



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO
AMBULATORIO DE LA DIVERTICULITIS AGUDA LEVE
SIN ANTIBIÓTICO: *DINAMO TRIAL***

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO, PROSPECTIVO,
ALEATORIZADO, DE NO-INFERIORIDAD**

Tesis Doctoral presentada por **Neus Ruiz-Edo**
para optar al grado de **Doctora en Medicina y Cirugía**

HOSPITAL DE SABADELL – HOSPITAL DE MATARÓ
Servei de Cirurgia General i Digestiva

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia
Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques
Setembre 2020

Directores:
Xavier Serra-Aracil, Laura Mora-López, Oscar Estrada-Ferrer

Tutor:
Salvador Navarro-Soto

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES Y TUTOR DE LA TESIS

SALVADOR NAVARRO-SOTO, jefe del servicio de cirugía general y del aparato digestivo del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell y profesor agregado al Departamento de Cirugía de la UAB, en calidad de tutor;

XAVIER SERRA-ARACIL, jefe de la unidad de cirugía colorectal y coloproctología del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell, profesor agregado al Departamento de Cirugía de la UAB y Coordinador del Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques de la UAB; **LAURA MORA-LOPEZ**, cirujana adjunta a la unidad de cirugía colorectal y coloproctología del Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell y profesora asociada al Departamento de Cirugía de la UAB; y **OSCAR ESTRADA-FERRER**, cirujano adjunto a la unidad de cirugía colorectal y coloproctología del Hospital de Mataró y profesor asociado al Departamento de Cirugía de la UB, en calidad de co-directores;

CERTIFICAN que la memoria titulada “Eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de la diverticulitis aguda leve sin antibiótico: *DINAMO Trial*. Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, de no-inferioridad” presentada por NEUS RUIZ-EDO para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía, ha sido realizada bajo su dirección conjunta y, considerándola finalizada, autorizan su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que quede constancia a efectos oportunos, firman la presente.

Hospital de Sabadell, septiembre de 2020.

Dr Salvador Navarro-Soto

Tutor de la Tesis

Dr Xavier Serra-Aracil

Director de la Tesis

Dra Laura Mora-López

Director de la Tesis

Dr Oscar Estrada-Ferrer

Director de la Tesis

AGRAÏMENTS

Un agraïment especial a l'Oscar Estrada, per ensenyar-me que *si es vol, es pot* i que en els escenaris petits sonen els millors concerts.

A la Laura Mora i el Xavi Serra, per creure en el meu projecte.

Al Salvador Navarro, pel teu suport i per fer les coses fàcils.

Al Pere Rebas, per la teva accessibilitat i ajuda incondicional. Gràcies per compartir el teu coneixement estratosfèric.

Al Xavier Suñol, per comptar amb mi i pel teu suport durant tots aquests anys.

Al Lluís Hidalgo, per creure en mi i per donar-me sempre bons consells.

A totes les cirurgianes i cirurgians que, repartits per 15 hospitals de Catalunya, m'heu ajudat en primera línia de batalla i sense condicions durant més de 3 anys. Sense vosaltres, no estaria escrivint aquestes línies. Gràcies per fer-ho fàcil, ha estat un plaer treballar amb vosaltres.

A la resta d'integrants d'aquests 15 serveis de cirurgia, sobretot a les unitats de col·rectal, als residents i als metges d'urgències, amb especial menció dels hospitals de Sabadell i Mataró amb els que he pogut treballar i compartir: gràcies per pensar en mi cada cop que una diverticulitis entrava per la porta.

A l'Albert Bianchi, per insistir, des del meu primer dia de vida quirúrgica, en que el cervell serveix per alguna cosa.

Al Josep M^a Gubern, per creure en mi i per ensenyar-me a pensar en la cirurgia des d'una vessant més crítica.

Als meus *resis grans* i resta de companys del servei de cirurgia general de Mataró, per ajudar-me a que aquest projecte tirés endavant amb totes i cadascuna de les vostres petites grans accions.

A la Dra Torres, per estar sempre al meu costat i per tenir sempre un bon consell acompanyat d'un bon pla a la butxaca.

A l'Andreu, per ensenyar-me que a la vida has de fer coses que et facin feliç.

A la Pilar, el meu major exemple de superació personal.

Al Paolo, per tot el teu suport i per fer-me la vida més fàcil i més divertida.

El meu agraïment més sincer i especial va pels meus pares i germans. Gràcies per permetre'm estudiar aquesta professió que m'ha format com a persona i com a metgessa, per creure en mi, per estar sempre al meu costat i per estimar-me incondicionalment.

A tots vosaltres, moltes gràcies.

*Well, I got this guitar and I learned how to make it talk
And my car's out back if you're ready to take that long walk
From your front porch to my front seat
The door's open but the ride ain't free*

The Boss

RESUMEN

Introducción: La diverticulitis aguda (DA) es una enfermedad muy prevalente en todo el mundo. Estudios recientes han postulado que su etiología es inflamatoria y no infecciosa, y dos estudios controlados han mostrado ausencia de beneficio de los antibióticos en el tratamiento de la DA no complicada en pacientes hospitalizados. El tratamiento ambulatorio de la DA no complicada ya se ha demostrado seguro y eficaz. El DINAMO-trial (Diverticulitis Non-Antibiotic Mild Outpatient) evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de la DA no complicada sin antibióticos.

Objetivos: El objetivo primario era determinar si había diferencias entre grupos de estudio en el ratio de hospitalización, con un margen de no-inferioridad del 7%. Como objetivos secundarios se evaluaron las diferencias en relación a las reconsultas a urgencias, el control del dolor, la recuperación de episodio y la aparición de efectos adversos o complicaciones.

Método: Estudio clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, de no-inferioridad. Pacientes con DA no complicada (grado 0 de la clasificación de *Neff* modificada) eran asignados de manera aleatoria al grupo control (GC), tratamiento estándar con antibiótico, o al grupo experimental (GE), tratamiento con antiinflamatorios, ambos en régimen ambulatorio. Ambos grupos recibieron tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y mantuvieron una dieta sin residuos. Se efectuaron controles clínicos a los 2, 7, 30 y 90 días del episodio. Se mantuvo registro de la evolución clínica, del control del dolor y de las reconsultas al servicio de urgencias.

Resultados: De noviembre 2016 a enero 2020, de 849 pacientes diagnosticados de DA no complicada, 480 cumplieron los criterios de inclusión y fueron asignados de manera aleatoria al GE (n= 242) o al GC (n=238). Fueron ingresados 22/480 (4,6%) pacientes: 14/238 (5,8%) en el GC y 8/242 (3,3%) en el GE (95% IC: 6,32 a -1,17), cumpliendo así criterios de no-inferioridad. Hubo 33 reconsultas a urgencias: 16/238 (6,7%) en GC y 17/242 (7%) en GE (95% IC: 4,22 a -4,83). No hubo diferencias entre grupos en relación al control del dolor. Cuatro-cientos treinta pacientes presentaron buena evolución clínica a los 90 días de seguimiento, 212/216 (98,1%) en GC y 218/223 (97,7%) en GE (95% IC: 3,04 a -2,3). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguno de los análisis. No se registraron complicaciones, efectos adversos ni muertes en ninguno de los grupos durante el período de estudio.

Conclusión: El tratamiento ambulatorio sin antibiótico de la DA no complicada es seguro y efectivo, y es no-inferior al tratamiento estándar actual.

SUMMARY

Introduction: Acute diverticulitis (AD) is a highly prevalent disease worldwide. Recent studies have suggested an inflammatory aetiology rather than infectious, and two randomised controlled trials have shown no benefit of the antibiotics in the treatment of uncomplicated AD in hospitalised patients. Outpatient treatment of uncomplicated AD has already been shown to be safe and effective. The DINAMO-trial (Diverticulitis Non-Antibiotic Mild Outpatient) assessed the efficacy and safety of outpatient treatment in mild AD without using antibiotics.

Objectives: The primary endpoint was to determine if there were differences in hospitalisation between treatment arms, with a non-inferiority margin of 7%. As secondary objectives, differences between groups in relation to emergency department revisits, pain control, recovery from the episode and adverse effects or complications were recorded.

Method: Prospective, multicentre, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Patients with mild AD (grade 0 of the modified *Neff* classification) were randomly assigned to the control arm (CA) with standard antibiotic treatment or the experimental arm (EA) with anti-inflammatory agents in an outpatient basis. All patients received treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs and a low-residues diet. Clinical controls were performed at 2, 7, 30, and 90 days after the episode. Record of clinical evolution, pain control and revisits to emergency department was kept.

Results: From November 2016 to January 2020, of 849 patients diagnosed with mild AD, 480 who met the inclusion criteria were randomly assigned to EA (n=242) or CA (n=238). Were admitted to hospital 22/480 (4.6%) patients: 14/238 (5.8%) in the CA and 8/242 (3.3%) in the EA group (95% CI: 6.32 to -1.17), thus meeting the non-inferiority criteria. There were 33 revisits to the emergency department: 16/238 (6.7%) in CA and 17/242 (7%) in EA (95% CI: 4.22 to -4.83). No differences in pain control were detected between groups. Four hundred and thirty patients presented good clinical evolution at 90 days follow-up, 212/216 (98.1%) in CA and 218/223 (97.7%) in EA (95% CI: 3.04 to -2.3). No statistically significant differences were found between groups in any of the analyses. There were no complications, adverse effects or deaths in any of the groups during the study period.

Conclusions: Non-antibiotic outpatient treatment of mild AD is safe and effective and is not inferior to current standard treatment.

ÍNDICE

Presentación	1
Abreviaturas	2
1-INTRODUCCIÓN	3
1.1- Definición y epidemiología	3
1.2- Fisiopatología	5
1.3- Etiopatogénesis de la enfermedad diverticular	7
1.3.1- Genética	8
1.3.2- Dieta	10
1.3.3- Obesidad y estilo de vida	11
1.3.4- Nuevas líneas de investigación	12
1.3.4.1- Inflamación	12
1.3.4.2- Microbiota	11
1.3.4.3- Motilidad	13
1.3.4.4- Hipersensibilidad visceral	13
1.4- Clínica	14
1.4.1- Asintomática (diverticulosis)	15
1.4.2- Sintomática (diverticulitis)	15
1.4.2.1- Diverticulitis no complicada	15
1.4.2.1- Diverticulitis complicada	16
1.5- Diagnóstico	17
1.5.1- Pruebas de laboratorio	17
1.5.2- Pruebas de imagen	19
1.6- Clasificación	20
1.7- Tratamiento de la diverticulitis aguda leve o no complicada	24
1.7.1- Tratamiento sin antibiótico	25
1.7.2- Tratamiento ambulatorio	27
1.8- Tratamiento de la diverticulitis aguda grave o complicada	28
1.8.1- Tratamiento conservador	29
1.8.2- Tratamiento quirúrgico	29
1.8.2.1- Colostomía vs anastomosis primaria	30
1.8.2.2- Laparoscopia y lavado peritoneal	31
1.8.2.3- Cirugía profiláctica después de un episodio	

de diverticulitis complicada	32
1.9- Tratamiento en casos especiales	34
1.9.1- Pacientes inmunodeprimidos	34
1.9.2- Pacientes jóvenes	35
1.9.3- Diverticulitis crónica recurrente	36
2- JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	38
3- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	39
4- MÉTODO	40
4.1- Diseño del estudio	40
4.2- Participantes	41
4.3- Aleatorización y enmascaramiento	43
4.4- Procedimiento	44
4.4.1- Seguimiento	45
4.4.2- Actitud en caso de reconsulta a urgencias	46
4.5- Tamaño muestral	47
4.6- Análisis estadístico	48
5- RESULTADOS	49
5.1- Participación	49
5.2- Resultados	51
5.2.1- Ingresos hospitalarios	53
5.2.2- Reconsultas a urgencias	54
5.2.3- Evolución de los pacientes ingresados	58
5.2.4- Evolución de los pacientes con múltiples reconsultas	59
5.2.5- Seguimiento, control del dolor y recuperación	60
5.2.6- Complicaciones	62
6- DISCUSIÓN	64
7- CONCLUSIÓN	72

Referencias	73
ANEXO	85
Anexo 1. Hoja de "consentimiento informado"	86
Anexo 2. Documento de información sobre el estudio	87
Anexo 3. Hoja de tratamiento, dieta, controles y síntomas de alarma	90
Anexo 4. Miembros del <i>DINAMO-Trial Diverticulitis Study Group</i>	94

PRESENTACIÓN

La presente Tesis Doctoral está estructurada siguiendo las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales del Artículo 358 del RD99 / 2011 y las consideraciones aprobadas por la Comisión Académica de Medicina del 28 de septiembre de 2017.

El estudio que conforma esta Tesis Doctoral pertenece a línea de investigación dirigida a la evaluación de la seguridad y eficacia del tratamiento sin antibiótico y sin ingreso de la diverticulitis aguda leve, enfermedad muy prevalente y de importante impacto sanitario, social y económico en nuestro país.

ABREVIATURAS

CI – criterios de inclusión

d- días

DA – diverticulitis aguda

DS – desviación estándar

EV – endovenoso

EVA- escala analógica visual

Fc – frecuencia cardíaca

Fr- frecuencia respiratoria

GC - grupo control

GE - grupo experimental

h- horas

IC – intervalo de confianza

IQR – rango intercuartil

L – leucocitosis

mNeff – clasificación de Neff modificada de la diverticulitis aguda

PCR- proteína C reactiva

RMN – resonancia magnética nuclear

RX - radiografía

SIRS- síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TC – tomografía computerizada abdominal

T⁰ - temperatura axilar

vs - *versus*

1- INTRODUCCIÓN

1.1- Definición y epidemiología

Los divertículos son deformaciones en la pared del colon, producidas principalmente por aumentos de presión intraluminal, que conducen a la formación de digitaciones o saculaciones en su pared alterando la función del tramo afecto. Aparecen con mayor frecuencia en el colon sigmoide y pueden variar desde la presencia de un solo divertículo a varios divertículos.

Habitualmente, los divertículos se producen por herniación de la mucosa y la submucosa sin asociar una herniación de la capa muscular subyacente, dejando al divertículo desprovisto de músculo. Estas estructuras son conocidas como *seudodivertículos*, *divertículos adquiridos o falsos divertículos* y son característicos del colon izquierdo, aunque comúnmente son denominados simplemente como "divertículos"¹. Con menor frecuencia los divertículos pueden contener todas las capas de la pared intestinal, como se observa en los divertículos congénitos, también llamados *divertículos verdaderos*. Éstos son más frecuentes en el colon derecho y en países orientales¹.

El término "enfermedad diverticular" hace referencia a una entidad benigna y adquirida caracterizada por una serie de cambios anatómicos y fisiopatológicos en la pared del colon en relación con la presencia de múltiples divertículos. Puede cursar de manera asintomática (diverticulosis) o como una combinación de signos, síntomas y/o complicaciones de diferente grado de complejidad (diverticulitis).

La diverticulosis se describió por primera vez a mediados del siglo XIX como una curiosidad más que una enfermedad significativa. Sin embargo, desde principios del siglo XX se le ha reconocido una prevalencia creciente, sobre todo en países occidentales, y se le ha otorgado valor de entidad clínica. Este aumento en la incidencia fue debido, en parte, a la aparición de nuevas técnicas de imagen como el enema de bario, pero mantiene una estrecha relación con la industrialización de la población, el aumento de la esperanza de vida, la adquisición de hábitos de vida más sedentarios y una dieta más rica en alimentos procesados²⁻⁴.

Aunque su incidencia exacta no está bien establecida, debido a que es una enfermedad mayormente asintomática, numerosas series de autopsias, radiografías y

endoscopias han demostrado que ha aumentado de forma dramática en los últimos años. Se conoce que en el actualidad afecta a aproximadamente un tercio de la población mayor de 45 años y hasta dos tercios de la población mayor de 85 años⁵⁻¹⁰, con una incidencia en aumento en la población más joven¹¹.

Algunos sugieren que los episodios de DA en la población de edad joven (menos de 50 años) son más frecuentes en hombres, mientras que en la población de edad avanzada (más de 50 años) son más frecuentes en mujeres. No obstante, estos resultados pueden estar sesgados debido a que la sintomatología abdominal baja en las mujeres jóvenes es a menudo etiquetada de etiología ginecológica. Esta dicotomía también se mantiene en la incidencia de complicaciones de la enfermedad diverticular, reportándose una incidencia de perforación más alta en hombres jóvenes y en mujeres de edad avanzada¹².

A pesar de que la mayoría de individuos con divertículos se mantienen asintomáticos, cerca de un 10-25% desarrollarán algún episodio de diverticulitis aguda (DA) a lo largo de su vida^{13,14}. Aproximadamente el 80% de estos episodios de DA serán no complicados y se tratarán de manera conservadora en más del 70% de los casos^{4,6,7,15}.

No sólo tiene un importante impacto social y sanitario, sino que también tiene una importante repercusión en la economía. Un estudio americano del *National Ambulatory Medical Care Survey and the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*, estimó que en el año 2000 hubo más de 2,7 millones de altas hospitalarias con diagnóstico de enfermedad diverticular y que en el año 2012 hubo más de 340.000 visitas a urgencias asociadas al diagnóstico de diverticulitis, las cuales generaron 215.560 ingresos hospitalarios con una duración media de 4 días, significando un coste medio del tratamiento de 6.333 dólares americanos¹⁶. Otro estudio contemporáneo demostró que las visitas a urgencias en relación a diverticulitis aumentaron un 26,8% (de 89,8 a 113,9 visitas por 100.000 habitantes) entre los años 2006 y 2013, representando un coste sanitario agregado de 1,6 billones de dólares americanos en 2013¹⁷.

El año 2017 en Cataluña se registraron 4.672 hospitalizaciones en contexto de diverticulitis u otros problemas relacionados con los divertículos¹⁸ con una duración media del ingreso hospitalario de 6,51 días¹⁹. Teniendo en cuenta que el coste diario de la cama de hospitalización de agudos en Cataluña, de manera global, es de 751 €/día hasta el quinto día de hospitalización no quirúrgica, convirtiéndose en 597 €/día a

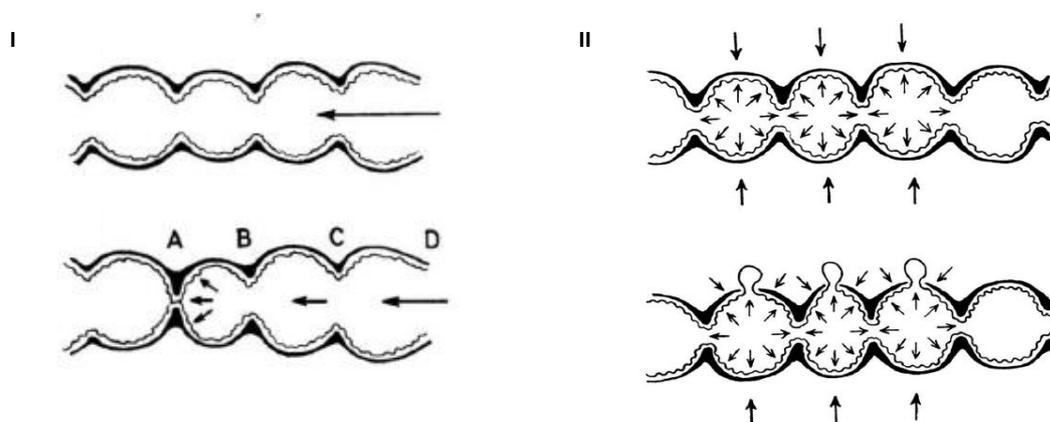
partir del sexto día²⁰, estamos hablando de una patología con un coste anual mínimo de 23.121.728 € sólo en Cataluña. Sin embargo, se estima que estos costes seguirán aumentando a consecuencia del aumento en la esperanza de vida y la pérdida de hábitos de vida saludables. Estamos, pues, ante una enfermedad de elevado coste económico con una incidencia creciente y una edad de aparición decreciente.

1.2- Fisiopatología

La presencia de divertículos se asocia al aumento de la presión intraluminal en el colon. En pacientes con enfermedad diverticular, estas presiones se han establecido de hasta 90 mm Hg durante la contracción máxima, representando un valor casi 9 veces mayor al de pacientes con colon sano²¹.

El aumento de las presiones conduce a la "segmentación" del colon, es decir, su funcionamiento como una serie de compartimentos separados en lugar de un tubo continuo, como pasa en el colon sin divertículos. Consecuentemente, las presiones de estos compartimentos, que son altas, se dirigen hacia la pared del colon en lugar de convertirse en ondas propulsivas, y predisponen a la herniación de la mucosa a través de los defectos musculares existentes en su pared (Fig 1) ²¹.

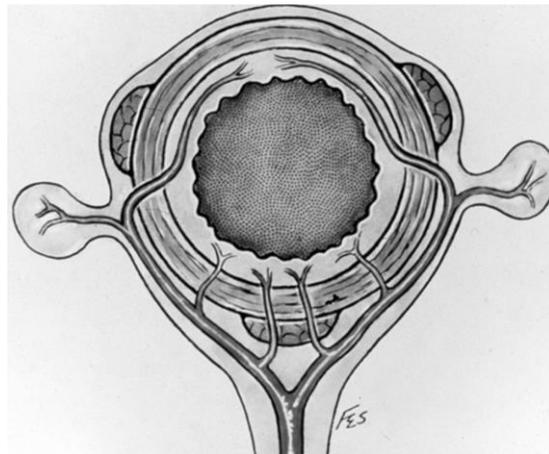
Figura 1. I- Diagrama que ilustra cómo la segmentación puede detener el material fecal que se mueve a través del colon. El contenido que se mueve de D a C se ralentiza por el cierre parcial en B y es finalmente detenido en A. **II-** Diagrama que muestra cómo la segmentación genera una fuerza de pulsión hacia las paredes del colon causando la herniación de la mucosa y la aparición de los divertículos.



