (58.6%).
- Heads of section and of urology service were less represented among participants with burnout (5.7% and 1.4%, respectively) compared to those without burnout (10.3% and 12.9%, respectively).

#### ***Cardiovascular risks***

According to exercise and diet habits, smoking habits, hypertension, dyslipidaemia, body mass index (BMI) and diabetes, the distribution between both groups (burnout vs no burnout) did not reach statistical significance, and neither in terms of percentage.

### ***Stress factors and burnout***

Figure 2 illustrates the percentage of participants who identified various stress-related factors as contributors to their professional exhaustion.

Workload ( $p=0.023$ ) and work schedule ( $p=0.018$ ) are significantly associated with burnout, with participants experiencing burnout more frequently identifying these as stress factors (87.9% vs. 77.6% and 39.7% vs. 25%, respectively).

Additionally, factors such as salary (43.3% vs. 32.8%) and bureaucracy (73.8% vs. 63.8%) displayed notable percentage differences between participants with and without burnout, despite not reaching statistical significance.

### ***Direct questions***

The analysis of direct questions related to burnout among urologists is summarized in the following insights:

1. Burnout symptoms in the last year: despite the validated questionnaire indicating a burnout prevalence 54.9%, when asked directly, a high percentage of respondents (73.2% globally) reported experiencing at least one symptom of burnout in the last year, ascending to 91.5% of those in the burnout group.
2. Seeking professional help: despite the high prevalence of burnout, the overall proportion of physicians seeking psychological help was very low (22%).
3. Need for more emotional support: when asked if there should be more emotional support available in their daily lives, 97.9% of the burnout group and 81.9% of the non-burnout group responded affirmatively. This finding is particularly significant, as it highlights an awareness among physicians of their need for greater psychological support or maintenance therapy to ensure their mental well-being. Moreover, this point contrasts sharply with the findings in point 2, where despite this widespread recognition of the need for support, the actual proportion of physicians who actively seek professional help remains low.
4. Willingness to accept professional counseling: a very high proportion (89%) would accept professional counselling if it was offered.

5. Impact of burnout on patient care: Most respondents (97%) believed that burnout negatively affects the quality of patient care.
6. Burnout and medical errors (iatrogenesis): The majority of respondents (96%) also believed that burnout contributes to an increased likelihood of medical errors.

### ***Residents section***

A total of 56 residents participated in the survey. As part of the overall survey, residents were asked several directed questions to explore specific aspects of their work conditions and its impact on burnout.

With the majority (92.7%) acknowledging frustration and burnout as consequences, the results from these directed questions reveal a strong connection between the lack of post-call recovery time and the perceived decline in patient care quality, focus during surgeries, and overall well-being of residents.

### ***Logistic regression model***

The Hosmer-Lemeshow test indicates that the fit is good, and Nagelkerke's R shows that the model accounts for 20.3% of the variability.

This model would present a sensitivity of 70.2% and a specificity of 69.8%. Figure 3 shows a ROC (Receiver Operating Characteristic) curve to evaluate the performance of a classification model. The AUC (Area Under the Curve) is 0.727, with a 95% confidence interval of 0.664 to 0.791, indicating a fair model performance. Specific points of sensitivity and specificity are also marked, such as the point labeled 0.574 with coordinates (0.698, 0.702).

This chart confirms that the model has a reasonable ability to distinguish between positive and negative outcomes.

## **DISCUSSION**

This is the first national survey aimed at determining the prevalence of burnout syndrome among urologists in Spain, as well as its potential risk factors. According to our results, burnout syndrome prevalence in Spain is relatively high (54.9%).

In the field of urology, O'Kelly F et al.<sup>6</sup> conducted a survey in 2015 among members of the Irish Society of Urology (ISU) and the British Association of Urological Surgeons (BAUS). The survey reached 575 respondents. They

reported an average EE of 23.5% (considered moderate), an average DP of 82% (considered moderate), and a low PA rate of 17.1%. In our study we report an average EE of 65%, much higher; an average DP of 62.3% and low PA rate of 36.4%.

Our findings show a notably higher prevalence of burnout among less experienced urologists, particularly residents. This underscores the need for targeted support and interventions for these groups to mitigate burnout and promote well-being. This observation is consistent with prior literature that emphasizes the vulnerability of medical trainees<sup>7,8</sup>.

Building on the work of Ballester Arnal et al.<sup>3</sup>, conducted in the intensive care setting with a Spanish cohort (Castellón), it was similarly observed in our study that workload stands out as a significant stress factor directly contributing to burnout syndrome. Notably, this factor emerged as the most prominent, further underscoring its critical role in professional exhaustion.

Despite recognizing that burnout negatively impacts patient care, the proportion of urologists seeking professional help remains low. A very high proportion (88.7%) of our participants would accept professional counselling from a psychologist. This is consistent with the study conducted by O'Kelly F et al<sup>6</sup>. in which 80% (460 respondents) agreed that burnout syndrome should be assessed among urology professionals, and 60% (345 respondents) expressed a desire to receive counseling if it were offered. There is a notable willingness among urologists to accept counseling if offered, indicating a gap between awareness and action that needs to be bridged.

Recently (2024), Pujol-de-Castro et al. have published a systematic review and meta-analysis which aim was to analyse the prevalence of professional burnout syndrome among physicians working in Spain. They demonstrate that the prevalence of burnout in Spain affects one in four physicians, ranging from 24% to 51% depending on whether all three dimensions of the MBI are included or only one of them is considered<sup>9</sup>.

As we delve deeper into the literature, it becomes evident that it is a health issue reaching the level of a global epidemic, as stated in an editorial of the *British Medical Journal*<sup>10</sup> following the publication of a meta-analysis that included 170 observational studies and over 250,000 physicians. This study not only highlighted reduced commitment and professionalism but also

revealed an increase in events that compromise patient safety and satisfaction among physicians affected by burnout<sup>11</sup>.

#### *Limitations of the study*

Our study, while providing comprehensive insights, has several limitations.

One notable limitation is the interpretation of the results of the Maslach Burnout Inventory (MBI). The literature varies on when to consider the presence of burnout, making the definition controversial. In our analysis, we defined burnout using an intermediate threshold: high EE combined with either high DP or low PA. However, other studies define burnout when any one of these three dimensions is altered, while some argue that all three dimensions must be present to diagnose burnout. In this study, analyses were conducted using all three scenarios, and in each, the prevalence of burnout remained high, reaching up to 80% when burnout was defined as having at least one altered dimension.

Additionally, there is potential selection bias, as those more affected by burnout might have been more inclined to participate. Future research should include longitudinal studies to assess the long-term impacts of burnout and evaluate the effectiveness of targeted interventions.

#### **CONCLUSIONS**

It is evident that burnout is an integral part of daily life in our healthcare environment. The prevalence is very high; however, the solutions remain scarce. It is crucial to allocate resources to improve working conditions in healthcare to prevent the decline of our healthcare system due to the deterioration of its workers' health. We must not forget that the ultimate goal is always to enhance the quality of patient care. To achieve this, healthcare personnel must enjoy good physical and mental health. In this context, the role of the psychologist becomes crucial, emphasizing their importance in maintaining adequate mental health. Just as one goes to the gym to train and maintain physical health, it is equally essential to establish a routine for mental health maintenance. Waiting until mental health deteriorates to start psychotherapy can often be too late. Breaking the taboo around visiting a psychologist and normalizing it as a basic activity in our daily lives is vital. The healthcare system should actively promote the mental health of its

workers by providing greater support, allocating more resources, and involving dedicated teams of psychologists focused on healthcare personnel.

## BIBLIOGRAPHY

1. World Health Organisation. (2019). Burn-out an "occupational phenomenon": International Classification of Diseases. *World Health Organisation*. <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>
2. Peckham, C. (2017, January). Medscape Lifestyle Report 2017: Race and ethnicity, bias and burnout. *Medscape*. <http://www.medscape.com/features/slideshow/lifestyle/2017/overview>
3. Ballester Arnal, R., Gómez Martínez, S., Gil Juliá, B., Ferrándiz-Sellés, M. D., & Collado-Boira, E. J. (2016). Burnout y factores estresantes en profesionales sanitarios de las unidades de cuidados intensivos. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 21(2), 129-136. <https://doi.org/10.5944/rppc.vol.21.num.2.2016.16146>
4. West, C. P., Dyrbye, L. N., & Shanafelt, T. D. (2018). Physician burnout: Contributors, consequences, and solutions. *Journal of Internal Medicine*, 283(6), 516-529.
5. Maslach, C., & Jackson, S. E. (1981). The measurement of experienced burnout. *Journal of Occupational Behavior*, 2(2), 99-113.
6. O'Kelly, F., Manecksha, R. P., Quinlan, D. M., Reid, A., Joyce, A., O'Flynn, K., et al. (2016). Rates of self-reported 'burn-out syndrome' and causative factors amongst urologists in Ireland and the UK: A comparative cross-sectional study. *BJU International*, 117, 363-372.
7. Dyrbye, L. N., West, C. P., Satele, D., Boone, S., Tan, L., Sloan, J., et al. (2014). Burnout syndrome among U.S. medical students, residents, and early career physicians relative to the general U.S. population. *Academic Medicine*, 89(4), 443-451.
8. Shanafelt, T. D., Bradley, K. A., Wipf, J. E., & Back, A. L. (2002). Burnout syndrome and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Annals of Internal Medicine*, 136(5), 358-367.
9. Pujol-de-Castro, A., Valerio-Rao, G., Vaquero-Cepeda, P., & Catalá-López, F. (2024). Prevalencia del síndrome de burnout en médicos que trabajan en España: Revisión sistemática y metaanálisis [Prevalence of burnout syndrome in physicians working in Spain: Systematic review and meta-analysis]. *Gaceta Sanitaria*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2024.102384>
10. Weigl, M. (2022). Physician burnout undermines safe healthcare. *BMJ*, 378, o2157.
11. Hodkinson, A., Zhou, A., Johnson, J., et al. (2022). Associations of physician burnout with career engagement and quality of patient care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 378, e070442.