Fuente: Painter ²¹

Estos defectos musculares se encuentran en los puntos en que los vasos sanguíneos penetran la pared del colon para llegar a la submucosa y la mucosa (*vasa recta*), localizados mayoritariamente entre las tenias mesentérica y antimesentérica del colon (Fig 2) ²² .

Figura 2. Los *vasa recta* penetran la pared del colon a nivel de las tenias mesentérica y antimesentérica. Esto permite la herniación de la mucosa y la submucosa a este nivel.



Fuente: Hall ²²

La zona del colon más afectada por estas altas presiones es el colon sigmoide. Esto se puede explicar por la Ley de Laplace (presión = tensión / radio), que establece que la tensión en la pared de un cilindro hueco es proporcional a su radio, siendo mayor cuando mayor es su radio y cuando más delgada es la su pared. En otras palabras, la fuerza tensil en la pared del colon es igual a la presión intraluminal multiplicada por el diámetro del segmento en cuestión.

Debido a la segmentación, en el sigma se generan presiones tan altas que no se encuentran compensadas por el hecho de tener un radio menor, lo que resulta en una tensión parietal más alta que en el resto del colon y en la génesis de divertículos. En el marco de esta teoría, se postula que la fibra dietética pueda tener un efecto protector ante la aparición de divertículos, debido a que el cúmulo de heces mantiene una luz intestinal de mayor calibre, evitando así las contracciones de segmentación y disminuyendo las altas presiones.

De manera complementaria a estas teorías, hay que considerar la anormalidad de la pared muscular en los segmentos de colon con divertículos. En las zonas afectadas, tanto la capa circular como la longitudinal están típicamente engrosadas, provocando una reducción de la luz intestinal y un acortamiento de la longitud del sigma. Además, la fibrosis pericolónica secundaria a este fenómeno puede provocar una reducción añadida de la luz intestinal. La causa de este engrosamiento muscular es incierta. Durante el proceso fisiológico de peristaltismo del colon izquierdo, se ha observado que el músculo liso a nivel de recto y del sigma se relaja en respuesta al estímulo fecal, causando una contracción del colon proximal y del recto distal. La combinación de una dieta pobre en fibra, la edad avanzada y el estreñimiento pueden alterar esta respuesta de relajación e inducir una obstrucción funcional y la consiguiente hipertrofia muscular²¹.

Aunque el hallazgo más común son los cambios musculares ya descritos, en algunos pacientes no se han conseguido evidenciar. Hay pacientes en los que la presencia de divertículos es difusa a lo largo de todo el colon (pandiverticulosis o diverticulosis difusa), lo que se explicaría por una anormalidad difusa del tejido conectivo, que permitiría el desarrollo de divertículos en ausencia de incrementos en la presión intraluminal. Estos pacientes suelen presentar clínica de hemorragia digestiva. La predisposición al sangrado podría estar asociada a un aporte sanguíneo insuficiente a nivel de la pared del divertículo. Estudios de microscopía electrónica han demostrado que, en los tramos con divertículos, las tenias contienen un 200% más de elastina en comparación con los tramos sin divertículos, lo que resulta en un acortamiento de las mismas y un agrupamiento del músculo circular. Los cambios en la composición del colágeno relacionados con la edad podrían tener un papel causal en la pérdida de resistencia de la pared del colon²³.

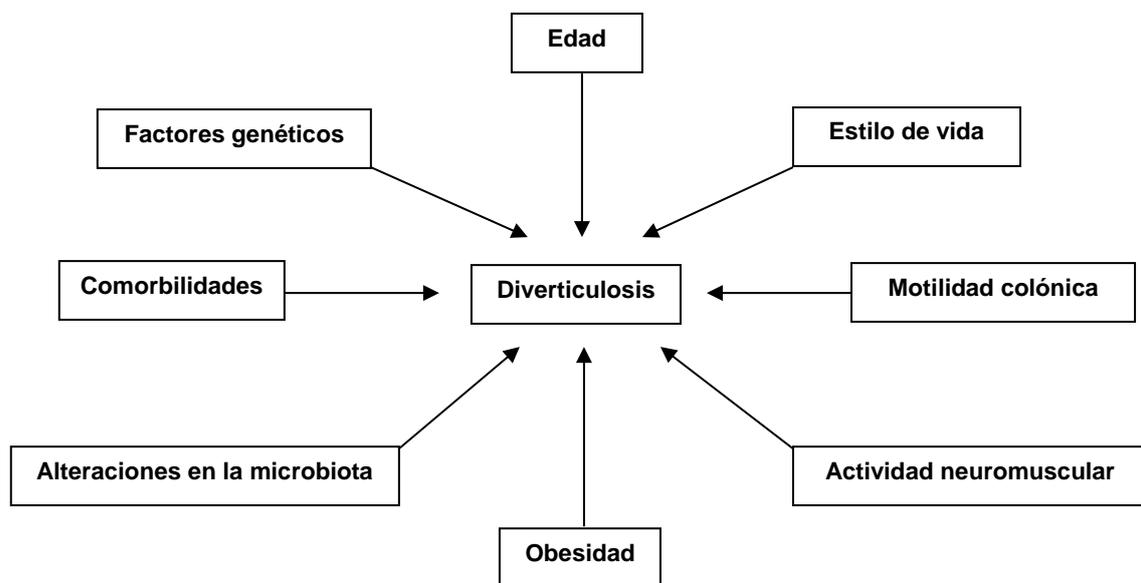
1.3- Etiopatogénesis de la enfermedad diverticular

A pesar del importante impacto sanitario y económico de la enfermedad diverticular, los mecanismos patológicos exactos del desarrollo de divertículos en el colon no son bien conocidos. Clásicamente, su etiopatogénesis se había comparado con la de la apendicitis aguda creyendo que era causada por la obstrucción del cuello del divertículo por heces, con la consiguiente erosión e inflamación de la mucosa, generando puntos de isquemia localizada donde se alteraba la permeabilidad del divertículo y permitían a las bacterias translocar y extender el proceso inflamatorio a

través de la pared del colon, comportando la perforación, micro o macroscópica, del divertículo⁸.

En los últimos años han aparecido nuevas líneas de investigación que han profundizado en el estudio de su fisiopatología y han puesto en cuestión los dogmas clásicos. Reconociendo su naturaleza multifactorial con impacto de factores genéticos, ambientales y dietéticos, han postulado que la diverticulitis es principalmente un proceso inflamatorio que puede derivar en una microperforación en lugar de ser la complicación de una microperforación (Fig 3)²⁴⁻²⁶.

Figura 3. La etiopatogénesis de la enfermedad diverticular es multifactorial



1.3.1- Genética

La hipótesis del papel de la genética en la presencia de divertículos se sustenta por los resultados de estudios con mellizos y gemelos. En el estudio de *Granlund et al*, se reportó que las probabilidades de padecer enfermedad diverticular entre gemelos monocigóticos y dicigóticos eran 7,15 y 3,15 veces superiores que en la población general, respectivamente²⁷. Además, se han implicado genes específicos como el TNFSF15SNP-rs-7848647 en la diverticulitis y en sus complicaciones²⁸.

Por otra parte, también son relevantes los estudios con poblaciones migratorias, que no han logrado observar cambios en la incidencia de la enfermedad diverticular en individuos provenientes de regiones de baja prevalencia viviendo en regiones de alta prevalencia, aunque estos incorporen cambios en su dieta²⁹.

Además, el hecho que la diverticulosis se localiza mayoritariamente en el colon izquierdo en países occidentales y en el colon derecho en países orientales, muestra una clara implicación de la genética en su etiopatogénesis.

1.3.2- Dieta

La enfermedad diverticular es infrecuente en África y Asia rurales, y tiene la máxima prevalencia en Estados Unidos, Europa y Australia. La baja incidencia de diverticulosis en países subdesarrollados ha hecho pensar que la enfermedad guarda relación con la dieta occidental, muy refinada y pobre en fibra y residuos³⁰. En los países más desarrollados esto también se ha constatado en estudios de series de autopsias, observando un aumento progresivo en la detección de divertículos coincidiendo con un cambio importante en la dieta: la disminución en la ingesta de fibra dietética en forma de grano^{30,31}.

Burkitt y Painter en 1971 fueron los primeros en postular la relación entre el déficit de fibra y la enfermedad diverticular. Observaron que la disminución en la ingesta de fibra resulta en la disminución del contenido intestinal y por consiguiente del tamaño de la luz intestinal, resultando en una transmisión de las presiones de contracción muscular hacia la pared del colon, favoreciendo la aparición de divertículos³².

La *American Gastroenterology Association* (AGA) recomienda en sus guías una dieta rica en fibra en pacientes con historia de diverticulitis³³. Aparte de favorecer un buen tránsito intestinal y evitar la estasis fecal, la fibra también es una fuente de ácidos grasos de cadena corta, necesarios para que las células de la mucosa intestinal del colon mantengan un correcto trofismo y funcionamiento³⁴. Otros estudios han demostrado que una dieta rica en carnes rojas, azúcares refinados y/o harinas molidas y pobre en fibra de origen vegetal (frutas y verduras) y/o cereales aumenta la incidencia y los síntomas relacionados con la enfermedad diverticular³⁵⁻³⁷. Por otra parte, la carne roja se ha asociado a la producción de aminas heterolíticas, elemento que interviene en la apoptosis de la mucosa del colon³⁸. Sin embargo, estudios

recientes con colonoscopia no han logrado establecer una asociación entre la ingesta de fibra, el estreñimiento y la aparición de divertículos, por lo que la evidencia del papel de la fibra dietética en el desarrollo de divertículos es inconsistente³⁹.

El papel de la vitamina D ha sido recientemente introducido en el campo de la enfermedad diverticular. Los estudios disponibles sugieren que el déficit de vitamina D (25-OH) podría tener un papel en la patogénesis de la diverticulitis y también incrementar el riesgo de DA complicada, pero se necesitan estudios de mayor cohorte para verificar estas hipótesis⁴⁰.

1.3.3- Obesidad y estilo de vida

La obesidad es claramente aceptada como un factor de riesgo de numerosas enfermedades intestinales, incluida la enfermedad diverticular. No obstante, de manera similar a la vitamina D, la fisiopatología de esta condición aún no está claramente definida. Se ha postulado que la microbiota intestinal pueda sufrir cambios con el sobrepeso. En esta línea, algunos estudios han observado una reducción del riesgo de padecer enfermedad diverticular en la población que practica ejercicio de manera habitual y, por el contrario, una mayor incidencia de DA en población obesa⁴¹. Estas asociaciones epidemiológicas pueden estar mediadas por un efecto del ejercicio en la microbiota intestinal, pero estas hipótesis, a fecha de hoy, no han sido verificadas⁴². De manera similar a la obesidad, otras condiciones como la multimorbilidad y la polimedicación se han asociado con una disbiosis de la microbiota intestinal y, a su vez, con la aparición de divertículos²⁶.

La relación entre el tabaco y la enfermedad diverticular está en debate en la literatura. Un meta-análisis reciente aporta evidencia acerca de que el consumo de tabaco se asocia con un aumento en la incidencia de enfermedad diverticular y de sus complicaciones⁴³. Por otra parte, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se ha relacionado con una predisposición a padecer complicaciones como la hemorragia digestiva y la perforación intestinal⁴⁴. Las guías de la AGA recomiendan evitar los AINEs en pacientes que han sufrido un episodio de DA, sin incluir la aspirina terapéutica³³.

1.3.4- Nuevas líneas de investigación

Las líneas de investigación actuales sugieren que una inflamación crónica, alteraciones en la microbiota intestinal, una hipersensibilidad visceral y/o alteraciones en la motilidad del colon tienen un papel en el desarrollo de la enfermedad diverticular. A parte de la fibra, nuevas terapias incluyendo los fármacos 5-ASA, la rifaximina y los probióticos se han dirigido a estos potenciales mecanismos etiopatogénicos.

1.3.4.1- Inflamación

En la enfermedad inflamatoria intestinal, la aparición de síntomas se ha relacionado con la presencia de signos inflamatorios en la mucosa del colon, inducidos por cambios en la flora bacteriana, que puede afectar al sistema nervioso entérico y alterar la función intestinal⁴⁵.

Esta misma explicación puede extrapolarse fácilmente a la enfermedad diverticular. Estudios recientes han sugerido que la diverticulitis es una enfermedad inflamatoria y no tanto una entidad infecciosa, poniendo en duda el beneficio de los antibióticos en su tratamiento y relacionando la inflamación tanto con los síntomas de la enfermedad diverticular como con sus complicaciones y recurrencias⁴⁶. A través del estudio de biopsias de individuos sometidos a cirugía por síntomas persistentes en contexto de diverticulitis, se ha hallado una similitud entre los cambios inflamatorios de la diverticulitis y los de la enfermedad inflamatoria intestinal⁴⁷. A su vez, estudios con colonoscopia en pacientes con sintomatología recurrente etiquetada de “colitis segmentaria asociada a diverticulosis” han demostrado presencia de inflamación crónica de los divertículos⁴⁸, mientras que otros estudios han demostrado sobrecrecimiento bacteriano en el colon de pacientes con enfermedad diverticular⁴⁹. El éxito del tratamiento de estos pacientes con antiinflamatorios intestinales tipo Mesalamina apoya esta teoría⁵⁰.

1.3.4.2- Microbiota

Es conocido que la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la salud intestinal. Se le conocen funciones de protección ante el daño en las células epiteliales, estimulación de la angiogénesis intestinal e influencia en el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico intestinal.

La importancia de la microbiota en otros trastornos intestinales ha llevado a revisar estos conceptos en la enfermedad diverticular y a la aparición de nuevas teorías etiopatogénicas. Se conoce que la composición y función de la microbiota se pueden ver afectadas por factores dietéticos (como la carne roja o la fibra), la obesidad y los tratamientos previos con antibióticos. Así mismo, se ha observado que en función de la dieta existen diferencias geográficas en la composición de la microbiota intestinal y en la prevalencia de enfermedad diverticular ⁵¹.

Ante estas consideraciones, se postula que en los tramos con divertículos la estasis fecal provoca disbiosis, causante de la inflamación crónica de la mucosa del colon y la consiguiente aparición de síntomas ^{47,52}. La mejora sintomática experimentada por estos pacientes cuando son tratados con rifaximina (antibiótico de absorción intestinal) y/o con suplementos de fibra dietética respaldan de manera indirecta estas teorías.

Gracias a técnicas de biología molecular, se ha evidenciado que la comunidad bacteriana intestinal consiste en su mayor parte (> 95%) de dos familias de bacterias: los *bacteroides* y los *firmicutas*⁵³. Se ha observado que la composición de la microbiota fecal en pacientes con DA difiere de la de los pacientes con diverticulosis asintomática en cuanto a los componentes minoritarios del microbioma, no en los clústers de bacterias más abundantes (*Bacteroides*, *Ruminococcus* y *Prevotella spp.*), sugiriendo que sea la alteración de estos componentes minoritarios la responsable de los episodios de DA^{52,54}.

No obstante, a fecha de hoy no se ha identificado un microbioma ni un microorganismo específico causante de los episodios de DA. La caracterización de la composición de la microbiota del colon es el primer paso para dilucidar su posible papel en la etiopatogenia, evolución y/o aparición de complicaciones en la enfermedad diverticular.

1.3.4.3- Motilidad

Estudios recientes han demostrado que en los tramos con divertículos hay una actividad motora y propulsora anormal debido a un aumento de la inervación colinérgica y una disminución de su actividad inhibitoria. En consecuencia, se produce una actividad contráctil de baja frecuencia y de larga duración, típica del colon espástico, que contribuye a las altas presiones intraluminales y a la segmentación del colon.

Esta alteración de la motilidad se ha relacionado con una disminución en la densidad de las células marcapaso intestinal, también conocidas como células de Cajal, en estas regiones del colon ⁵⁵.

Como consecuencia a esta alteración de la motilidad en los tramos con divertículos, aparece la estasis fecal y la consiguiente disbiosis que conducirá a la inflamación de la mucosa y a la aparición de síntomas ⁵⁶.

1.3.4.4- Hipersensibilidad visceral

En el estudio de *Clemens et al* ⁵⁷, se analizó la percepción de dolor en respuesta a la distensión de la luz intestinal en pacientes con enfermedad diverticular sintomática no complicada, en comparación con pacientes con diverticulosis asintomática y controles sanos. Los pacientes con enfermedad diverticular sintomática no complicada no sólo demostraron mayor percepción de dolor en los tramos con divertículos sino también en el recto sano, fenómeno que no fue observado en el resto de pacientes del estudio. Estos hallazgos sugieren que en la enfermedad diverticular ocurre un proceso de hiperalgesia similar al de la enfermedad inflamatoria intestinal.

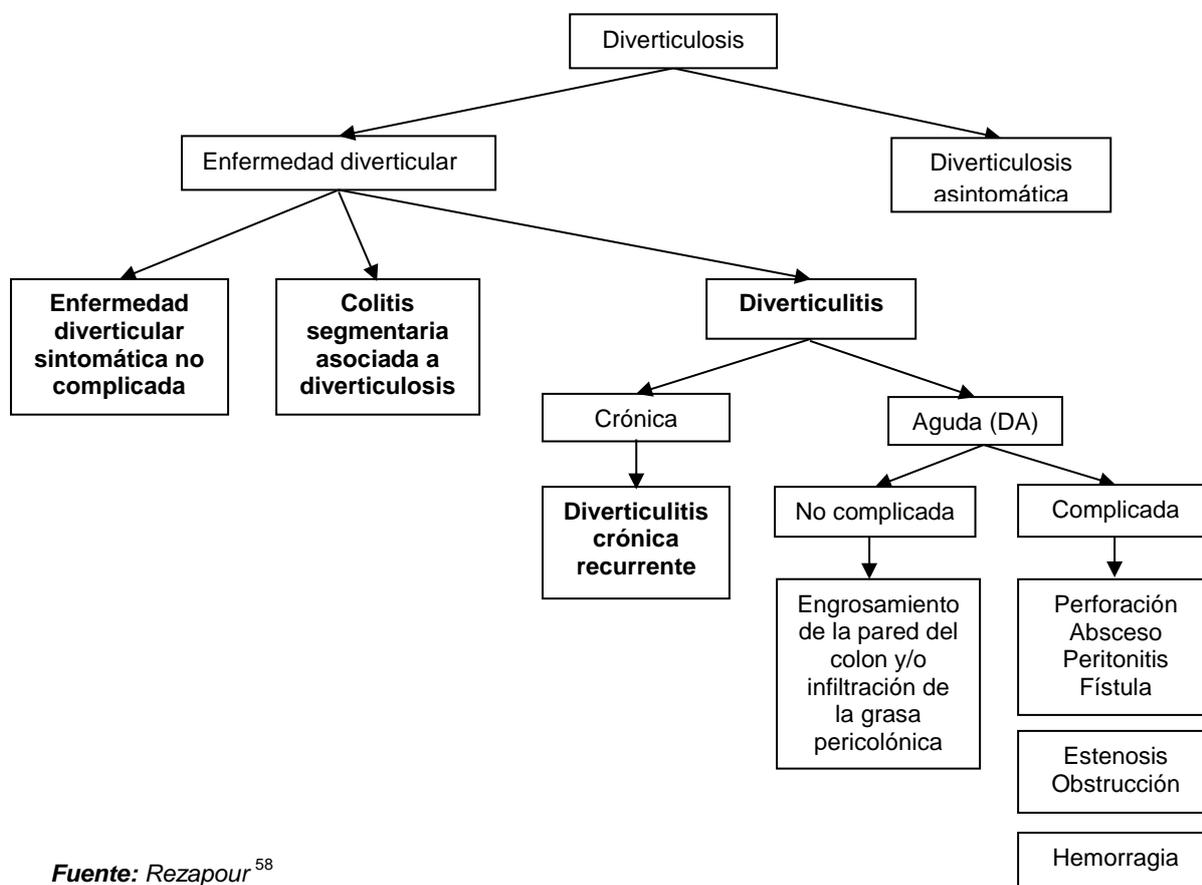
Otros estudios sugieren que este mecanismo de hipersensibilidad puede estar relacionado con un aumento de neuropéptidos y/o una alteración en la inervación entérica en los tramos con divertículos, como una consecuencia “post-inflamatoria” que persiste después de superar la inflamación aguda ⁵⁶.

1.4- Clínica

Ha habido una evolución en la clasificación taxonómica de la enfermedad diverticular sintomática, subclasificándola en distintos tipos: DA (complicada o no complicada), diverticulitis crónica recurrente, colitis segmentaria asociada a diverticulosis y enfermedad diverticular no complicada sintomática^{47,58} (Fig 4).

La enfermedad diverticular sintomática no complicada y la enfermedad inflamatoria intestinal tienen mecanismos fisiopatológicos similares, entre los que encontramos la hipersensibilidad visceral y la alteración de la motilidad del colon. Hoy en día aún es incierto si estas dos entidades son un continuo fisiopatológico o si los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen más probabilidad de sufrir diverticulosis y, por tanto, más dolores abdominales catalogados de enfermedad diverticular no complicada sintomática.

Figura 4. Clasificación taxonómica de la enfermedad diverticular



Fuente: Rezapour⁵⁸

1.4.1- Asintomática (diverticulosis)

La enfermedad diverticular no complicada es un proceso inflamatorio confinado a la pared del colon y/o la grasa pericolónica. Frecuentemente es asintomática y representa un hallazgo incidental durante un estudio por otra causa, por lo que el significado clínico de este hallazgo es incierto y no hay claras indicaciones terapéuticas ni de seguimiento de estos pacientes. No obstante, los resultados de un estudio estadounidense sugerían el posible efecto beneficioso profiláctico de una dieta rica en fibra en los pacientes con divertículos, posición avalada por la *American Dietetic Association*⁵⁹.

1.4.2- Sintomática (diverticulitis)

La manifestación clínica más frecuente de la enfermedad diverticular es la DA. El término DA hace referencia a la inflamación o infección de uno o múltiples divertículos, de uno o más segmentos colónicos, y puede asociarse o no a complicaciones.

1.4.2.1- Diverticulitis no complicada

La DA no complicada se puede manifestar como dolor abdominal, fiebre y/o elevación de los parámetros inflamatorios analíticos. Sin embargo, en ausencia de complicación, los signos de irritación peritoneal y/o la fiebre suelen estar ausentes y los test de laboratorio pueden ser normales.

Los pacientes suelen presentar un dolor abdominal inespecífico, continuo o intermitente, generalmente localizado en la fosa ilíaca izquierda, aunque los pacientes con un dolicosigma pueden manifestar dolor a nivel suprapúbico o en el hemiabdomen derecho. Pueden asociarse otros síntomas como la sensación de distensión abdominal o el estreñimiento. El dolor es secundario a los cambios fisiológicos en la motilidad del colon sigmoide y/o los diferentes grados de respuesta inflamatoria localizada⁵⁵. El dolor generalmente se exacerba con la ingesta y mejora con la defecación o la expulsión de gases, por su relación con la tensión en la pared del colon secundaria al aumento de presión intraluminal.

La exploración física habitualmente identifica un dolor en la fosa ilíaca izquierda, pudiendo asociar signos de irritación peritoneal localizados y en ocasiones incluso palpar una masa abdominal. Los ruidos intestinales están típicamente deprimidos en la diverticulitis leve y aumentados ante la presencia de obstrucción intestinal. El tacto rectal podría revelar irritación peritoneal y/o una masa en el contexto de un absceso pélvico concomitante.

Como se describirá más adelante, la DA no complicada correspondería al grado 0 de la clasificación radiológica de Neff ⁶⁰.

1.4.2.2- Diverticulitis complicada

Estudios epidemiológicos muestran que la aparición de complicaciones es más frecuente durante el primer episodio de DA. Paralelamente se ha observado que las complicaciones disminuyen en los episodios recurrentes y que los hombres tienen mayor índice de complicaciones ante una recurrencia⁶¹.

Las complicaciones más frecuentemente asociadas a los episodios de DA son la perforación (pudiendo generar un absceso perisigmoideo, a distancia o una peritonitis), la estenosis y la hemorragia digestiva baja. En procesos crónicos, se pueden producir cuadros de obstrucción intestinal y/o fistulización.

Las microperforaciones suelen contenerse por la grasa pericolónica o por el mesenterio y ser poco sintomáticas. Las perforaciones más grandes son más difícilmente obliteradas por el proceso inflamatorio circundante y pueden manifestarse de forma aguda con síntomas más complejos como fiebre, peritonitis difusa y/o shock séptico o, en caso de evolucionar de forma crónica, no es infrecuente que provoquen una fistulización. Por vecindad, la fístula más frecuente es la colo-vesical, que se manifestará con neumatúria y/o fecalúria⁶². La emisión de heces y/o gases por la vagina es un signo patognomónico de fístula colo-vaginal, la segunda en frecuencia, representando cerca del 25% del total. Ésta, también puede producir infecciones vaginales de repetición y flujo vaginal abundante y maloliente⁶³. Se describen fístulas colo-entéricas, colo-uterinas, colo-ureterales y colo-cutáneas, pero son muy infrecuentes. La hemorragia digestiva baja no suele observarse en el contexto de una DA, pero el 40-50% de las hemorragias digestivas bajas son de origen diverticular⁶⁴.

Suelen asociarse dolor abdominal cólico y urgencia defecatoria y el 70-80% los casos ceden de manera espontánea.

Hay que hacer un diagnóstico diferencial principalmente con la apendicitis aguda, la enfermedad inflamatoria intestinal y el cáncer de colon. En mujeres hay que descartar la ruptura de un quiste ovárico, la torsión ovárica, un embarazo ectópico o una enfermedad inflamatoria pélvica (Tabla 1).

Tabla 1. Principales diagnósticos diferenciales con la diverticulitis aguda complicada

Diagnóstico diferencial	Consideraciones diagnósticas
Apendicitis aguda	Secuencia apendicular del dolor, predominio en fosa ilíaca derecha, no mejora con tratamiento médico.
Enfermedad inflamatoria intestinal	Puede asociar enfermedad perianal y/o diarrea crónica.
Cáncer de colon	Puede asociar pérdida ponderal, sangrado o anemia. Fibrocolonoscopia una vez resuelto el episodio agudo.
Colitis isquémica	Sospechar en paciente de alto riesgo. Puede asociar diarrea. En la radiografía de abdomen se pueden ver “impresiones del pulgar”.
Colitis pseudomembranosa	Sospechar si antecedente de tratamiento antibiótico. Solicitar toxina en heces o sigmoidoscopia flexible.
Absceso o torsión tubo-ovárica	Dolor unilateral asociado a clínica ginecológica. Solicitar ecografía ginecológica.
Embarazo ectópico	Mujer en edad fértil. Solicitar test de embarazo y ecografía.

1.5- Diagnóstico

El diagnóstico de DA se establece en presencia de un cuadro clínico compatible, asociado o no a una alteración en los parámetros inflamatorios sanguíneos, con confirmación radiológica.

1.5.1- Pruebas de laboratorio

Las alteraciones analíticas para el diagnóstico de la DA son inespecíficas, pues no se dispone de biomarcadores específicos para infecciones abdominales. La leucocitosis

con neutrofilia y la elevación de la proteína C reactiva (PCR) suelen ser los hallazgos más habituales, presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes⁶⁵. No obstante, todavía se necesitan estudios para dilucidar su utilidad en el diagnóstico de la DA, pues actualmente la evidencia que ofrecen los estudios disponibles es muy limitada.

La leucocitosis es un signo clave para el diagnóstico de DA en presencia de clínica compatible, aunque es menos sensible y específica que la PCR. En la DA complicada, sus valores están aumentados, pero no es útil como marcador de severidad ni para monitorización de respuesta al tratamiento, pues se puede ver afectada por varios factores aparte de la propia actividad de la enfermedad, como el tratamiento con glucocorticoides sistémicos y/o inmunosupresores o la presencia de un absceso⁶⁶.

La PCR es un reactante de fase aguda producido en el hígado en respuesta al estímulo por Il-6, TNF- α y la Il-1b, por lo que en contexto de enfermedad hepática su síntesis se verá afectada. En enfermedad de Crohn los niveles de PCR se correlacionan con la actividad de la enfermedad. En la DA, es hasta el momento el marcador de severidad más sensible (72%) y específico del que disponemos (100%)⁶⁵. También se ha determinado como buen marcador de respuesta al tratamiento⁶⁷ y de perforación colónica, habiéndose constatado una correlación bastante precisa con la severidad reportada en la clasificación de *Hinchey*⁶⁶. Con la intención de establecer un punto de corte, en un estudio retrospectivo con 350 pacientes con un primer episodio de DA, la presencia de líquido libre en la tomografía computerizada abdominal (TC) en combinación con una PCR > 15mg/dL se asoció a un aumento del riesgo de mortalidad⁶⁸.

Existen otros marcadores biológicos, utilizados como marcadores de severidad, actividad o recaída en la enfermedad inflamatoria intestinal, que se han extrapolado al campo de la enfermedad diverticular.

La calprotectina fecal, es un marcador útil para diferenciar entre la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad diverticular sintomática no complicada. También parece estar relacionada con la severidad de la enfermedad, por lo que podría tener un papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, su aplicación no se ha generalizado pues es necesaria una muestra fecal para su determinación y su sensibilidad puede verse alterada en contexto de sangrado

menstrual, heces acuosas y/o consumo de AINEs (inducen la migración de neutrófilos al intestino y la consiguiente enteropatía)⁶⁹.

Por otra parte existe la procalcitonina, con un papel relevante en el manejo de las infecciones respiratorias, donde ha permitido disminuir considerablemente el uso de los antibióticos en los casos leves. También ha sido estudiada en contexto de apendicitis aguda y se ha propuesto como herramienta útil para diagnosticar la presencia de abscesos o perforaciones asociadas, pero no como parámetro aislado para su diagnóstico⁷⁰. En los últimos años se ha introducido en el campo de la diverticulitis, observando que en combinación con la TC abdominal tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de severidad (complicada vs no complicada). Asimismo, se ha postulado una posible aplicación en la decisión de omitir los antibióticos en la DA leve, pero todavía no disponemos de resultados concluyentes⁷¹.

1.5.2- Pruebas de imagen

Aunque hay pacientes que se presentan con un cuadro clínico que por sí solo permitiría el diagnóstico, son necesarios los estudios de imagen para llegar al diagnóstico, pero sobre todo para hacer un diagnóstico diferencial y descartar la presencia de complicaciones.

Una radiografía de tórax en bipedestación nos podría ayudar a descartar la presencia de neumoperitoneo. La radiografía abdominal podría mostrar signos que indirectamente sugieran la presencia de un absceso, como la dilatación de asas de intestino delgado, un patrón de íleo paralítico o un aumento de la densidad partes blandas. Los enemas baritados fueron en su día una prueba muy válida para el diagnóstico pero actualmente su uso está cuestionado, en primer lugar por la imposición de la TC abdominal, pero en segundo lugar por ser la diverticulitis un proceso básicamente extraluminal.

Es un hecho que hoy en día el tratamiento de la DA depende en conjunto del estado fisiológico del paciente, de su examen físico, los parámetros inflamatorios y, en una parte muy importante, de las imágenes de la TC abdominal. Su papel en el diagnóstico y evaluación de la severidad de la DA aguda de colon izquierdo ha sido ampliamente demostrado y se ha convertido en la prueba "*gold standard*" para el diagnóstico de la

DA, por su alta sensibilidad (97%) y especificidad (98%)⁷²⁻⁷⁴. La TC abdominal es la mejor herramienta de la que disponemos hoy en día para evaluar la gravedad, la localización y las características del episodio de diverticulitis de manera cuidadosa. Aparte de hacer el diagnóstico, permite evaluar el grado de inflamación, hacer una clasificación de la DA, hacer un diagnóstico diferencial, ayudar en la decisión terapéutica, predecir el fracaso del tratamiento conservador, monitorizar la evolución de los pacientes y predecir el riesgo de recurrencia y/o complicaciones^{75,76}.

La ecografía abdominal, en manos expertas, también puede ser una exploración adecuada en el diagnóstico de la DA. A pesar de su menor coste, buen rendimiento (sensibilidad 83-97% y especificidad 94-97%) y su no-invasividad, tiene los inconvenientes de ser una técnica explorador-dependiente, de no permitir obtener imágenes de calidad suficiente ante la presencia de grasa abdominal y/o gas intestinal, de no ofrecer una correcta valoración de la gravedad y de no permitir un diagnóstico diferencial preciso. Por ello, esta prueba debería considerarse de segunda línea y recurrir a ella en sustitución de la TC sólo cuando ésta última no esté disponible⁷⁷.

La RMN ha ganado popularidad en los últimos años por presentar una sensibilidad y especificidad similares a las de la TC, 94% y 92% respectivamente, sin exponer al paciente a radiación ionizante. Además, presenta la ventaja sobre la TC de permitir una mejor visualización de las fístulas. Sin embargo, su coste es elevado, el tiempo exploratorio es prolongado y no está disponible en la mayoría de hospitales, razones que hacen que su indicación en el diagnóstico de la DA sea muy limitada⁷⁸.

Dado el riesgo de perforación, la endoscopia está desaconsejada en el diagnóstico del proceso agudo. Se debería restringir a aquellos casos en que, a pesar de haber practicado otras pruebas diagnósticas, el diagnóstico permanezca incierto. En estas situaciones, una sigmoidoscopia con insuflación mínima podría ser útil para excluir otros diagnósticos como una colitis inflamatoria, infecciosa o isquémica.

1.6- Clasificación

La clasificación de *Hinchey*, basada en una clasificación clínica anterior de *Hugues et al*⁷⁹, ha sido desde 1978 la más utilizada en la literatura internacional para discernir entre 4 estadios de DA perforada: absceso/flemón pericolónico, absceso intrabdominal pélvico o retroperitoneal, peritonitis purulenta difusa o peritonitis fecal (Tabla 2)⁸⁰. Tradicionalmente, ha sido utilizada para establecer la severidad de los episodios de diverticulitis pero actualmente es una clasificación obsoleta, pues es una clasificación quirúrgica y, por ello, sólo es útil para la minoría de pacientes que hoy en día requerirán cirugía.

Desde la introducción de la TC en los años 80, esta modalidad de imagen se ha establecido como la principal herramienta para el diagnóstico de la DA. La posibilidad de dar una información tan detallada conllevó modificaciones en la clasificación de *Hinchey* original. En 1997, *Sher et al* introdujeron la primera modificación, distinguiendo entre absceso pericolónico (estadio I), absceso a distancia tributario de drenaje percutáneo (estadio IIa) y absceso complejo asociado a una posible fístula (estadio IIb) (Tabla 2)⁸¹.

En 1999, *Wasvary et al* incluyeron la DA leve (estadio 0) y diferenciaron entre inflamación pericolónica o flemón (estadio Ia) y absceso pericolónico (estadio Ib) (Tabla 2)⁸². El mismo año, *Köhler et al* publicaron, conjuntamente con la *European Association of Endoscopic Surgeons*, un documento de consenso con una clasificación clínica de la DA, que diferenciaba entre la diverticulitis no complicada sintomática, la diverticulitis recurrente y la diverticulitis complicada (flemón, absceso, hemorragia, fístula, perforación, estenosis, peritonitis purulenta o fecal, obstrucción de intestino delgado secundaria a adherencias inflamatorias)⁸³.

Más adelante, *Kaiser et al* correlacionaron los hallazgos de TC con cada estadio de *Hinchey*, con la intención de que los informes fueran lo más objetivos y reproducibles posible (Tabla 2)⁷². Por otro lado cabe nombrar la clasificación de *Ambrosetti*, ampliamente utilizada, pero tan sólo diferencia entre diverticulitis moderada y severa. Define la DA moderada por un engrosamiento de la pared del colon de <5mm y/o una rarefacción de la grasa pericolónica, y define la DA severa por la presencia de abscesos, aire y/o contraste extraluminal⁷³.

Tabla 2. Clasificaciones de Hinchey, Sher, Wasvary y Kaiser

Clasificación de Hinchey ⁸⁰	
I	Absceso o flemón pericolónico
II	Absceso pélvico, intrabdominal o retroperitoneal
III	Peritonitis purulenta generalizada
IV	Peritonitis fecal generalizada
Modificación de Sher et al ⁸¹	
I	Absceso pericolónico
Ila	Absceso a distancia tributario de drenaje percutáneo
Ilb	Absceso complejo asociado a fístula
III	Peritonitis purulenta generalizada
IV	Peritonitis fecal generalizada
Modificación de Wasvary et al ⁸²	
0	DA leve
Ia	Inflamación o flemón pericolónico
Ib	Absceso pericolónico o en mesocolon
II	Absceso pélvico, intrabdominal a distancia o retroperitoneal
III	Peritonitis purulenta generalizada
IV	Peritonitis fecal generalizada
Clasificación de Kaiser et al ⁷²	
0	Divertículos y engrosamiento de la pared del colon
Ia	Engrosamiento de la pared del colon y cambios en los tejidos blandos
Ib	Hallazgos Ia + absceso pericolónico o en mesocolon
II	Hallazgos Ia + absceso a distancia (en pelvis o entre asas de intestino delgado)
III	Aire extraluminal con líquido libre localizado / generalizado, puede asociar engrosamiento de la pared del colon
IV	Mismos hallazgos que III

En la misma línea, *Hansen-Stock* presentaron una clasificación clínica, que contemplaba la diverticulitis asintomática y subdividía la diverticulitis complicada en estadios, según la severidad de sus complicaciones (Tabla 3)⁸⁴. De todas, esta última es la más fácil de aplicar a la práctica clínica pero, por motivos desconocidos, no fue ampliamente aceptada internacionalmente y su uso quedó relegado a Alemania. Otra clasificación alemana, publicada en 1995 por *Siewert*, seguía el mismo modelo para la diverticulitis complicada (Tabla 3)⁸⁵.

Tabla 3. Clasificaciones de Hansen-Stock y Siewert

Clasificación de <i>Hansen-Stock</i> ⁸⁴		Clasificación de <i>Siewert et al</i> ⁸⁵	
0	Diverticulosis		
I	DA no complicada		
II	DA complicada		
	a. Flemón, peridiverticulitis	I	Absceso o flemón pericolónico
	b. Absceso, perforación contenida	II	Absceso pélvico, intrabdominal o retroperitoneal
	c. Perforación libre	III	Perforación libre
III	Diverticulitis crónica-recurrente		

La clasificación radiológica de *Neff*, también basada en los hallazgos por TC, subdivide la diverticulitis en 5 estadios, desde la DA no complicada (estadio 0) a la complicada con abundante líquido libre y neumoperitoneo (estadio 4) (Tabla 4)⁶⁰. *Mora et al* introdujeron una modificación (*mNeff*) añadiendo los subestadios Ia (neumoperitoneo localizado a nivel pericolónico sin absceso) y Ib (absceso local de <4cm), que permiten una mejor y más precisa estadificación de la DA no complicada y, por tanto, seleccionar con mayor seguridad los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento conservador (Tabla 4)^{86,87}. Mientras *Hinchey* clasifica los abscesos por su localización y no por su tamaño, la clasificación *mNeff* hace distinción entre los abscesos de menos de 4cm de diámetro (que pueden ser tratados de manera conservadora) y aquellos de más de 4cm (que requerirán drenaje). Los estadios *Hinchey* III y IV están incluidos en el estadio 4 de *mNeff*, donde también se incluye la presencia de neumoperitoneo abundante.

Tabla 4. Clasificaciones de Neff y de Neff modificada

Clasificación de <i>Neff</i> ⁶⁰		Clasificación de <i>mNeff</i> ^{86,87}	
0	Inflamación de la pared y la grasa pericolónica	0	DA no complicada Engrosamiento de la pared del colon y aumento de la densidad de la grasa pericolónica
I	Absceso pericolónico ≤ 3 cm	I	DA localmente complicada Ia Neumoperitoneo localizado en forma de burbujas de aire
			Ib Absceso de < 4cm
II	Absceso pélvico	II	Absceso pélvico de > 4cm
III	Peritonitis generalizada	III	Absceso a distancia
IV	Gas extraluminal		IV

Cada clasificación acentúa diferentes aspectos de la enfermedad diverticular y tiene sus puntos fuertes y sus limitaciones. Desafortunadamente, ninguna de ellas es suficientemente precisa para abarcar todo el espectro de enfermedad ni para permitir ser aplicada de forma exclusiva a la práctica clínica diaria. Desde su aparición, todas ellas han sido utilizadas al azar, contribuyendo a generar una terminología confusa y conflictiva hacia la enfermedad diverticular y a dificultar la correcta interpretación y comparación de resultados. Por otro lado, es comprensible que la clasificación "ideal" deba basarse en los hallazgos radiológicos, ya que la TC abdominal es el "gold standard" en el diagnóstico de esta patología.

Como ninguna de ellas es superior a las otras como herramienta diagnóstica para la AD, las principales guías de práctica clínica recomiendan que cada centro utilice la que sea más aceptada por clínicos y radiólogos ¹¹. Por este motivo y a la vista de las clasificaciones disponibles, la clasificación que hemos utilizado en nuestro estudio es la de *mNeff*. A nuestro parecer es la más completa porque por una parte, permite diferenciar de forma sencilla y extrapolable los estadios iniciales de la DA y así seleccionar de manera cuidadosa aquellos pacientes candidatos a un tratamiento más conservador. Por otra, su interpretación y aplicación son fáciles, convirtiéndola en una herramienta muy útil para el clínico tanto para la toma de decisiones en relación al tratamiento agudo como para el análisis de las complicaciones crónicas y del pronóstico.

1.7- Tratamiento de la diverticulitis aguda leve o no complicada

Desde su descripción, el tratamiento de la diverticulitis ha estado basado en tradición y en opinión de expertos sin una base científica sólida, y ha consistido en un ingreso hospitalario para el reposo intestinal con sueroterapia y antibióticos endovenosos (EV), asumiendo una etiología infecciosa de la enfermedad⁸⁸⁻⁹⁰.