## TABLES

**Table 1. Items and cut-off of the Maslach Burnout Inventory**

<u>Dimension</u>	<u>Low</u>	<u>Moderate</u>	<u>High</u>
<u>Emotional exhaustion</u>	0 - 18	19 - 26	27 - 54
<u>Depersonalization</u>	0 - 5	6 - 9	10 - 30
<u>Personal Accomplishment</u>	0 - 33	34 - 39	40 - 48

**Table 2. Sociodemographic characteristics**

<u>Category</u>	<u>Description</u>	<u>Count (n)</u>	<u>Percentage (%)</u>
<u>Total participants</u>	Urologists practicing in Spain	257	100
<u>Gender distribution</u>	Male	143	55
	Female	114	44.4
<u>Current position</u>	Specialist	165	64
	Resident	56	22
	Head of section	20	8
	Head of service	17	6
<u>Marital Status</u>	Married	127	49
	In a relationship	77	30
	Single	42	16
	Divorced	9	3
	Other	1	-
<u>Number of children</u>	None	128	50
	1-2 children	101	39
	3-4 children	26	10
	5 or more children	1	-

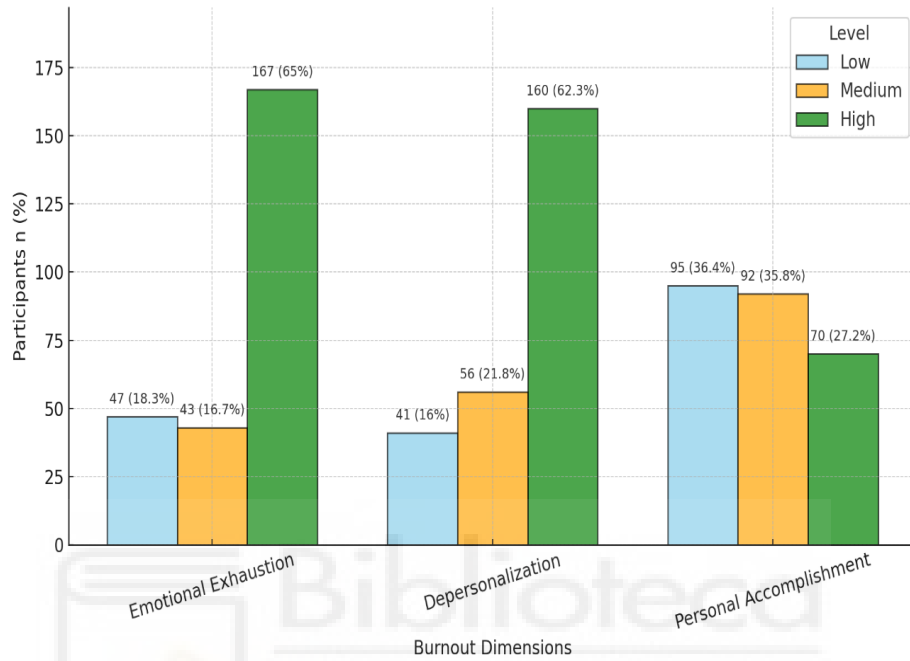
Table 3. Burnout prevalence in different subgroups

<u>Category</u>	<u>Subcategory</u>	<u>No</u> <u>burnout</u> <u>(N= 116)</u>	<u>Burnout</u> <u>(N=141)</u>	<u>p-value</u>
<u>Gender</u>	Male	72 (62%)	71 (50.3%)	0.06
	Female	44 (38%)	70 (49.7%)	
<u>Experiencie</u> <u>(years)</u>	Median (IQR)	14.5 (IQR: 8, 28)	10 (IQR: 5, 17)	< 0.001 (Wilcoxon rank sum)
<u>Occupational</u> <u>characteristics</u>	Resident	21 (18.1%)	35 (24.8%)	< 0.001
	Specialist	68 (58.6%)	96 (68.1%)	
	Head of section	12 (10.3%)	8 (5.7%)	
	Head of urology service	15 (12.9%)	2 (1.4%)	