Los antibióticos han sido el pilar del tratamiento de la DA durante décadas, considerando que la DA era causada por una obstrucción del divertículo con la consecuente microperforación y translocación bacteriana. Con la aparición de las nuevas hipótesis a favor de una etiología inflamatoria, su adecuación en el tratamiento de la DA leve se ha visto cuestionado⁴⁶⁻⁴⁸. Hasta la fecha, no hay estudios sobre la microbiología de la DA ni tampoco hay evidencia de que la administración rutinaria de antibióticos tenga influencia en el curso de la DA no complicada. Los problemas

relacionados con el mal uso de los antibióticos a nivel individual y poblacional (resistencias bacterianas, alteración de la flora intestinal, infección por *Clostridium difficile*, efectos secundarios, costes, etc) son conocidos, por lo que en los últimos años se han dirigido esfuerzos en diferentes campos de la medicina para minimizar la prescripción de los mismos, siendo la diverticulitis uno de estos campos.

1.7.1- Tratamiento sin antibiótico

Recientemente, dos ensayos clínicos controlados han demostrado ausencia de beneficio de los antibióticos en el tratamiento de la DA leve. El primero en publicarse fue el *AVOD Trial (Antibiotika Vid Okomplicerad Divertikulit)*⁹¹ en 2012, un estudio multicéntrico y abierto, realizado entre Suecia e Islandia, donde 623 pacientes con DA leve (se excluían abscesos, fístulas o aire libre) eran aleatorizados a un tratamiento con suero y antiinflamatorios EV (tratamiento observacional) o en combinación con antibióticos (tratamiento antibiótico). Todos los pacientes eran tratados en régimen de hospitalización. El antibiótico y su posología no estaban protocolizados. La decisión de alta también era a discreción médica. El tratamiento se mantuvo durante 7 días y el seguimiento durante 1 año. Sus resultados mostraban ausencia de beneficio del antibiótico, con unas tasas de complicaciones, recurrencias y necesidad de cirugía comparables entre brazos de tratamiento.

En 2010 se publicó el protocolo del *DIABOLO Trial (Diverticulitis AntiBiotics Or cLose Observation)*⁹², el otro ensayo clínico en el marco de la DA leve existente a fecha de hoy. Es un estudio multicéntrico, abierto, con la participación de 22 centros de salud holandeses y con la inclusión de 528 pacientes con un primer episodio de DA no complicada, definida como estadios *Hinchey* Ia-Ib y estadio moderado de *Ambrosetti*. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria a un tratamiento observacional o un tratamiento antibiótico. El tratamiento se iniciaba siempre por vía EV y los pacientes sólo podían ser dados de alta a partir de las 48h en observación. Todos los pacientes del grupo antibiótico y el 87% de los pacientes del grupo observacional completaron el tratamiento en régimen de ingreso, siendo los criterios de alta de los pacientes del grupo observacional totalmente liberales. La duración del tratamiento era de 10 días. La vía EV se mantenía por lo menos durante 48 horas y su objetivo principal era evaluar el tiempo hasta la recuperación. Publicaron sus resultados en 2017 y no hallaron diferencias significativas en términos de recuperación, complicaciones, recurrencias y/o necesidad de cirugía entre los dos grupos. Concluyeron que los

antibióticos se pueden omitir en pacientes con un primer episodio de DA no complicada y que posiblemente tampoco son necesarios en pacientes con diverticulitis grado Ib de *Hinchey*⁹³.

Desde la aparición de estos estudios, son muchos los equipos internacionales que se han suscrito a la fisiopatología inflamatoria de la diverticulitis y han puesto en práctica protocolos de administración selectiva de antibióticos, añadiendo evidencia sobre la seguridad del tratamiento de la DA leve sin antibiótico⁹⁴⁻⁹⁶.

En 2014 desde Suecia, *Isacson et al*, del *AVOD Research Team*, publicaron un análisis retrospectivo de validación interna de un protocolo para el tratamiento sin antibióticos de la DA leve, incluyendo 246 pacientes donde el 91% de los cuales eran tratados sin antibiótico, todos bajo ingreso hospitalario. Registraron un 3,4% de reingresos y un 13% de recurrencias durante 1 año de seguimiento, concluyendo que el tratamiento sin antibiótico de la DA leve es seguro y reproducible en todos los centros⁹⁷. En 2016, *Brochmann et al* en Noruega, publicaron los resultados al año de la aplicación de un protocolo de tratamiento sin antibiótico para la DA leve. Incluyeron 177 pacientes y observaron un ratio de fracaso terapéutico del 4% y un 10% de recurrencias⁹⁵. El mismo año, *Mali et al* desde Finlandia, publicaron los resultados de un estudio prospectivo de seguimiento de una cohorte de 161 pacientes con DA leve y moderada tratada sin antibiótico. El 8,7% de la cohorte tenía presencia de aire pericolónico en la TC abdominal. Un 87% de los pacientes fueron tratados en régimen ambulatorio. Tras un seguimiento a 30 días, reportaban un 8,7% de complicaciones (14 pacientes) y una correcta evolución con el tratamiento sin antibiótico en el 86,3% de los pacientes⁹⁶.

Sus resultados, en concordancia con los de meta-análisis recientes, muestran que los antibióticos en el marco de la DA no complicada no intervienen en la resolución del episodio, no disminuyen las recurrencias, complicaciones, reingresos hospitalarios ni la necesidad de cirugía⁹⁸⁻¹⁰³.

Además, son varias las guías internacionales que recomiendan reservar los antibióticos para el tratamiento de los episodios de diverticulitis complicada o los episodios de diverticulitis no complicada en pacientes que muestren signos de infección, inmunosupresión o tengan comorbilidades importantes^{33,104-108}.

En la última actualización de las *Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Left-sided Colonic Diverticulitis* de la *American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)*¹⁰⁹ y las *European Society of Coloproctology guidelines for the management of diverticular disease of the colon*¹¹ se recomienda el tratamiento sin antibiótico en casos de DA leve seleccionados con un nivel de evidencia 1A. No obstante, a fecha de hoy, todavía hay comunidades científicas como la *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* que recomiendan el uso rutinario de antibióticos de amplio espectro vía oral en todos los casos¹¹⁰.

1.7.2- Tratamiento ambulatorio

El equipo de *Alonso et al* desde el Hospital del Mar en Barcelona fueron los primeros en poner en marcha un protocolo de tratamiento ambulatorio en la DA no complicada en nuestro país¹¹¹. En 2010, publicaron sus resultados iniciales con una cohorte de 70 pacientes con DA leve tratados sin ingreso con una pauta de antibiótico oral durante 7 días, reportando un 97% de éxito de la ambulatorización.

En 2013 *Mora et al* proponían una modificación en la clasificación radiológica de *Neff*, incluyendo el sub-estadio la (neumoperitoneo localizado a nivel pericolónico sin absceso) para permitir una selección más segura y precisa de aquellos pacientes candidatos a un tratamiento ambulatorio. Publicaron los resultados de seguimiento de una cohorte de 68 pacientes con DA leve (0 y la *mNeff*) tratados de manera ambulatoria, reportando una tasa de éxito de la ambulatorización del 94%⁸⁶.

Fuera de nuestro país también tenemos evidencia de la introducción progresiva de los regímenes ambulatorios de tratamiento. En 2013 desde Holanda, *Unlü* del *DIABOLO Group*, publicó los resultados de un análisis retrospectivo de una cohorte de 312 pacientes con DA leve tratados de manera ambulatoria en el 38% de los casos, de los cuales el 91,5% evolucionó favorablemente sin ingreso¹¹².

Otros equipos han sugerido que el tratamiento ambulatorio también es efectivo en el contexto de la DA complicada con abscesos de < 2 cm (nivel 3B de evidencia, grado de recomendación B)^{113,114}. Por otra parte, el equipo de *Joliat et al* desde Suiza, publicaron los resultados de un estudio de cohortes retrospectivo con 171 pacientes con DA leve y moderada (absceso < 4 cm y/o neumoperitoneo < 2 cm) tratados con antibiótico en régimen hospitalario o ambulatorio. Tratando en régimen ambulatorio un

32% de los pacientes (55 pacientes), reportaban un 10% de fracaso terapéutico (descrito como necesidad de reingreso, drenaje percutáneo y/o cirugía durante 1 mes de seguimiento) en el grupo ambulatorio y un 32% en el grupo ingreso, concluyendo la seguridad de este régimen terapéutico también en casos seleccionados de DA moderada ¹¹⁵.

Los estudios existentes, junto con el apoyo de la *ASCRS*¹⁰⁹, la *World Gastroenterology Organisation*¹¹⁶ y la *European Society of Coloproctology*¹¹ coinciden en los requisitos para garantizar su seguridad: (1) ausencia de signos de gravedad (SIRS, comorbilidades importantes y/o inmunodepresión), (2) una buena capacidad cognitiva del paciente, (3) un adecuado apoyo familiar y (4) un buen control de síntomas en urgencias (dolor y tolerancia oral).

Paralelamente, es un hecho que este régimen terapéutico permite ahorrar costes. También en nuestro país, el equipo de *Biondo et al* publicaron en 2014 los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado, el *DIVER Trial*, analizando 132 pacientes con DA no complicada tratados con antibiótico en régimen ambulatorio o de hospitalización de manera aleatoria. No reportaron diferencias entre grupos en las tasas de fracaso terapéutico (6,1% grupo ingreso vs 4,5% grupo ambulatorio) ni en la calidad de vida, concluyendo que el tratamiento de la DA leve en régimen ambulatorio es seguro y efectivo en casos seleccionados. Además de su seguridad, destacaban la eficiencia del régimen ambulatorio, representando un ahorro medio de aproximadamente 1.124,70 € por paciente¹¹⁷. De manera similar, un estudio del *AVOD Team* muestra que el tratamiento ambulatorio sin antibiótico de la DA leve puede representar una reducción de hasta el 50% en la duración total de la estancia hospitalaria y un ahorro total de los costes de la asistencia sanitaria, sin empeorar la recuperación ni aumentar las complicaciones¹¹⁸.

1.8- Tratamiento de la diverticulitis aguda grave o complicada

La diverticulitis complicada incluye un espectro muy amplio de patología, desde abscesos pericolónicos pequeños con peritonitis localizada a perforaciones con peritonitis generalizada y sepsis.

Antes de la implementación de los drenajes percutáneos, cerca de un 15% de las cirugías por diverticulitis complicada eran para controlar abscesos intrabdominales o

pélvicos. Actualmente la tasa de éxito del tratamiento conservador de la DA grave supera el 90% ^{119,120}. Sin embargo, aún hoy en día existe controversia y falta de consenso internacional sobre su manejo.

1.8.1 Tratamiento conservador

El drenaje percutáneo permite a una mayoría de pacientes (52-74%) evitar una intervención quirúrgica de urgencia. Su éxito terapéutico depende en gran parte de la localización anatómica y de las características del absceso (unilocular vs multilocular) ⁷². Los abscesos pericolónicos pequeños (< 3 cm) generalmente pueden tratarse de forma conservadora con antibióticos ^{120,121}. Para abscesos de tamaño superior (> 3-5 cm) y/o de localización pélvica, el drenaje percutáneo en combinación con antibióticos ofrece una rápida mejora de los síntomas en más del 90% de los casos ^{72,122,123}. En los pacientes donde el drenaje percutáneo no sea posible por razones técnicas, hay que valorar el drenaje quirúrgico laparoscópico en primer lugar.

Estudios microbiológicos informan que en contexto de DA complicada el antibiótico elegido debería cubrir una flora polimicrobiana formada por bacterias aerobias y anaerobias facultativas (*Escherichia coli*, *Bacterioides fragilis*) y microorganismos grampositivos (*Enterococcus spp*). En presencia de antibioterapia previa y/o inmunosupresión, se debería considerar ampliar la cobertura antibiótica a gérmenes como *Pseudomona spp.*, *Enterobacte spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp* ¹²⁴.

Recientemente, *Lambrichts et al* publicaron los resultados de un estudio multicéntrico retrospectivo para evaluar los resultados a corto y largo plazo del tratamiento conservador de abscesos intrabdominales (*Hinchey Ib-II*), con o sin drenaje percutáneo, en contexto de DA complicada. Con la inclusión de 447 pacientes (74,3% sin drenaje percutáneo) y un seguimiento medio de 72 meses (IQR 55-93), no hallaron diferencias entre grupos en la necesidad de cirugía emergente y/o en el fracaso terapéutico, concluyendo que la elección entre un tratamiento con antibiótico solo o asociado al drenaje percutáneo en este contexto no parece influir en los resultados ¹²³.

1.8.2 Tratamiento quirúrgico

El manejo de la diverticulitis perforada aún hoy está en evolución. El lavado peritoneal con drenaje descrito a finales del siglo XIX, con o sin sutura simple de la perforación, ha ido sustituyendo progresivamente al procedimiento en tres tiempos de la Mayo Clinic descrito por primera vez en 1907 (colostomía de transverso y drenaje del absceso con posterior resección del segmento afecto con/sin anastomosis y, por último, cierre de la colostomía) y al procedimiento en dos tiempos de Mickulicz (sigmoidectomía con colostomía terminal con muñón rectal intraperitoneal largo para su posterior reconstrucción) conocido de manera inadecuada como "cirugía de Hartmann", pues Hartmann describió este procedimiento en 1921 para el tratamiento del cáncer de recto ¹²⁵.

A lo largo de la década de los 1980s, estudios demostraron una menor mortalidad en los pacientes sometidos a resección primaria en comparación a los pacientes sometidos a la resección en tres tiempos y la "cirugía de Hartmann modificada" se convirtió en el estándar de tratamiento ^{126,127}.

1.8.2.1 Colostomía vs anastomosis primaria

La colostomía terminal es un procedimiento relativamente rápido que permite controlar la fuente de la sepsis, eliminando el riesgo de dehiscencia anastomótica, en pacientes requiriendo soporte inotrópico. Sin embargo, conlleva ratios de morbimortalidad altos con cifras aproximadas de 20% mortalidad, 25% infecciones de herida y 35% de falta de reconstrucción del tránsito intestinal, sobre todo en los pacientes de edad más avanzada, mayor fragilidad y mayor riesgo quirúrgico¹²⁸.

Para minimizar estos riesgos se han dirigido esfuerzos a determinar la seguridad de la anastomosis primaria en el contexto de la DA perforada. En 2012, el primer ensayo clínico aleatorizado en este ámbito objetivó diferencias significativas a favor de la anastomosis primaria en ratios de reconstrucción del tránsito intestinal y de complicaciones, sin diferencias en mortalidad entre grupos¹²⁹. *Trenti et al*, estudiaron la viabilidad y la seguridad de la resección primaria en pacientes con peritonitis fecal o purulenta y analizaron las diferencias en morbi-mortalidad entre el procedimiento en una etapa y la cirugía de Hartmann¹³⁰. Con una muestra de 87 pacientes, concluyeron que la resección con anastomosis primaria se puede practicar sin añadir morbilidad ni

mortalidad en el contexto de peritonitis difusa, recomendando reservar la cirugía de Hartmann para los pacientes de alto riesgo o aquellos hemodinámicamente inestables. Por otra parte, el meta-análisis más reciente, analiza 918 pacientes entre 12 estudios observacionales y 4 ensayos clínicos, reportando que la anastomosis primaria en pacientes hemodinámicamente estables presenta un ratio de persistencia de estomas y una mortalidad menores¹³¹.

La evidencia actual sugiere que, en contexto de diverticulitis perforada, la resección con anastomosis primaria sería el procedimiento de elección. No obstante, en los casos donde practicar una anastomosis no sea seguro (desnutrición, inmunodepresión, inestabilidad hemodinámica, fragilidad, etc) se tendría que considerar realizar una colostomía terminal. A pesar de ello, la última decisión está en manos del cirujano, que es quien deberá elegir el procedimiento más adecuado en el contexto clínico del paciente.

1.8.2.2 Laparoscopia y lavado peritoneal

La elevada morbilidad que conllevan los estomas y la frecuente dificultad en la identificación del lugar de la perforación durante la cirugía, han puesto en cuestión la necesidad de una cirugía resectiva. En 1996 se describió por primera vez el tratamiento de la diverticulitis con peritonitis purulenta mediante lavado laparoscópico, antibióticos y sueroterapia, con una serie de 6 casos y buena evolución de todos ellos¹³².

Más adelante, a la luz de los exitosos resultados asociados a los procedimientos laparoscópicos, estudios observacionales demostraron que evacuar el pus y lavar la cavidad peritoneal por vía laparoscópica, en casos seleccionados, proporciona un buen control de la sepsis, con ratios de mortalidad y riesgo de estoma bajos^{119,133-135}. A partir de estos estudios, desapareció la creencia que la presencia de un absceso o de gas extraluminal eran indicaciones de resección quirúrgica, generalizándose el concepto de que un manejo de la diverticulitis perforada sin resección era posible.

Estudios controlados también han reportado mejores ratios de mortalidad y presencia de estoma con el lavado peritoneal laparoscópico vs la cirugía resectiva. No obstante, sus resultados no han permitido concluir a favor del tratamiento conservador en

relación al objetivo primario, por reportar un ratio de reintervenciones demasiado alto en el grupo lavado (siendo principalmente intervenciones para drenaje percutáneo).

El primer ensayo clínico aleatorizado en este contexto fue el *LADIES Trial*, comparando el lavado peritoneal laparoscópico vs la resección (con o sin anastomosis primaria). El estudio concluyó de forma prematura debido a la detección de un número demasiado elevado de complicaciones en el brazo de lavado laparoscópico. Con inclusión de 90 pacientes, los autores concluyeron que el lavado laparoscópico no era superior a la sigmoidectomía, presentado una morbilidad, mortalidad a 12 meses y ratio de reintervenciones superior¹³⁶. El segundo estudio, el *SCANDIV Trial*, incluyó 199 pacientes asignados de manera aleatoria a lavado peritoneal o resección. Sus resultados inmediatos no apoyaban al manejo conservador pero sus resultados a 1 año de seguimiento no mostraban diferencias entre grupos en términos de mortalidad ni complicaciones¹³⁷. Otro ensayo clínico aleatorizado comparando el lavado laparoscópico y el procedimiento de Hartmann, el *DILALA Trial*, no observó diferencias entre grupos en términos de morbilidad y mortalidad, pero se objetivó un menor tiempo quirúrgico y una menor estancia hospitalaria en el grupo de lavado laparoscópico, concluyendo que éste es un abordaje seguro en pacientes seleccionados¹³⁸.

1.8.2.3 Cirugía profiláctica después de un episodio de diverticulitis complicada

El objetivo de la cirugía profiláctica es evitar una cirugía urgente y su mayor morbilidad, mortalidad y riesgo de estomas. No obstante, elegir a los pacientes que se beneficiarán de ella no es sencillo.

Por una parte, los síntomas funcionales pueden ser difíciles de distinguir de los causados por los divertículos, aunque la inflamación no resuelta se puede identificar por la presencia de valores de PCR persistentemente elevados en los controles analíticos, presencia de inflamación de los divertículos en la FCS o por la detección de una masa abdominal palpable en la exploración abdominal¹³⁹.

Por otra, aunque los beneficios del abordaje laparoscópico son conocidos (en términos de menor dolor postoperatorio, menor riesgo de infección de herida, hernia incisional y/o íleo postoperatorio y menor estancia hospitalaria), la sigmoidectomía laparoscópica electiva también asocia morbi-mortalidad.

Además, cabe considerar que en ocasiones la cirugía no elimina completamente la enfermedad, ya que más segmentos colónicos pueden estar afectados o estarlo en el futuro. Series reportan que un 27-33% de los pacientes sometidos a cirugía electiva tras un episodio de DA tendrán síntomas persistentes y que un 1-15% presentarán un nuevo episodio de DA, de los cuales aproximadamente un 1% requerirán una nueva resección¹⁴⁰⁻¹⁴³.

A finales del s. XX las principales guías clínicas recomendaban realizar cirugía electiva después de dos episodios documentados de DA no complicada o después de un episodio de DA complicada que no hubiera requerido tratamiento quirúrgico urgente^{83,144,145}. No obstante, a principios del s. XXI estas recomendaciones fueron cuestionadas en dos publicaciones importantes^{140,141} y, desde 2006, éstas no se incluyen en la guía de parámetros clínicos de la ASCRS ni en la guía de la *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*^{110,146}.

Actualmente, para la indicación de la cirugía electiva existe una clara tendencia hacia una actitud más conservadora e individualizada para cada paciente. La justificación de esta tendencia radica en dos conceptos: (1) que la cirugía profiláctica no está exenta de riesgos y (2) que ésta no protege ante el riesgo de recurrencia.

En 2018, *You et al* publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado para determinar la mejor actitud después de un primer episodio de DA complicada con neumoperitoneo y/o absceso tratado de manera conservadora: la cirugía electiva o la observación. Estudiaron 107 pacientes y, analizando la recurrencia a los 24 meses, reportaron un 18% de fallo del tratamiento conservador, evolucionando favorablemente sin cirugía la mayoría de pacientes¹⁴⁷.

El *DIRECT Trial* es el único ensayo clínico aleatorizado que compara la cirugía electiva vs el tratamiento conservador en pacientes con diverticulitis recurrente (> 2 episodios en 2 años) y/o molestias abdominales persistentes (> 3 meses) después de un episodio de DA. Con una inclusión de 109 pacientes, observaron una mejor calidad de vida y mejor control de los síntomas en el grupo sometido a sigmoidectomía. No obstante, reportaron en este mismo grupo un 15% de reintervenciones y un 11% de dehiscencia anastomótica¹⁴³.

Por otra parte, un estudio poblacional reciente con inclusión de más de diez mil pacientes tratados con colectomía electiva vs tratamiento conservador después de un

episodio de absceso diverticular resuelto de manera efectiva con tratamiento médico, demostró que la cirugía en este contexto tiene pocas ventajas. Reportó que la colectomía electiva se asociaba a un coste más elevado, una hospitalización más prolongada y a un mayor riesgo de estoma¹⁴⁸.

A pesar que los resultados de los estudios disponibles son dispares, hoy día la indicación de cirugía electiva es clara en pacientes con enfermedad estenosante, fistulización a otros órganos o sintomatología crónica persistente¹¹. En el resto de casos, el número, la severidad, la temporalidad y la localización de los episodios de DA, junto con la edad del paciente y la presencia de co-morbilidades son datos esenciales que ayudarán al cirujano a determinarse por esta actitud^{75,149}.

1.9- Tratamiento en casos especiales

1.9.1- Pacientes inmunodeprimidos

La incidencia de DA complicada en pacientes inmunodeprimidos es, aproximadamente, un 1% superior que en pacientes inmunocompetentes, y habitualmente presenta un curso más agresivo, con mayor número de complicaciones y recurrencias¹⁵⁰.

La decisión terapéutica en estos pacientes es, cuando menos, complicada. Por una parte, por el hecho de estar en tratamiento inmunosupresor o corticoesteroideo crónico, son un subgrupo de pacientes único con mayor riesgo de mortalidad y de fracaso terapéutico ante un tratamiento médico aislado. Por otra, hay que considerar que una cirugía mayor abdominal los expone a una gran morbilidad y puede provocar la interrupción del tratamiento médico sistémico que les ayuda a controlar su enfermedad de base y mejora su supervivencia (por ejemplo un tratamiento quimioterápico). Con estos hechos en consideración, durante décadas, se ha recomendado la cirugía electiva después del primer episodio de DA en los pacientes inmunodeprimidos^{10,151}.

No obstante, hay poco conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad diverticular en pacientes inmunodeprimidos. Los estudios disponibles en este subgrupo de pacientes son escasos y sus resultados están limitados por muestras pequeñas, diferentes tipos de inmunosupresión y seguimientos cortos^{10,152}.

Ante un escenario de cirugía urgente, algunas guías clínicas recomiendan actos quirúrgicos tempranos que asocien un riesgo de complicaciones mínimo, como la resección con colostomía terminal ¹⁰⁹. No obstante, estudios muestran que la resección con anastomosis primaria, con ileostomía de protección, es un procedimiento seguro en pacientes seleccionados y que, para la decisión de practicar o no una anastomosis primaria, el clínico se puede guiar scores predictivos de mortalidad postoperatoria ¹⁵³.

Para el seguimiento de estos pacientes se recomienda un control estrecho mediante TC abdominal para identificar colecciones y/o inflamación pericolónica persistentes, cuya presencia indicaría una cirugía electiva ¹⁵⁴.

Biondo et al analizaron la recurrencia y virulencia de los episodios de DA correlacionándolos con el estado de inmunosupresión ¹⁵³. Observando un ratio de recurrencia similar entre los pacientes inmunodeprimidos e inmunocompetentes, concluyeron que, después de un tratamiento médico efectivo, los pacientes con inmunosupresión no deberían someterse a una sigmoidectomía electiva.

Considerando la escasa evidencia actual y a la luz de estos resultados, no se recomienda la sigmoidectomía profiláctica en pacientes inmunodeprimidos después de un episodio de DA. Las principales guías clínicas recomiendan que la decisión de cirugía electiva en estos pacientes siga los mismos principios que en los pacientes inmunocompetentes y no se recomiende de rutina ¹¹.

1.9.2- Pacientes jóvenes

Históricamente la DA en los pacientes jóvenes (menos de 50 años) se ha asociado a una peor evolución clínica y la edad ha sido utilizada durante muchos años como una indicación para la cirugía electiva, recomendando la resección quirúrgica en estos pacientes después de un único episodio de DA.

No obstante, estudios muestran que la enfermedad diverticular en pacientes jóvenes no tiene un curso particularmente agresivo y tiene unos ratios de recurrencia similares a los evidenciados en pacientes de mayor edad ¹⁵⁵.

En relación a un posible aumento de la severidad de los episodios de DA en este escenario, se ha observado que estos pacientes tienen mayor ratio de complicaciones no por mecanismo patológico sino por causa cronológica, pues sufren más retrasos en el diagnóstico y éste a menudo se produce durante una laparoscopia exploradora por falta de mejora clínica. Así mismo, se ha observado que la recurrencia de los episodios de DA en los jóvenes viene determinada por la severidad del episodio en la TC abdominal y no por la edad per se, invitando a un manejo más conservador en estos pacientes¹⁵⁶.

Ante estos resultados, las principales guías clínicas desaconsejan utilizar la edad *per se* como criterio para indicar la cirugía electiva y recomiendan que la decisión quirúrgica en estos pacientes siga los mismos principios que en la población general^{111,109}.

1.9.3- Diverticulitis crónica recurrente

Estudios recientes se han focalizado en el uso de mesalamina, rifaximina y probióticos para el tratamiento de los síntomas crónicos y la prevención de recaídas¹⁰⁹.

La mesalamina, también conocida como mesalazina o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), es un fármaco antiinflamatorio utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los estudios en el marco de la diverticulitis son pequeños y fueron iniciados desde el conocimiento de su etiopatogenia inflamatoria pero, a fecha de hoy, sus resultados no permiten recomendar su uso sistemático.

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro de administración oral y absorción predominantemente intestinal. Los estudios disponibles sobre su uso en la enfermedad diverticular son heterogéneos: emplean dosis variables (entre 400 y 1650 mg), reportan pautas de administración dispares (continua vs cíclica), duraciones terapéuticas diversas (de 3-15 días al mes) y se administran solos o en asociación con otros tratamientos (mayormente la fibra dietética). No obstante, parece un fármaco prometedor pues hay estudios que han demostrado disminución del dolor abdominal en pacientes con enfermedad diverticular sintomática crónica hasta los dos años de tratamiento^{157,158}. Su valor en la prevención de las complicaciones y en la prevención

de recurrencias necesita ser verificado. A fecha de hoy tampoco existe evidencia sobre su eficacia en el tratamiento de la DA leve ^{159,160}.

Por el conocido papel de la microbiota intestinal en la sintomatología de la enfermedad diverticular, estudios reportan desaparición total de los síntomas en el 70% y mejora de los mismos en el 77% de los pacientes a los seis meses de tratamiento oral con una mezcla de *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp* ¹⁶¹. Sin embargo, se necesita una mejor caracterización del microbioma para poder hacer una recomendación amplia ^{162,163}.

2- JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La enfermedad diverticular es una patología muy prevalente a nivel mundial y también en nuestro país. Su incidencia creciente, con aparición a edades cada vez más tempranas, y su curso crónico-recurrente, la convierten en una enfermedad con un impacto notable en la sanidad y la economía. Su complicación más frecuente es la DA leve, representando cerca del 80% de todos los episodios de DA ¹³.

Desde su descripción, el tratamiento de la DA se ha basado en opiniones de expertos y evidencia de poco fundamento científico, consistiendo en un ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico EV en todos los casos, atribuyéndole un origen infeccioso ^{88,89}. En los últimos años, ante la emergencia de estudios sobre una fisiopatología inflamatoria y ante una mayor preocupación por los efectos nocivos derivados del uso indiscriminado de antibióticos, los estudios en este campo se han multiplicado ⁴⁶⁻⁴⁸. Consecuencia de ello, el tratamiento de la DA no complicada se ha visto replanteado desde dos vertientes importantes: la necesidad de dar antibióticos y la necesidad de ingresar a todos los pacientes.

A principios del s.XXI aparecieron las primeras evidencias sobre la seguridad del tratamiento ambulatorio de la DA en casos seleccionados, validada por equipos nacionales y respaldada por las principales guías de práctica clínica internacionales. Los estudios sobre la adecuación de los antibióticos son más recientes, siendo la mayoría pequeños y heterogéneos, pero en los últimos años se han publicado dos ensayos clínicos controlados han demostrado que los antibióticos no aportan beneficio en el tratamiento de la DA leve ^{91,93}. Desde la aparición de estos estudios se han publicado diferentes estudios de validación, aumentando la evidencia sobre la seguridad de la omisión de los antibióticos en este contexto ⁹⁴⁻⁹⁶. Sin embargo, sus diferencias en diseño y metodología hacen difícil la extrapolación de los resultados a la práctica clínica general.

Considerando la escasez de estudios metodológicamente potentes sobre la seguridad de una terapia antibiótica selectiva, la ausencia de datos comparativos sobre la seguridad y eficacia del tratamiento ambulatorio sin antibiótico para la DA leve y con la intención de homogeneizar la práctica clínica en nuestro país, se presentan los resultados del *DINAMO Trial*, un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto y de no-inferioridad que compara la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio de la DA leve sin antibiótico con el tratamiento clásico con antibiótico.

3- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

El tratamiento ambulatorio sin antibiótico de la DA leve no es inferior al tratamiento con antibiótico en términos de eficacia medida en tasa de ingreso.

Objetivos:

El objetivo principal del estudio era determinar si había diferencias en la tasa de ingreso entre los pacientes con DA leve tratados con o sin antibiótico.

Como objetivos secundarios:

1. Analizar las diferencias entre grupos en relación al número y el motivo de las reconsulta al servicio de urgencias.
2. Analizar las diferencias entre grupos en relación al motivo de ingreso.
3. Estudiar y comparar las complicaciones y su tratamiento en los diferentes grupos terapéuticos.
4. Analizar las diferencias entre grupos en la recuperación del episodio en diferentes momentos temporales.
5. Analizar si existen diferencias entre grupos en relación al control del dolor en diferentes momentos temporales.

4- MÉTODO

4.1- Diseño del estudio y objetivos

El *DINAMO Trial (Diverticulitis No-Antibiotic Mild Outpatient)* es un estudio abierto, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado, de no inferioridad, con intención de tratamiento y con asignación paralela, llevado a cabo entre los meses de noviembre de 2016 y enero de 2020, con la participación de 15 unidades de cirugía colorectal de hospitales de segundo y tercer nivel de Cataluña, miembros del *DINAMO-Trial Diverticulitis Study Group* (Anexo).

A continuación se enumeran los hospitales participantes en el estudio. La inclusión de pacientes se inició en noviembre de 2016 en los hospitales marcados con (*). El resto de hospitales se fueron incorporando al estudio en los meses sucesivos.

Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell, Barcelona) *
Consorci Sanitari del Maresme (Mataró, Barcelona) *
Hospital St. Joan de Reus (Reus, Tarragona) *
Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona, Tarragona) *
Hospital St. Pau i Sta. Tecla (Tarragona, Tarragona) *
Hospital comarcal del Vendrell (El Vendrell, Tarragona) *
Hospital St. Joan de Déu de Martorell (Martorell, Barcelona) *
Fundació Privada Hospital Asil de Granollers (Granollers, Barcelona) *
Consorci Sanitari de Terrassa (Terrassa, Barcelona) *
Hospital Sant Joan de Déu – Fundació Althaia (Manresa, Barcelona)
Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona)
Hospital Universitari de Vic (Vic, Barcelona)
Hospital l'Esperit Sant (Sta. Coloma de Gramenet, Barcelona)
Hospital d'Igualada (Igualada, Barcelona)
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi (Sant Joan Despí, Barcelona).

El estudio fue llevado a cabo en consonancia con la Declaración de Helsinki ¹⁶⁴, el protocolo SPIRIT 2013 (Standard Protocol Items for Clinical Trials) ¹⁶⁵ y las leyes y regulaciones españolas para la investigación biomédica, con autorización de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). El protocolo de estudio, la documentación para los pacientes y el documento de consentimiento

informado fueron aprobados por los comités de ética de todos los centros participantes, de acuerdo con el Real Decreto 1090/2015, 4 de diciembre. El estudio fue registrado en la base de datos de ensayos clínicos americana ClinicalTrials.gov (ID: NCT02785549) y en la base de datos del registro europeo de ensayos clínicos (EudraCT number: 2016-001596-75). El protocolo del estudio fue publicado con anterioridad por nuestro equipo¹⁶⁶.

4.2- Participantes

Para el diagnóstico de DA se ha utilizado la clasificación radiológica de *mNeff*, por haber sido previamente utilizada por nuestro equipo y por las ventajas demostradas en estudios previos^{86,87,94}.

Criterios de inclusión

Para la inclusión en el estudio, un paciente debía cumplir todos los siguientes criterios:

1. Edad entre 18-80 años (*incluidos*)
2. Diagnóstico de DA grado 0 *mNeff* (*TC abdominal*)
3. Ausencia de un episodio de DA en los 3 meses anteriores a la consulta a urgencias
4. Ausencia de tratamiento antibiótico por cualquier motivo en las 2 semanas previas a la consulta a urgencias
5. Ausencia de comorbilidades significativas:
 - a. *Diabetes mellitus con afectación orgánica (retinopatía, angiopatía, nefropatía)*
 - b. *Evento cardiológico en los 3 meses anteriores a la consulta a urgencias (infarto agudo de miocardio, ángor, insuficiencia cardíaca)*
 - c. *Descompensación de una hepatopatía crónica en los 3 meses anteriores a la consulta a urgencias (Child \geq B)*
 - d. *Enfermedad renal en fase terminal*
6. Inmunocompetencia o ausencia de todos los siguientes caracteres:
 - a. *Enfermedad neoplásica activa*
 - b. *Malignidad hematológica*
 - c. *Virus de la inmunodeficiencia humana con recuento bajo de CD4+ (SIDA)*

- d. *Tratamiento crónico con corticoides*
 - e. *Terapia inmunosupresora*
 - f. *Trasplante*
 - g. *Esplenectomía*
 - h. *Inmunodeficiencia genética*
7. Capacidad cognitiva adecuada
 8. Consentimiento del paciente
 9. Soporte familiar adecuado
 10. Buen control de síntomas en urgencias
 11. Presencia de máximo uno de los siguientes signos:
 - a. $T \geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T < 36\text{ }^{\circ}\text{C}$
 - b. $L > 12,000/\mu\text{L}$, $L < 4000/\text{MI}$
 - c. $\text{FC} > 90\text{ bpm}$
 - d. $\text{FR} > 20\text{ rpm}$
 - e. $\text{PCR} > 15\text{ mg/dL}$

Criterios de exclusión

De la misma manera, se excluían los pacientes con alguna de las siguientes condiciones:

1. Mujeres embarazadas o lactando
2. Edad < 18 años o > 80 años
3. Alergia a alguno de los fármacos del estudio
4. Diagnóstico de DA grado ≥ 1 *mNeff (TC abdominal)*
5. Antecedente de un episodio de DA en los 3 meses anteriores a la consulta a urgencias
6. Enfermedad inflamatoria intestinal
7. Tratamiento antibiótico por cualquier motivo en las 2 semanas previas a la consulta a urgencias
8. Presencia de comorbilidades significativas:
 - a. *Diabetes mellitus con afectación orgánica (retinopatía, angiopatía, nefropatía)*
 - b. *Evento cardiológico en los 3 meses anteriores a la consulta a urgencias (infarto agudo de miocardio, ángor, insuficiencia cardíaca)*

- c. *Descompensación de una hepatopatía crónica en los 3 meses anteriores a la consulta a urgencias (Child \geq B)*
 - d. *Enfermedad renal en fase terminal*
9. Inmunodepresión o presencia de alguno de los siguientes caracteres:
- a. *Enfermedad neoplásica activa*
 - b. *Malignidad hematológica*
 - c. *Virus de la inmunodeficiencia humana con recuento bajo de CD4+ (SIDA)*
 - d. *Tratamiento crónico con corticoides*
 - e. *Terapia inmunosupresora*
 - f. *Trasplante*
 - g. *Esplenectomía*
 - h. *Inmunodeficiencia genética*
10. Ausencia de consentimiento del paciente
11. Capacidad cognitiva no adecuada
12. Soporte familiar no adecuado
13. Mal control sintomático a urgencias (EVA \geq 5)
14. Tener un SIRS

Se mantuvo registro de todos los pacientes con DA leve (0 *mNeff*) no incluidos en el estudio y de la razón de su exclusión, siguiendo las directrices marcadas por la declaración de CONSORT (Consolidated Standards for Reporting Trials), extendida para estudios de no-inferioridad^{167,168}.

4.3- Aleatorización y enmascaramiento

A todos los pacientes que presentaban un cuadro clínico compatible con diverticulitis, se les practicaba un análisis de sangre y una TC abdominal. A la espera de los resultados de las pruebas complementarias, en urgencias se iniciaba tratamiento sintomático con paracetamol, dexketoprofeno, omeprazol y/o metoclopramida EV, además de sueroterapia, según cada caso.

Una vez confirmado el diagnóstico de DA leve por TC (grado 0 *mNeff*)^{86,87}, los pacientes que cumplían los criterios de inclusión eran invitados a participar en el estudio. Si aceptaban participar, daban su consentimiento mediante la firma de un

documento de "consentimiento informado" (Anexo) y eran asignados 1:1 de manera aleatoria a uno de los dos grupos terapéuticos, utilizando un sistema de aleatorización vinculado al procesador de texto Microsoft Access[®]. El responsable de la aleatorización era el cirujano a cargo del paciente en cada uno de los centros participantes. El estudio era abierto y no había enmascaramiento de los pacientes ni de los cirujanos.

Los pacientes eran tratados según el protocolo de cada centro si no aceptaban participar en el estudio o si no se conseguía alcanzar un buen control sintomático durante una observación en urgencias de como máximo 24 horas.

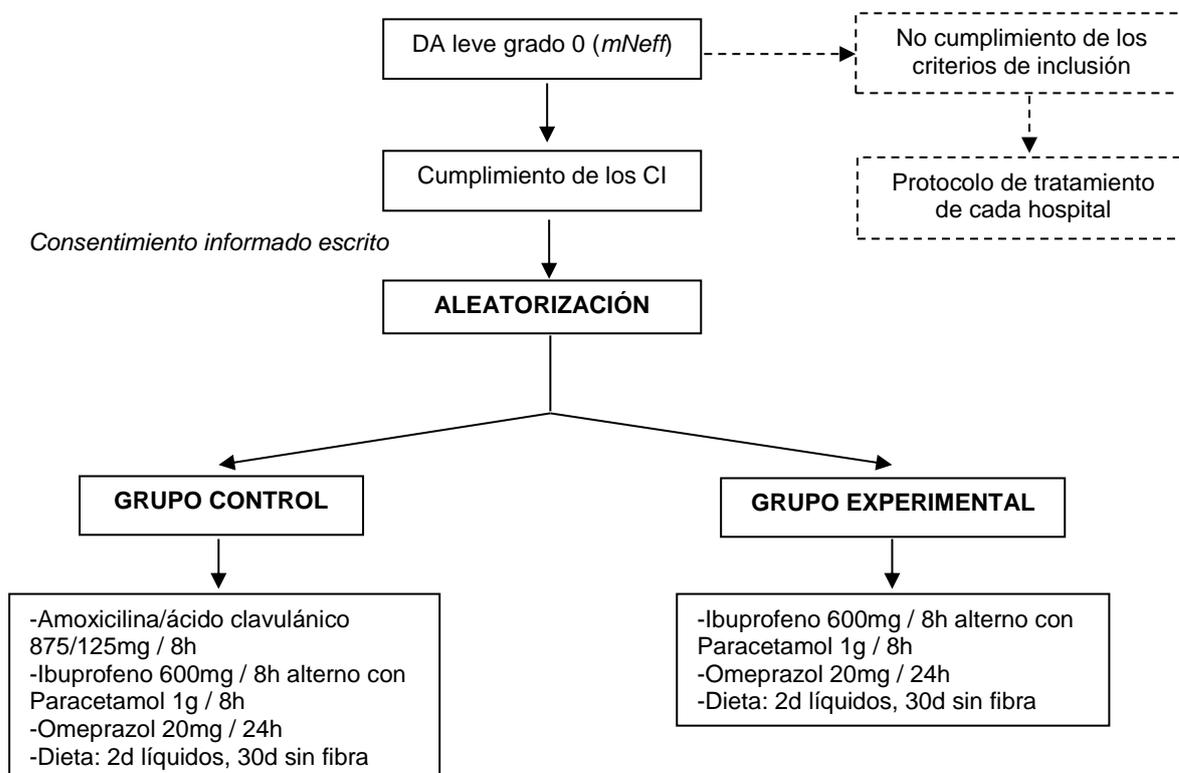
4.4- Procedimiento

En el grupo experimental (GE), los pacientes recibían tratamiento antiinflamatorio y sintomático con ibuprofeno 600mg / 8h alternado con paracetamol 1g / 8h y omeprazol 20mg / 24h⁹⁴. En el grupo control (GC), los pacientes, además, eran tratados con amoxicilina-ácido clavulánico 875/125mg / 8h^{86,92} (Fig 5). La elección del tratamiento antibiótico tuvo en cuenta las recomendaciones de la ASCRS y los resultados de estudios previos^{91,109,111,169}.