**FIGURES**

**Figure 1. Burnout dimensions prevalence**



**Figure 2. Relationship between stress factors and burnout**

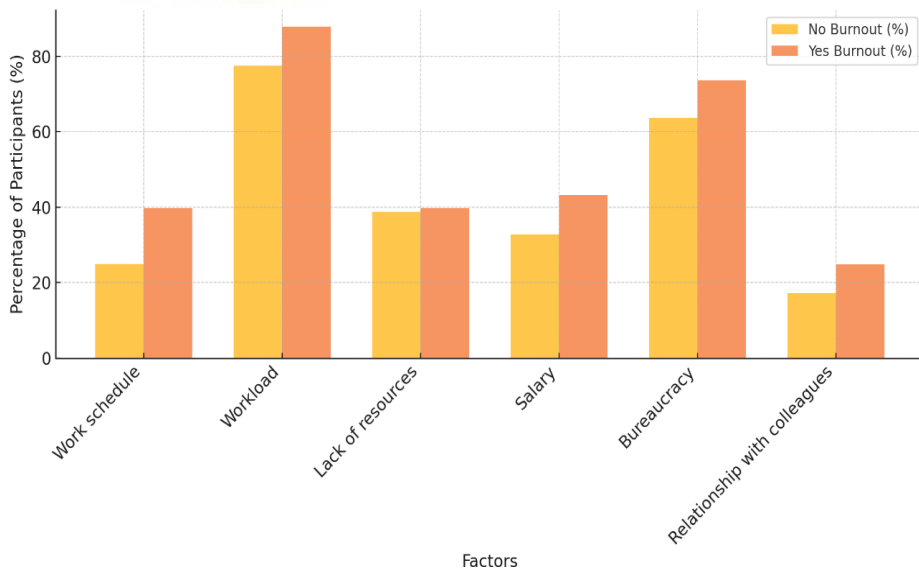
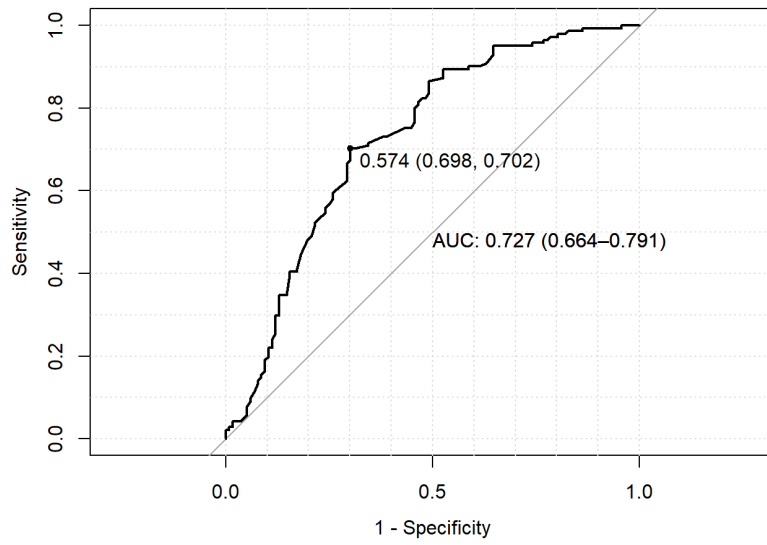


Figure 3. Area under the curve





## AGRADECIMIENTOS

La culminación de esta tesis doctoral ha sido posible gracias al apoyo y la colaboración de numerosas personas, a quienes deseo expresar mi más sincero reconocimiento.

A mis directores de tesis, los Dres. Mira Solves y Ortiz Gorraiz, por su constante respaldo, sus valiosas sugerencias y el tiempo que han dedicado generosamente a este trabajo. A mi tutor, el Dr. Pacheco, por su impulso permanente, su ejemplo y por constituir un referente de integridad científica para quienes hemos tenido el privilegio de trabajar a su lado.

Al estadístico José Vicente, cuyo esfuerzo y compañía en tantas tardes de análisis resultaron imprescindibles para llevar a buen término este proyecto.

A mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital de San Juan, gracias por el ánimo constante y la ayuda sin reservas.

A las enfermeras Laura y Mar, así como a las auxiliares de enfermería de las consultas externas de urología, por su valiosa colaboración. A Consuelo y Loreto, por la paciencia infinita que siempre mostraron.

Finalmente, a los pacientes, que constituyen el eje central y la razón de ser de toda investigación médica.

*Gracias por todo.*