Los dos grupos seguían una dieta líquida durante 2 días seguida de una dieta baja en fibra durante 30 días en total. El tratamiento médico se iniciaba en urgencias. La vía de administración era EV en urgencias y oral al alta. La duración del tratamiento médico (con o sin antibióticos) era de 7 días, considerando los protocolos aplicados en la literatura existente^{91,104,105,107,170}.

Adjunto al informe de alta, los pacientes recibían los siguientes documentos: una copia firmada del documento de "consentimiento informado", un documento con información sobre el estudio y una hoja de tratamiento donde se detallaba el tratamiento médico, las recomendaciones dietéticas y el recordatorio de los controles clínicos y los síntomas de alarma para la reconsulta a urgencias (Anexo). Ningún paciente recibió ninguna compensación económica por su participación en el estudio.

Figura 5. Protocolo de estudio



4.4.1- Seguimiento

Ambos grupos eran sometidos a los mismos controles clínicos, con evaluaciones a los 2, 7, 30 y 90 días del episodio. Los controles se llevaban a cabo por parte de cirujanos de la unidad de coloproctología. En cada control se hacía una valoración general (exploración física), se evaluaba la evolución clínica, se registraba el grado de dolor medido con una escala visual analógica (EVA 0-10) y se valoraba el grado de cumplimiento terapéutico. Si en cualquiera de los controles se detectaba una mala evolución clínica o un mal control sintomático, el paciente era referido al servicio de urgencias. Los pacientes también reconsultaban a urgencias si, a su criterio y basado en la información escrita y oral recibida, presentaban algún síntoma de alarma (temperatura > 38°C, dolor abdominal y/o vómitos).

Cada centro mantenía control de la evolución clínica y los episodios de reconsulta a urgencias de los pacientes incluidos. Durante todo el estudio se mantuvo relación estrecha entre los hospitales participantes, a través de una o dos personas de contacto en cada centro, para facilitar la comunicación y el intercambio de datos. El estado del estudio y la evolución de los pacientes eran analizados trimestralmente, de cara a controlar el número de pacientes incluidos, identificar posibles efectos adversos y/o detectar errores de manejo en las bases de datos. Además, una *Newsletter* electrónica de uso interno era distribuida cada 3-4 meses para mantener actualizados todos los participantes en el estudio.

4.4.2- Actitud en caso de reconsulta a urgencias

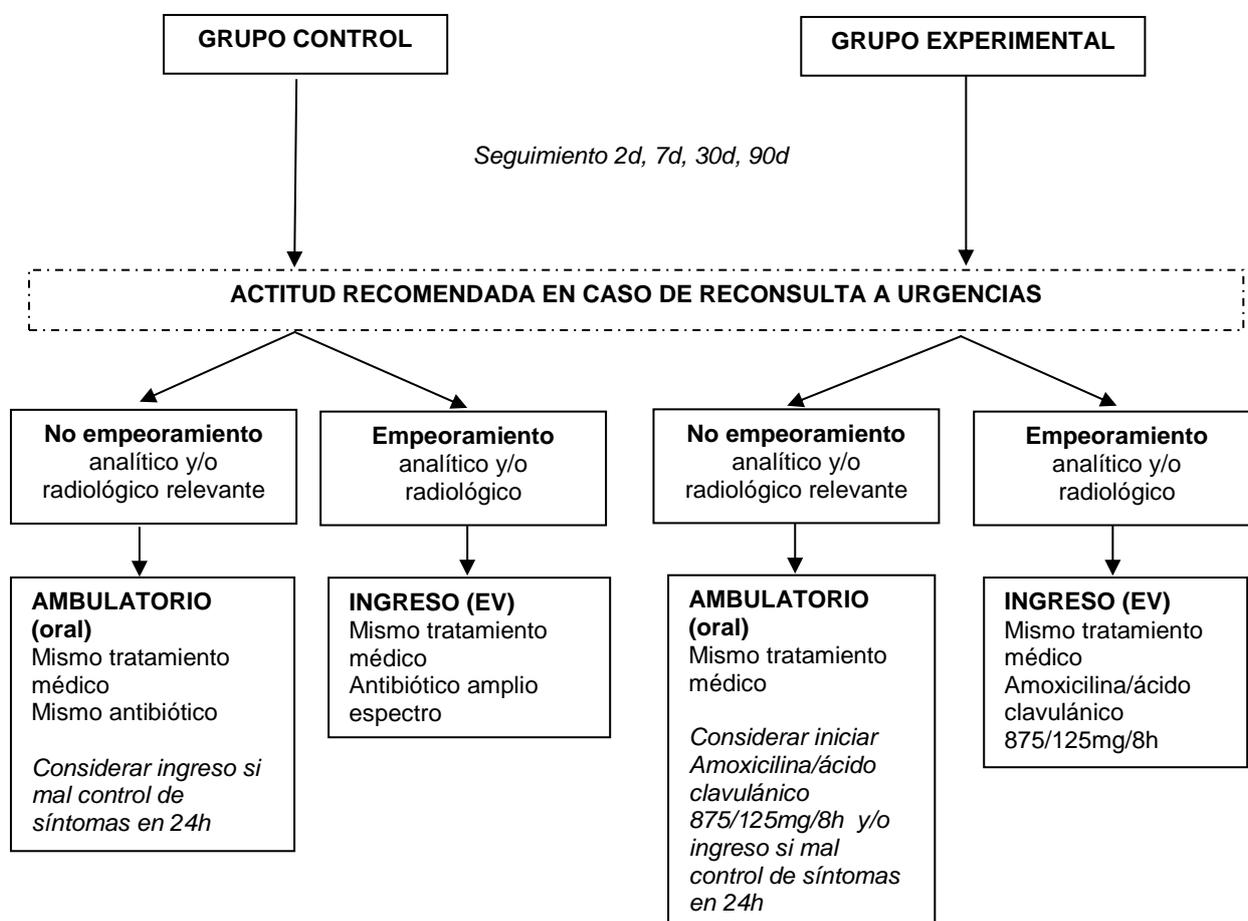
Ante cualquier reconsulta a urgencias, se repetían las pruebas complementarias (análisis de sangre y TC abdominal). Del mismo modo que en la visita inicial, a la espera de los resultados de las pruebas complementarias, se iniciaba tratamiento sintomático con paracetamol, dexketoprofeno, omeprazol y/o metoclopramida EV, además de sueroterapia, según cada caso.

Si la reconsulta se producía más allá de los 3 meses de la visita inicial a urgencias, de acuerdo con los criterios de inclusión, se consideraba como un nuevo episodio. Independientemente del tratamiento aplicado a la reconsulta, en todos los casos se mantenía el seguimiento protocolizado.

En *ausencia* de empeoramiento analítico (leucocitosis y/o PCR) y/o radiológico significativo, se mantenía el mismo tratamiento en régimen ambulatorio en los dos grupos. Se valoraba el ingreso hospitalario para tratamiento EV en ambos grupos en caso de no alcanzar un buen control sintomático después de 24 horas de observación en urgencias. En este mismo contexto, en el GE además se consideraba iniciar tratamiento antibiótico (amoxicilina-ácido clavulánico 875/125mg / 8h).

En *presencia* de empeoramiento analítico (leucocitosis y/o PCR) y/o radiológico significativo, se recomendaba ingreso en todos los pacientes. Además, en el GE se iniciaba tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico 875/125mg / 8h y en el GC se ampliaba el espectro antibiótico según los protocolos microbiológicos de cada hospital. La vía de administración era escogida según tolerancia. En ambos grupos se mantenía el mismo tratamiento sintomático y antiinflamatorio (Fig 6).

Figura 6. Protocolo de actuación recomendada en caso de reconsulta a urgencias



4.5- Tamaño muestral

Con un margen de no inferioridad del 7% (Δ), una protección contra el error tipo I del 2,5%, una protección contra el error tipo II del 20% y estimando una pérdida del 10% de los pacientes, se concluyó que el número de pacientes a incluir era 460, correspondiendo a 230 pacientes por brazo.

Estos cálculos se basaron en los resultados de un estudio previo de nuestro grupo. El margen delta se obtuvo en relación a la tasa de éxito del 93% del protocolo de tratamiento ambulatorio de la DA no complicada ⁸⁷.

4.6- Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha llevado a cabo respetando los principios especificados en la International Conference on Harmonization (ICH) Topic E9 (CPMP / ICH / 363/96). El objetivo primario ha analizado con "intención de tratar" (ITT) y "por protocolo" (PP), pues todos los pacientes aleatorizados recibieron tratamiento. La descripción de las variables y el análisis estadístico se han realizado a través del programa SPSS versión 26 (Statistical Package for the Social Sciences Program, SPSS Inc., Chicago, IL).

Las variables cuantitativas con distribución normal se han descrito a través de medias y desviaciones estándar (DE), mientras que las variables cuantitativas sin distribución normal se han descrito mediante medianas y rangos intercuartil (IQR). Las variables cualitativas o categóricas se han expresado con números absolutos y porcentajes.

Se ha determinado el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la diferencia para el objetivo primario (margen α 5% unilateral) para concluir la "no-inferioridad" cuando el margen inferior de este intervalo se sitúa por debajo del límite de no inferioridad establecido ($\Delta = 7\%$).

La prueba paramétrica de T-Student se ha utilizado para el análisis estadístico de las variables cuantitativas con grupos independientes si se cumplían las condiciones para su aplicación. Para variables cualitativas (categóricas o nominales) los tratamientos se han comparado con el test de Pearson- χ^2 . La consulta a urgencias se ha analizado mediante la estimación de Kaplan-Meier y el test de Log-rank con un intervalo de confianza del 95% siempre que era posible. Se ha considerado la significación estadística ante valores de p inferiores a 0,05.

5- RESULTADOS

5.1- Participación

Desde el 18 de noviembre de 2016 al 14 de enero de 2020, 849 pacientes con diagnóstico de DA leve (grado 0 *mNeff*⁸⁶) visitaron los servicios de urgencias de los diferentes hospitales participantes en el estudio. Cumpliendo con los criterios de inclusión, 480 pacientes con DA leve fueron asignados de forma aleatoria al GE (n = 242) o al GC (n = 238). Debido a que se mantuvo un recuento trimestral de la inclusión de pacientes, la primera vez en que se superó el tamaño muestral fue en enero de 2020 con 480 pacientes, que representa la muestra del estudio (Tabla 6).

Durante el período de estudio se excluyeron 369 pacientes: 320 no cumplían los criterios de inclusión, 40 no aceptaron participar y no firmaron el consentimiento informado y 9 no se incluyeron por error (Tabla 7).

Tabla 6. Inclusión y exclusión de pacientes por hospital

Hospital	Incluidos en el estudio			Excluidos
	GC	GE	N global (%)	n (%)
Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell)	43	58	101 (21)	84 (22,7)
Consorci Sanitari del Maresme (Mataró)	37	54	91 (18,9)	37 (10)
Hospital St. Joan de Reus	40	15	55 (11,4)	5 (1,3)
Hospital St. Joan de Déu - Fundació Althaia (Manresa)	24	22	46 (9,6)	35 (9,5)
Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona)	14	30	44 (9,2)	1 (0,3)
Hospital St. Pau i Sta. Tecla (Tarragona)	31	6	37 (7,7)	9 (2,4)
Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)	13	9	22 (4,6)	23 (6,2)
Hospital St. Joan de Déu de Martorell	6	15	21 (4,4)	15 (4)
Fundació Privada Hospital Asil de Granollers	8	8	16 (3,3)	57 (15,4)
Hospital Universitari de Vic	2	9	11 (2,3)	14 (3,8)
Consorci Sanitari de Terrassa	8	3	11 (2,3)	12 (3,2)
Hospital Esperit Sant (Sta. Coloma de Gramenet)	5	5	10 (2)	20 (5,4)
Hospital d'Igualada	2	7	9 (1,8)	48 (13)
Hospital comarcal del Vendrell (Tarragona)	4	1	5 (1)	8 (2,2)
Hospital Moisès Broggi (Sant Joan Despí)	1	0	1 (0,2)	1 (0,3)
	238	242	480	369

Tabla 7. Pacientes excluidos

No cumplimiento de los criterios de inclusión (n=320)	SIRS (n=68) Mal control de síntomas en urgencias (n=65) Alergia a alguno de los fármacos del estudio (n=49) Tratamiento antibiótico por cualquier motivo en las dos semanas previas a la consulta a urgencias (n=48) > 80 años de edad (n=42) Episodio de DA en los tres meses previos a la consulta a urgencias (n= 21) Comorbilidades significativas (n=15) Inmunodepresión (n=6) Enfermedad inflamatoria intestinal (n=3) Soporte familiar inadecuado (n=3)
No consentimiento informado (n=40)	
Error de inclusión (n=9)	

Todos los pacientes asignados a un brazo de tratamiento (intención de tratar) recibieron el tratamiento protocolizado (por protocolo). Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados en régimen ambulatorio, siendo dados de alta del servicio de urgencias una vez alcanzado el control de síntomas. El estudio finalizó en abril 2020, cuando el último paciente incluido recibió la última visita de seguimiento.

Los grupos de estudio eran homogéneos, sin diferencias estadísticamente significativas en relación a edad, género, temperatura axilar, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, leucocitosis y/o dolor (EVA) registrados en la consulta inicial a urgencias (Tabla 8). Sólo se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación a los valores de PCR pero sin relevancia clínica en este contexto, pues carece de un claro valor pronóstico o de gravedad y de un punto de corte específico^{67,68}.

Tabla 8. Características basales de la muestra

	GC (n=238)	GE (n=242)	p
Edad (años) / Mediana (IQR)	57 / (19)	59 / (18)	0,13*
Género (♂:♀)	120:118	104:138	0,12**
Temperatura (°C) / Mediana (IQR)	36,3 / (0,7)	36,4 / (0,8)	0,63***
Frecuencia respiratoria (rpm) / Mediana (IQR)	21 / (.00)	21 / (1)	0,07*
Frecuencia cardíaca (lpm) / Mediana (IQR)	80 / (16)	80 / (15)	0,31*
PCR (mg/dL) / Mediana (IQR)	4,4 / (5,5)	5,1 / (6,5)	0,01*
Leucocitosis (U/ µL) / Media (DS)	10,691 / (2,979)	10,822 / (3,023)	0,63
Dolor (EVA) / Mediana (IQR)	5 / (3)	4 / (2)	0,07*

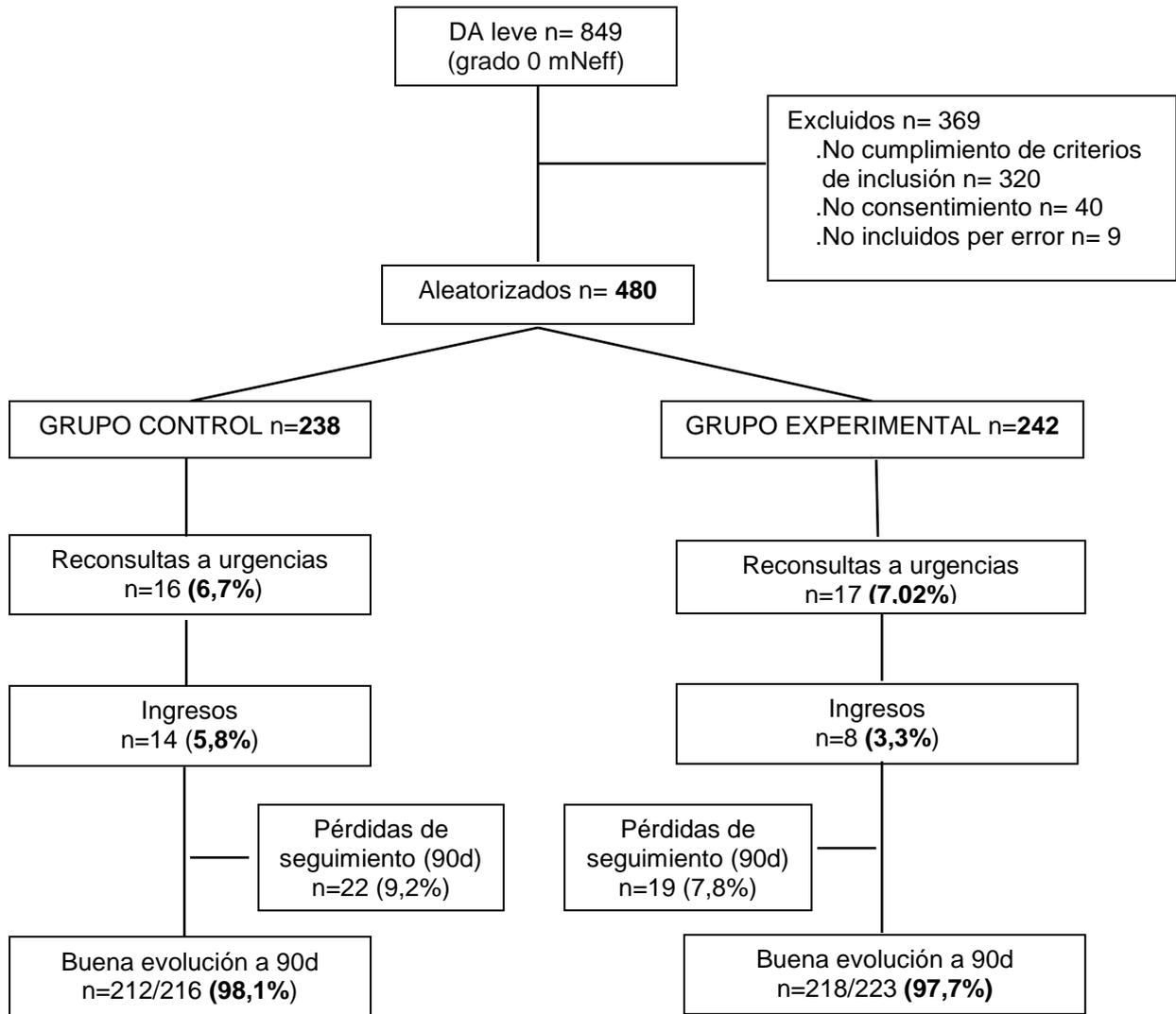
Abreviaturas: * — Test U de Mann-Whitney, ** — Test exacto de Fisher, *** — Test de T-Student.

5.2- Resultados

En el GC, 16/238 (6,7%) pacientes reconsultaron a urgencias durante el período de estudio. De éstos, 14/238 (5,8%) ingresaron en el hospital, los demás se trataron en régimen ambulatorio. Al seguimiento a 3 meses, con un 9,2% (22/238) de pérdidas de seguimiento, un 98,1% de (212/216) de los pacientes presentaban una buena evolución clínica con el tratamiento protocolizado (Fig 7).

En el GE, 17/242 (7,02%) pacientes reconsultaron a urgencias durante el periodo de estudio, de los cuales 8/242 (3,3%) requirieron ingreso hospitalario. Al seguimiento a los 3 meses del episodio inicial, con un 7,8% (19/242) de pérdidas de seguimiento, un 97,7% (218/223) de los pacientes presentaban una evolución clínica favorable con el tratamiento sin antibiótico (Fig 7).

Figura 7. Diagrama CONSORT

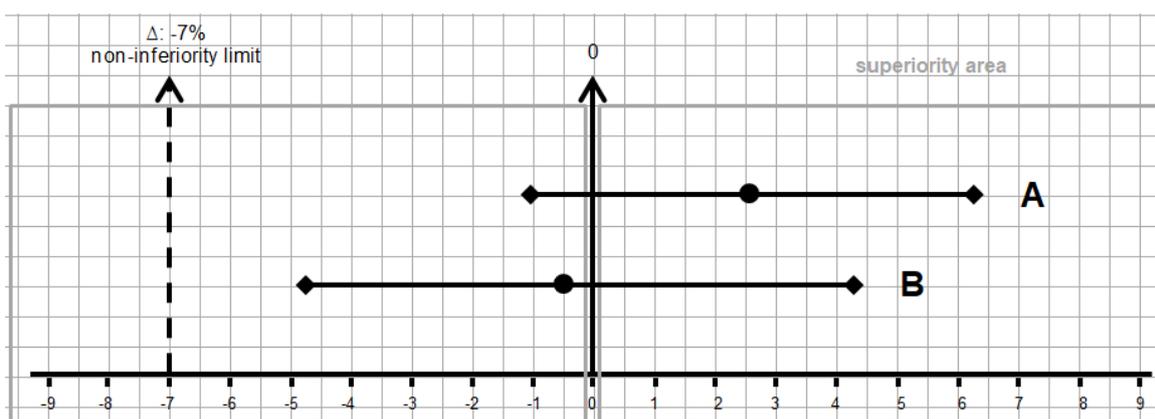


5.2.1- Ingresos hospitalarios

Durante el periodo de estudio, las reconsultas a urgencias significaron un 4,6% de ingresos hospitalarios (22/480): 5,8% (14/238) en el GC y 3,3% (8/242) en el GE, con una diferencia del 2,58 % (IC 95%: 6,32 a -1,17), sin significación estadística ($p = 0,19$) (Fig 8-A).

Se observa que el tratamiento sin antibiótico no es inferior al tratamiento estándar en término de ingresos hospitalarios, considerados fallos del tratamiento ambulatorio.

Figura 8. Diferencias en los ingresos y reconsultas a urgencias entre grupos de tratamiento



Seguimiento a 90 días	GC (%)	GE (%)	p	IC 95% (GC (%) a GE (%))
(A) Ingresos	14/238 (5,8)	8/242 (3,3)	0,19	2,58 (6,32 a -1,17)
(B) Reconsultas a urgencias	16/238 (6,72)	17/242 (7,02)	1	-0,3 (4,22 a -4,83)

A- Pacientes ingresados tras una reconsulta. **B-** Pacientes que reconsultaron a urgencias. Las barras de error indican los IC del 95% bilaterales. La flecha discontinua en $x = \Delta$ indica el margen de no inferioridad. La flecha continua indica el cero. La región a la derecha de $x = \Delta$ indica la zona de no inferioridad.

La mayoría de los ingresos respondieron al protocolo de actuación recomendada en caso de reconsulta a urgencias y se produjeron en contexto de empeoramiento significativo de las pruebas complementarias (TC abdominal y/o análisis de sangre). Sin embargo, la última decisión sobre el ingreso del paciente recaía sobre el clínico.

5.2.2- Reconsultas a urgencias

Durante el período de estudio se registraron 40/480 (8,3%) reconsultas, correspondientes a 33 pacientes: 16/238 (6,72%) en el GC y 17/242 (7,02%) en el GE, con una diferencia del -0,3% (IC 95%: 4,22 a -4,83), no estadísticamente significativa ($p = 1$) (Fig 8-B). Se observa que el tratamiento ambulatorio sin antibiótico no es inferior al tratamiento estándar en relación a las reconsultas a urgencias.

En el GC se registraron 21 reconsultas correspondientes a 16 pacientes. En el GE se registraron 19 reconsultas correspondientes a 17 pacientes. Un total de 29 pacientes reconsultaron una vez (14 del GC y 15 del GE), 2 pacientes reconsultaron en dos ocasiones (ambos del GE), 1 paciente del GC reconsultó tres veces y 1 paciente del GC reconsultó cuatro veces. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0,4$). Hubo 447 pacientes que no reconsultaron nunca a urgencias.

En el GC, el 42,9% (9/21) de los pacientes fueron ingresados por mostrar empeoramiento de alguna de las pruebas practicadas. En el resto (12/21), las pruebas no mostraban diferencias en comparación a las practicadas en la visita inicial a urgencias, no obstante 5/21 (23,8%) pacientes ingresaron para control de síntomas. Sólo 7/21 (33,3%) pacientes se pudieron mantener bajo el mismo tratamiento: amoxicilina-ácido clavulánico en régimen ambulatorio (Fig 9).

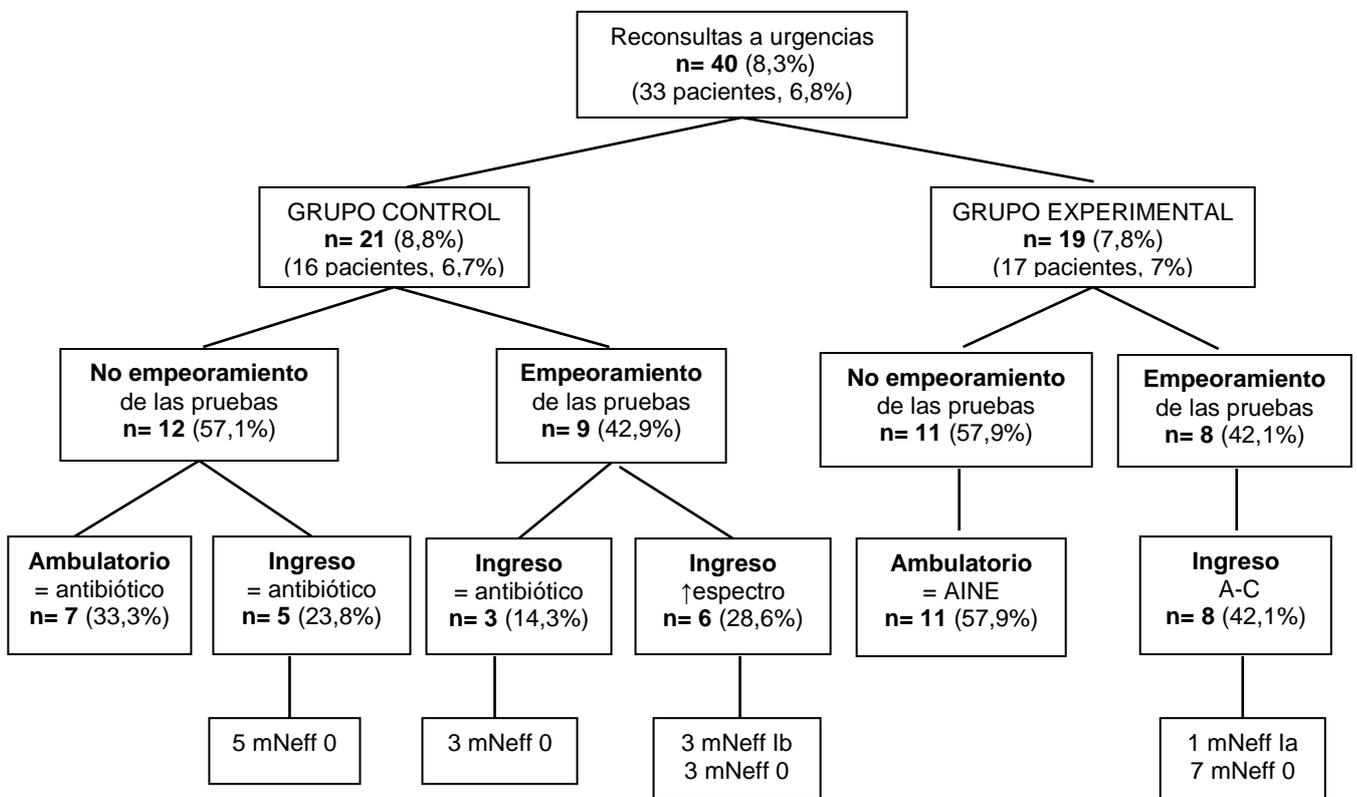
En el GE, el 57,9% (11/19) de los pacientes no se detectó empeoramiento de las pruebas complementarias y pudieron mantener el mismo tratamiento: AINEs en régimen ambulatorio. Todos los ingresos se produjeron en contexto de empeoramiento de las pruebas complementarias (8/19, 42,1%) y se inició antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico según protocolo (Fig 9).

Destaca el hecho de que en el GC hubo más ingresos hospitalarios ante la reconsulta (14/21, 66,6%) que en el GE (8/19, 42,1%) y que una escalada terapéutica fue

necesaria en el 28,5% (6/21) de los pacientes del GC (ampliando espectro antibiótico) y en el 42,1% (8/19) de los pacientes del GE (iniciando antibiótico).

De manera global, podemos decir que un 95,4% (458/480) de los pacientes presentó una evolución favorable en régimen ambulatorio, considerando que ingresaron el 4,6% (22/480) de las reconsultas, y que el 96,7% (234/242) de los pacientes completaron el tratamiento sin antibiótico.

Figura 9. Reconsultas a urgencias y actitud tomada



Abreviaturas: = - mismo tratamiento, ↑ - aumento del espectro antibiótico, A-C- amoxicilina / ácido clavulánico

Los pacientes que reconsultaron a urgencias eran homogéneos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguna de las variables estudiadas (Tabla 9).

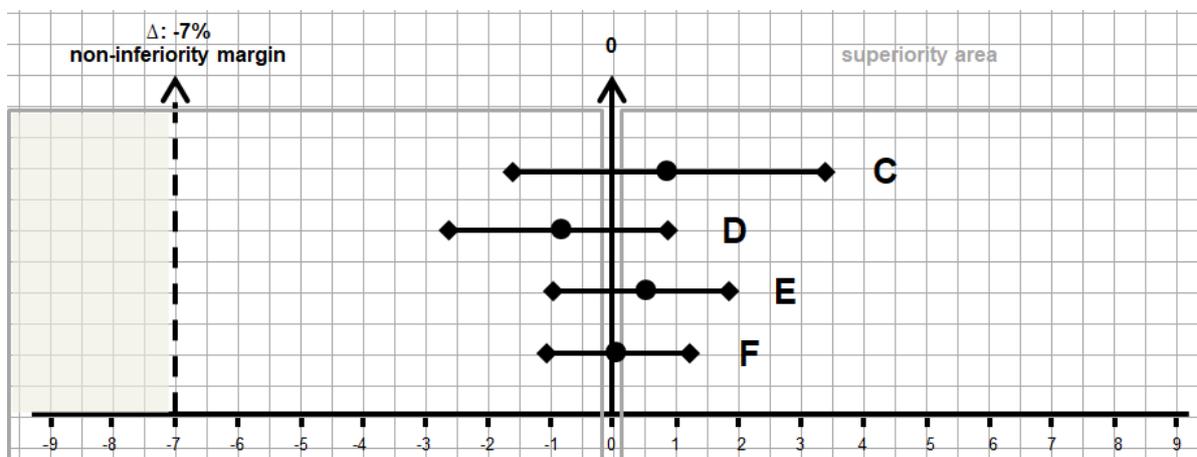
Tabla 9. Características de los pacientes que reconsultaron a urgencias

	GC (n=21) (%)	GE (n=19) (%)	IC 95% (GC (%) a GE (%))	p
Días hasta reconsulta/ Mediana (IQR)	17 / (43)	13 / (25)		0,98
T° ≥38°C	1 (4,8)	2 (10,5)	-5,8 (10,8 a 22,3)	0,6
PCR ≥15 mg/dl	4 (19)	0	19 (35,9 a 2,3)	0,1
Leucocitosis ≥12000/μL	8 (38,1)	7 (36,8)	1,25 (31,3 a -28,8)	1
Mayor EVA *	16 (76,2)	11 (57,9)	18,3 (47 a -10,4)	0,31
Ingreso hospitalario	14 (66,6)	8 (42,1)	20,3 (58,8 a -0,11)	0,11
Escalada del tratamiento médico	6 (28,6)	8 (42,1)	-13 (15,9 a -43)	0,51

(*) Pacientes que presentaban en la reconsulta a urgencias un mayor grado de dolor, según la EVA, en comparación con el registrado en la visita inicial a urgencias.

Un 47,6% (10/21) en el GC y un 47,3% (9/19) en el GE del total de reconsultas, fueron secundarias a una derivación por parte del cirujano atendiendo al paciente en cada uno de los controles clínicos protocolizados, sin diferencias estadísticamente significativas (Fig 10). El resto respondieron a consultas espontáneas por parte del paciente.

Figura 10. Pacientes derivados a urgencias por el cirujano en cada control clínico protocolizado

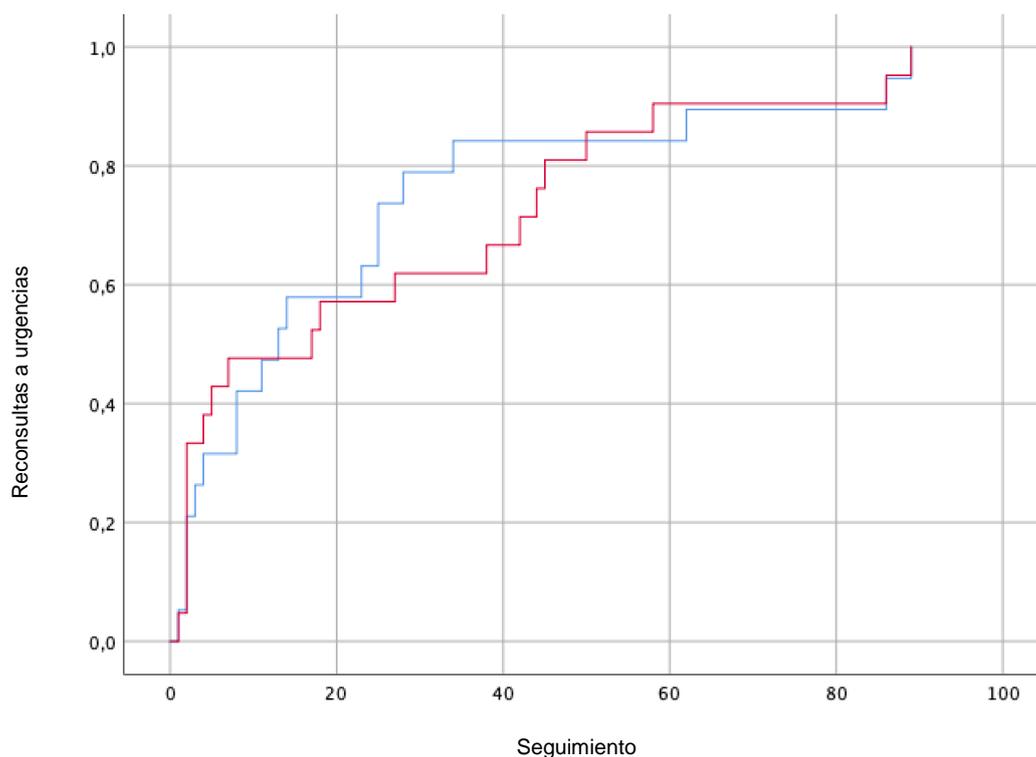


Reconsultas derivadas por un cirujano	GC (%)	GE (%)	p	IC 95% (GC (%) a GE (%))
(C) 2d	6/230 (2,6)	4/221 (1,8)	0,75	0,8 (3,51 a -1,91)
(D) 7d	1/208 (0,5)	3/219 (1,4)	0,62	-0,89 (0,91 a -2,69)
(E) 30d	2/225 (0,9)	1/224 (0,4)	1	0,44 (1,95 a -1,06)
(F) 90d	1/216 (0,2)	1/223 (0,2)	1	0,01 (1,27 a -1,25)

Las barras de error indican los IC del 95% bilaterales. La flecha discontinua en $x = \Delta$ indica el margen de no inferioridad. La flecha continua indica el cero. La región a la derecha de $x = \Delta$ indica la zona de no inferioridad. Los cálculos se han hecho considerando las pérdidas de seguimiento en cada uno de los controles clínicos. . C- 2 días, D- 7 días, E- 30 días, F- 90 días.

Las curvas Kaplan-Meier reflejan la incidencia acumulada de las reconsultas a urgencias por grupo de estudio durante el periodo de seguimiento (Fig 11). La mediana de tiempo hasta la reconsulta a urgencias fue de 17 días en el GC (IC 95%: 0 a 36,4) y de 13 días en el GE (IC 95%: 4,5 a 25,5), sin diferencias significativas ($p = 0,82$).

Figura 11. Incidencia acumulada de reconsultas a urgencias por grupo de estudio



GC línea roja. GE línea azul.

Días	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	
GE	0	6	8	11	11	14	15	16	16	16	16	16	16	17	17	17	17	17	17	19
GC	0	9	10	10	12	12	13	13	14	17	18	18	18	18	18	18	18	18	18	21

5.2.3 - Evolución de los pacientes ingresados

Entre otros criterios, para determinar la necesidad de ingreso en caso de reconsulta a urgencias, se repetía el TC abdominal a todos los pacientes para descartar una posible progresión radiológica.

Mostraron una DA grado 0 *mNeff* un 78,6% (11/14) de los pacientes del GC y un 87,5% (7/8) de los pacientes del GE. Por el contrario, se objetivó una progresión radiológica en el 21,4% (3/14) de los pacientes del GC, mostrando una DA grado Ib *mNeff*, y en el 12,5% (1/8) de los pacientes del GE, con una DA grado Ia *mNeff* (Fig 9).

En el GC, se mantuvo el mismo tratamiento antibiótico inicial (amoxicilina-ácido clavulánico) en el 57,1% (8/14) de los pacientes mientras que en los demás se amplió el espectro antibiótico (42,8%, 6/14), según los protocolos microbiológicos de cada hospital. En el GE, todos los pacientes recibieron tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico.

La duración media del ingreso fue de 5 días en el GC (IQR 3 días) y de 2,5 días en el GE (IQR 3 días), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,002$). Ningún paciente requirió una cirugía de urgencia en ninguno de los grupos de estudio.

5.2.4 - Evolución de los pacientes con múltiples reconsultas

El único paciente que reconsultó a urgencias en cuatro ocasiones pertenecía al GC. La primera reconsulta fue a los 17 días del episodio inicial y fue tratada con el mismo antibiótico en régimen ambulatorio tras constatar una mejora en el resultado del análisis de sangre, no detectar cambios en el TC abdominal y lograr buen control sintomático a urgencias. Más adelante reconsultó a los 45, 50 y 58 días del episodio inicial, siendo ingresado en las tres ocasiones, con el mismo antibiótico pero por vía EV para un mejor control sintomático, con buena evolución clínica. Las pruebas complementarias practicadas en estas reconsultas fueron normales, sin detectar empeoramiento. El paciente fue sometido a una sigmoidectomía por laparoscopia aproximadamente un año después de la visita inicial a urgencias por persistencia sintomática.

El paciente que reconsultó a urgencias en tres ocasiones también pertenecía al GC. La primera reconsulta fue 2 días después de la visita inicial a urgencias. Sin objetivar empeoramiento analítico ni radiológico, el paciente ingresó manteniendo el mismo antibiótico pero por vía EV. Reconsultó de nuevo a los días 38 y 86, también con análisis sanguíneos normales y TC abdominales mostrando la resolución del proceso inflamatorio. Fue tratado de manera ambulatoria en ambas ocasiones, con el mismo antibiótico en la primera y ampliación del espectro en la segunda. Este paciente ha sido recientemente sometido a una sigmoidectomía laparoscópica electiva por persistencia del dolor.

Los dos pacientes que reconsultaron a urgencias en dos ocasiones pertenecían al GE. Uno reconsultó a los 2 y 86 días mientras que el otro lo hizo a los 2 y 8 días del

episodio inicial. Sin signos de empeoramiento clínico ni radiológico en ninguno de los episodios, se trataron con AINEs en régimen ambulatorio con buena evolución.

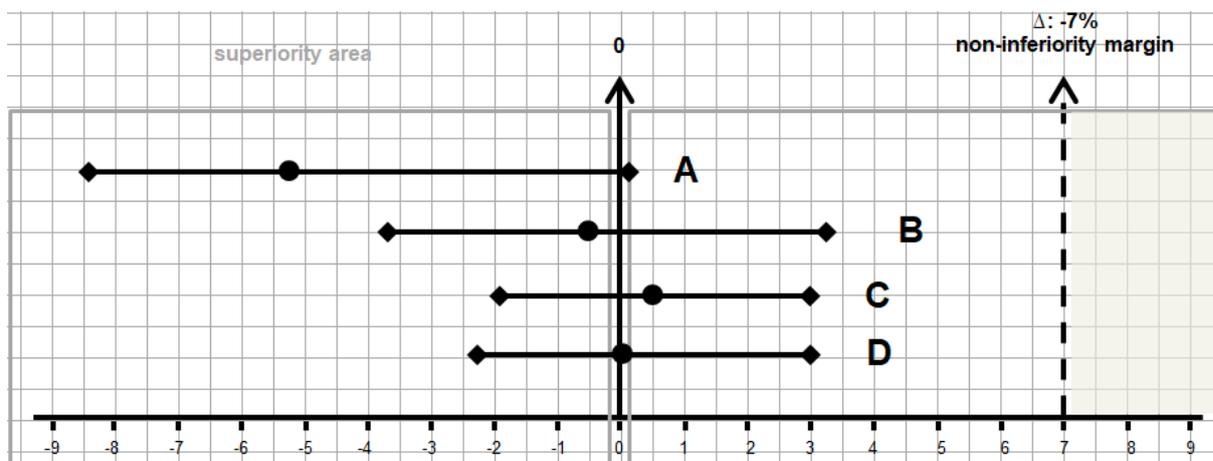
5.2.5- Seguimiento, control del dolor y recuperación

Al final del período de estudio, se registraron 9,2% (22/238) y 7,9% (19/242) pérdidas de seguimiento en el GC y GE, respectivamente. Ninguno de los pacientes retiró su consentimiento o manifestó voluntad de salir del estudio. Todas las pérdidas de seguimiento fueron debidas a una participación discontinua de los pacientes. Cabe señalar que cuando un paciente no acudía a una visita de seguimiento era contactado por teléfono y se intentaba programar otra visita.

El análisis hecho con los pacientes restantes no demostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a la evolución clínica ni al control del dolor.

En el seguimiento a 90 días, un 98,1% de (212/216) de los pacientes del GC y un 97,7% de (218/223) de los pacientes del GE mostraban una buena evolución clínica (Fig 12). Se definió buena evolución clínica a los 3 meses como un buen control de síntomas, una buena tolerancia oral a la dieta normal y una exploración abdominal normal.

Figura 12. Pacientes con buena evolución clínica en distintos momentos temporales

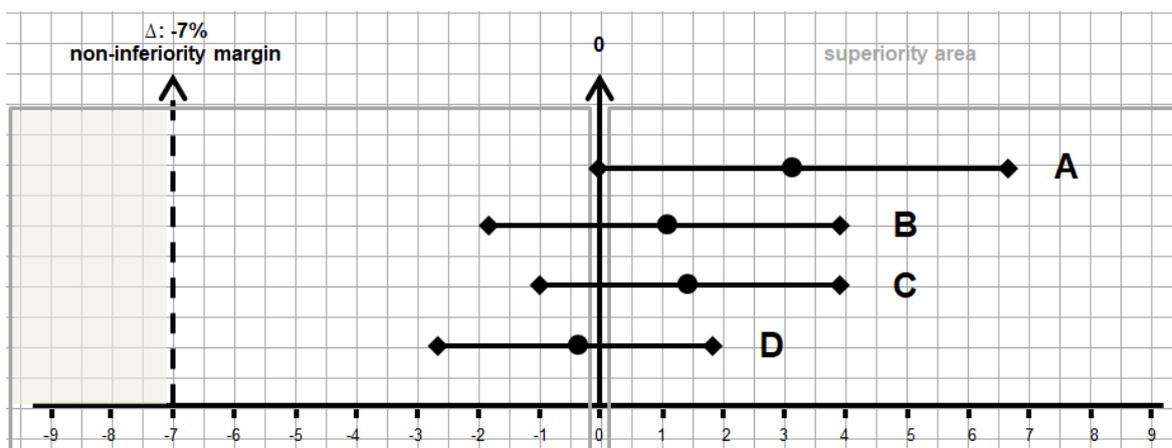


	Pérdidas de seguimiento			Casos restantes		Buena evolución clínica			
	GC (%)	GE (%)	p	GC	GE	GC (%)	GE (%)	p	IC 95% (GC(%) a GE (%))
(A) 2d	8 (3,4)	21 (8,7)	0,02	230	221	221 (91,7)	212 (95,9)	0,79	-4,19 (0,22 a -8,6)
(B) 7d	30 (12,6)	23 (9,5)	0,31	208	219	201 (96,6)	212 (96,8)	1	-0,17 (3,2 a -3,6)
(C) 30d	13 (5,5)	18 (7,4)	0,46	225	224	220 (97,8)	217 (96,9)	0,58	0,9 (3,0 a -2,1)
(D) 90d	22 (9,2)	19 (7,9)	0,63	216	223	212 (98,1)	218 (97,7)	1	0,4 (3,04 a -2,3)

Las barras de error indican los IC del 95% bilaterales. La flecha discontinua en $x = \Delta$ indica el margen de no inferioridad. La flecha continua indica el cero. La región a la izquierda de $x = \Delta$ indica la zona de no inferioridad. Los cálculos se han hecho considerando las pérdidas de seguimiento en cada uno de los controles clínicos.

En cada control clínico se mantenía registro del nivel de dolor abdominal mediante una EVA. Los pacientes del GC mostraban mayores registros de dolor a los 2 días, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas (Fig 13). Sin embargo, desde un punto de vista matemático, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos a los 7 días, siendo 0 ambas medianas. En el resto de controles, los registros de dolor eran similares entre grupos (Tabla 10).

Figura 13. Pacientes con mal control del dolor durante el seguimiento



Mal control del dolor	GC (%)	GE (%)	p	IC 95% (GC (%) a GE (%))
(A) 2d	13/230 (5,7)	5/221 (2,3)	0,09	3,39 (6,96 a -0,18)
(B) 7d	6/208 (2,9)	4/219 (1,8)	0,53	1,06 (3,9 a -1,8)
(C) 30d	6/225 (2,7)	3/224 (1,3)	0,34	1,3 (3,9 a -1,3)
(D) 90d	3/216 (1,4)	4/223 (1,8)	1	-0,4 (1,9 a -2,7)

Las barras de error indican los IC del 95% bilaterales. La flecha discontinua en $x = \Delta$ indica el margen de no inferioridad. La flecha continua indica el cero. La región a la derecha de $x = \Delta$ indica la zona de no inferioridad. Los cálculos se han hecho considerando las pérdidas de seguimiento en cada uno de los controles clínicos. Mal control del dolor se definió como EVA ≥ 5 .

Tabla 10. Niveles de dolor registrados durante el seguimiento

Registros de dolor (EVA) en los controles	GC Mediana / (IQR)	GE Mediana / (IQR)	p
2d	1 / (3)	1 / (2)	0,23*
7d	0 / (0)	0 / (1)	0,03*
30d	0 / (0)	0 / (0)	0,09*

Cálculos realizados sobre 451, 427 y 449 pacientes en los controles clínicos a 2d, 7d y 30d, respectivamente, considerando las pérdidas de seguimiento. Abreviaturas: * - Test de U Mann-Whitney

Estos resultados permiten concluir que el tratamiento sin ingreso y sin antibiótico de la DA leve es no inferior al tratamiento con antibiótico.

5.2.6- Complicaciones

No hubo complicaciones, efectos adversos ni muertes en ninguno de los grupos durante el período de estudio.

6- DISCUSIÓN

La enfermedad diverticular es una entidad clínica de elevada prevalencia en los países industrializados, sobre todo en los Estados Unidos, Europa y Australia, donde más del 50% de la población mayor de 60 años tiene divertículos, con una tendencia al aumento en la población más joven⁹. Aunque la mayoría permanecerán asintomáticos, un 10-25% de esta población experimentará al menos un episodio de DA al largo de su vida y aproximadamente un tercio tendrá, además, alguna recurrencia^{4,13,14}. Considerando que alrededor del 75% de estos episodios de DA serán no complicados y se tratarán de manera conservadora, estamos hablando de una enfermedad que, aunque benigna, tiene una importante repercusión en los sistemas sanitarios de los países occidentales.

Además de tener un importante impacto sanitario tiene un importante peso en la economía. Solamente en Cataluña, se registran cerca de 4700 hospitalizaciones anuales en contexto de diverticulitis u otros problemas relacionados con los divertículos¹⁸, representando un coste anual de mínimo de 23.121.728 € para una sola comunidad autónoma. A estas cifras, además, habría que añadir el coste del tratamiento médico (con y sin antibiótico), del tratamiento quirúrgico en caso de ser necesario y considerar otros costes colaterales como el tratamiento de posibles complicaciones secundarias al uso generalizado de antibióticos en esta patología (efectos adversos, toxicidades, reacciones alérgicas, alteraciones gastrointestinales, entre otros).

En cuanto a su diagnóstico, a fecha de hoy la prueba "gold standard" es la TC abdominal, sin restar importancia a la historia clínica y la exploración física¹⁰⁹. La TC permite, además de hacer un diagnóstico diferencial, clasificar de manera óptima la gravedad de la DA y establecer su pronóstico⁸⁶. Para evaluar la severidad, tradicionalmente se había utilizado la clasificación de *Hinchey*⁸⁰, meramente quirúrgica y hoy en día obsoleta por ser aplicable tan sólo a la minoría de pacientes que se someten a cirugía. Desde la introducción de la TC como herramienta diagnóstica en la DA, aparecieron otras clasificaciones que introdujeron modificaciones a la clasificación de *Hinchey*, basadas en los hallazgos radiológicos por TC. Destacan las modificaciones de *Sher*⁸¹, que introducía información sobre la localización del absceso, la de *Wasvary*⁸², que introducía el concepto de DA leve y de inflamación pericolónica, la de *Kaiser*⁷², que correlacionaba los hallazgos de TC con cada estadio de *Hinchey*, y la de *Neff*⁶⁰, que incorporaba la medida de los abscesos y daba

importancia a los estadios no complicados. En nuestro estudio hemos utilizado la clasificación de *Neff modificada (mNeff)*, validada por investigadores de nuestro equipo, con la incorporación del subestadio la para distinguir la DA con neumoperitoneo localizado^{86,87}. Esta clasificación permite diferenciar de forma sencilla y extrapolable los estadios iniciales de la DA y establecer el tratamiento adecuado en cada estadio, lo que nos ha permitido seleccionar de manera segura aquellos pacientes candidatos a un tratamiento sin ingreso y sin antibiótico.

El conocimiento de los mecanismos y factores de riesgo que conducen al desarrollo de divertículos y a la inflamación subyacente han sido poco comprendidos en el pasado. Como consecuencia, el manejo clínico de esta patología se ha basado durante muchas décadas en una interpretación inadecuada de su patogénesis que ha conducido en muchas ocasiones al sobretratamiento a expensas de antibióticos, medidas preventivas y actos quirúrgicos.

Por ello, hasta hace pocos años, los antibióticos han sido la piedra angular incuestionable del tratamiento de pacientes con DA, siendo recomendados en guías clínicas, libros de texto y revisiones de expertos. El tratamiento de la DA consistía en un ingreso hospitalario para tratamiento EV con antibióticos, antiinflamatorios y analgésicos, manteniendo el reposo intestinal, además del tratamiento quirúrgico cuando estaba indicado^{8,171}. No obstante, a partir de la aparición de trabajos que demostraban la seguridad del tratamiento ambulatorio con antibióticos en los casos de DA no complicada^{86,111,117}, esta práctica se extendió en nuestro país en aquellos pacientes que cumplían unos criterios considerados seguros para el éxito del tratamiento ambulatorio.

Sin embargo, la aparición de los estudios que profundizaron en su fisiopatología y la catalogaron de entidad más inflamatoria que infecciosa²⁴⁻²⁶, junto con la creciente preocupación sobre el uso excesivo de antibióticos, han conducido a investigaciones preliminares sobre la necesidad de antibiótico, con intención de optimizar el manejo de la enfermedad diverticular.

Los primeros en cuestionarse la adecuación de los antibióticos en el manejo de la DA no complicada fueron *Hjern et al* desde Estocolmo¹⁷². En su hospital, durante más de 30 años, los antibióticos no se habían utilizado de manera rutinaria en el tratamiento de la DA leve, observando que la mayoría de los pacientes tratados sin antibiótico

tenían una buena evolución clínica. Un 95% de los pacientes tratados sin antibiótico evolucionaron favorablemente y reportaron un 28% de recidivas en este grupo, cifras similares a los pacientes tratados con antibiótico (97% tuvieron una buena evolución clínica, registraron un 30% de recidivas). Unos años más tarde, *de Korte et al* desde Holanda, otro país con una clara tendencia a minimizar el uso de antibióticos, concluyeron en su estudio caso-control retrospectivo con 272 pacientes y seguimiento de 50 meses, que los antibióticos se podían omitir de forma segura en casos seleccionados de DA leve, observando una evolución y unos ratios de fracaso terapéutico similares entre grupos (6% en grupo antibiótico y 4% en grupo no antibiótico) ¹⁷³.

En 2012 se alcanza un paso cualitativo al publicarse los primeros ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados que demostraron la seguridad del tratamiento sin antibiótico de la DA no complicada. *Chabok et al* del *AVOD Trial* ⁹¹, aleatorizaron 623 pacientes con DA no complicada a recibir tratamiento con suero y antiinflamatorios EV (tratamiento observacional, n=309) o en combinación con antibióticos (tratamiento antibiótico, n=314) en régimen de ingreso hospitalario. Con seguimiento a un año, reportaron ratios de recurrencia del 16,2% vs 15,8% (p=0,881) y de complicaciones en forma de perforaciones y/o abscesos del 1,9% vs 1% (p=0,302) de las cuales necesitaron cirugía el 2,3% vs 1,6% (p=0,541) en los grupo observacional y antibiótico, respectivamente, sin hallar diferencias significativas en ninguno de los análisis de subgrupo. Unos años más tarde en un estudio similar, el *DIABOLO Trial* ⁹³, se comparó la eficacia del tratamiento con antibióticos (n=266) versus observacional (n=262), en 528 pacientes que presentaban un primer episodio de DA leve. Solamente el 13% de los pacientes del grupo observacional completaron el tratamiento en régimen ambulatorio, donde la modalidad terapéutica era liberal. Todos los pacientes del grupo antibiótico se trataron en régimen de ingreso hospitalario. Tampoco identificaron diferencias significativas en términos de recuperación a los 6 meses (93,2% vs 89,3%, p=0,183), complicaciones (2,6% vs 3,8%, p=0,377), recurrencias (3,0% vs 3,4%, p=0,494) y/o necesidad de cirugía (1,9% vs 3,1%, p=0,354) entre los grupos antibiótico y observacional, respectivamente.

Los resultados de estos dos ensayos controlados, respaldados por algunas revisiones sistemáticas y meta-análisis ⁹⁸⁻¹⁰³ cuestionan el uso rutinario de los antibióticos argumentando que no aportan ningún beneficio claro en el tratamiento de la DA leve. En consecuencia, algunas guías clínicas como la de la AGA ³³ o la ASCRS ¹⁰⁹ sugieren un uso selectivo e individualizado de los antibióticos, sin hacer recomendaciones sobre

la modalidad terapéutica ambulatoria. No obstante, esta recomendación es condicional debido a la escasa evidencia actual. Estos estudios analizaron pacientes hospitalizados con enfermedad no complicada confirmada por TC (*Hinchey I-Ia*), por tanto los resultados no deben generalizarse a todos los pacientes. El uso de antibióticos continúa siendo apropiado en todas las demás etapas de la enfermedad y para pacientes de alto riesgo con comorbilidades significativas, signos de infección sistémica o inmunosupresión.

Conociendo que el 80% de las diverticulitis son leves y se tratarán de manera conservadora en más del 70% de los casos ^{4,7,15,33}, el tratamiento ambulatorio de la DA leve también ha sido ampliamente estudiado. Los primeros en presentar resultados de tratamiento ambulatorio en el marco de la DA fueron *Mizuki et al* desde Japón, que trataron sin ingreso 70 pacientes con DA leve o moderada (con abscesos de hasta 2 cm) con una pauta de antibiótico oral de 10 días, reportando un éxito del 97% del tratamiento ambulatorio ¹¹³.

En nuestro país, la seguridad del tratamiento ambulatorio ha sido demostrada con estudios como los de *Alonso et al* y *Mora et al* ^{86,111}, reportando índices de éxito del tratamiento ambulatorio del 97% y el 94%, respectivamente. Además de su seguridad, la eficiencia de este régimen terapéutico ha sido demostrada, destacando los resultados del *DIVER Trial* ¹¹⁷.

Ante las evidencias de la seguridad del tratamiento sin antibiótico y del tratamiento ambulatorio, en estudios independientes, algunos investigadores han demostrado que un enfoque libre de antibióticos en el ámbito ambulatorio puede tener éxito.

El año 2015 investigadores del *AVOD Team* publicaron el primer estudio en analizar el tratamiento ambulatorio y sin antibiótico de la DA leve, con buenos resultados ¹⁷⁴. Poco más tarde, investigadores de nuestro equipo diseñaron e implementaron un protocolo de tratamiento ambulatorio y sin antibiótico de la DA leve (grado 0 *mNeff*), con buenos resultados a pesar de una muestra moderada ⁹⁴. Un 80% (36/45) de los pacientes fueron tratados sin antibiótico en régimen ambulatorio cumplimiento de los criterios de inclusión. El 88,8% (32/36) de los pacientes presentaron una evolución clínica satisfactoria, mientras que un 11,1% (4/36) requirieron ingreso para control de

síntomas. Del global de pacientes, el 95,5% (43/45) evolucionaron favorablemente sin antibiótico, en régimen ambulatorio o de hospitalización.

Hasta la fecha, no se había estudiado la seguridad del tratamiento ambulatorio sin antibióticos de la DA, aunque existía evidencia de su posibilidad a través de estudios observacionales pequeños ^{94,174}. El *DINAMO-Trial* es el primer estudio clínico aleatorizado que demuestra la seguridad y la no-inferioridad del tratamiento ambulatorio sin antibiótico de la DA no complicada respecto al tratamiento con antibiótico.

Consideramos que el objetivo principal de nuestro estudio se centrara en los ingresos hospitalarios por ser una medida objetiva, cuantificable y reproducible de la eficacia del tratamiento ambulatorio, siendo diferente al objetivo primario del *AVOD Trial* (recuperación sin complicaciones a los 12 meses) y al del *DIABOLO Trial* (reincorporación laboral a los 12 meses). La tasa global de ingresos fue del 4,6% (22/480), siendo del 5,9% (14/238) en el GC y del 3,3% (8/242) en el GE, sin hallar diferencias significativas ($p=0,19$). Con una diferencia del 2,58 % (IC 95%: 6,32 a -1.17), permitió concluir la no-inferioridad del tratamiento ambulatorio sin antibióticos en cuanto al objetivo primario. Estos resultados son similares a los reportados por *Biondo et al* ¹¹⁷ y *Mora et al* ⁸⁶, los cuales reportan fracasos de la ambulatorización del 4,5% y 6%, respectivamente, y son menores a los publicados en los dos ensayos controlados, con un índice global de reingresos del 16% ($p=0,881$) en *AVOD Trial* y del 17,6% vs 12% ($p=0,148$) en los grupos observacional y antibiótico, respectivamente, del *DIABOLO Trial*.

En referencia al resto de objetivos del estudio, hemos registrado 40/480 (8,3%) reconsultas a urgencias, correspondientes a 33 pacientes: 16/238 (6,7%) en el GC y 17/242 (7,02%) en el GE, diferencias no estadísticamente significativas ($p=1$), observando la no-inferioridad del tratamiento ambulatorio sin antibióticos en cuanto a la tasa de reconsultas a urgencias (IC 95%: de 4,22 a -4,83). Por otra parte, considerando las pérdidas de seguimiento, al final del período de estudio, el 98,1% (212/216) de los pacientes del GC y el 97,7% (218/223) de los pacientes del GE mostraban una buena evolución clínica y estaban bajo una dieta normal con buena tolerancia, con diferencias de 0,4%, (IC 95%: 3,04 a -2,3), ($p=1$).

Respecto al control del dolor, los registros fueron similares en ambos grupos en todos los controles protocolizados, destacando que los pacientes de grupo antibiótico presentaban registros de dolor ligeramente mayores en el control a los 2 días del episodio, sin significación estadística. No se registraron complicaciones, necesidad de cirugía, efectos adversos ni muertes en ninguno de los grupos durante el período de estudio. Únicamente destaca que 1 paciente del GE (1/242, 0,4%) evolucionó a DA grado la *mNeff* y 3 pacientes del GC (3/238, 0,89%) evolucionaron a DA grado Ib *mNeff*, con buena evolución clínica con tratamiento antibiótico, hecho que reafirma que el tratamiento que planteamos es seguro.

Al igual que los dos ensayos controlados mencionados anteriormente, el presente estudio demuestra la seguridad del tratamiento sin antibiótico respecto al tratamiento con antibiótico, con el añadido de demostrar que éste es seguro en régimen ambulatorio. Además de seguridad, estos resultados demuestran la no inferioridad ($\Delta < 7\%$) del tratamiento ambulatorio sin antibiótico (GE) en comparación con el tratamiento clásico con antibiótico (GC).

Destaca un número elevado de pacientes excluidos en nuestro estudio, representando el 43,5% (369/849) del total de pacientes con DA leve. Este porcentaje es elevado porque, como los pacientes debían ser seleccionados para seguir un tratamiento ambulatorio, tuvimos que ser meticulosamente restrictivos en su selección para dar seguridad al protocolo y garantizar la seguridad de los pacientes. En el *DIABOLO Trial*⁹² también se excluyeron un número elevado de pacientes, 36,2% (323/893) y *Mora et al*, ante la aplicación de su protocolo de tratamiento ambulatorio con antibiótico en pacientes con AD grado 0 *mNeff*, tuvieron una exclusión del 54,3% (81/149) de los pacientes⁸⁶. Podemos decir que, para la evaluación de los pacientes candidatos a protocolos de tratamiento más conservadores, en todos los casos prevalecen criterios clínicos y analíticos a falta de otros marcadores más específicos de mala evolución de la DA.

En relación a la pauta antibiótica de nuestro estudio, la administración de amoxicilina-ácido clavulánico 875/125mg/8h durante 7 días está basada en las recomendaciones de la ASCRS¹⁰⁹, los resultados de estudios previos^{91,111} y en la experiencia de nuestro equipo en un estudio previo⁹⁴.

Respecto al seguimiento, ambos grupos *AVOD Research Team* y *DIABOLO Group*, han publicado recientemente análisis de seguimiento a largo plazo de sus cohortes de

pacientes. Investigadores del *DIABOLO Group* publicaron en 2018 sus resultados de seguimiento a 24 meses y no objetivaron diferencias entre grupos en términos de complicaciones, necesidad de cirugía o ratios de recurrencia, siendo éstas últimas de 11% y 7,9% en los grupos observacional y antibiótico, respectivamente ¹⁷⁵. De manera similar, en 2019 el *AVOD Research Team* publicó sus resultados de seguimiento a largo plazo. Con exclusión de los pacientes islandeses por problemas éticos, concluyeron que al cabo de 10 años no había diferencias significativas entre grupos en relación a recurrencias (un 31,3% en ambos grupos), necesidad de cirugía, diagnóstico de cáncer colorrectal y calidad de vida ¹⁷⁶.

Basándonos en los resultados de estos estudios previos para el diseño de nuestro estudio, consideramos que un seguimiento superior a 90 días no era necesario para apreciar el tiempo de recuperación después del episodio agudo. Por otra parte, aunque el diseño no nos ha permitido apreciar las complicaciones a largo plazo, hemos observado que éstas fueron escasas y que solamente dos pacientes requirieron cirugía por persistencia de síntomas alrededor del año del primer episodio.

La principal limitación de nuestro estudio es el número significativo de pacientes excluidos, debido a la aplicación de estrictos criterios de selección. Sin embargo, esta política nos permitió obtener grupos de estudio homogéneos, disminuir al máximo el sesgo de selección y maximizar la seguridad del paciente, ya que estábamos planteando al paciente continuar el tratamiento a domicilio.

También cabe considerar que el hecho que el estudio no sea doble ciego puede haber aumentado el número de sesgos. En concreto, se puede haber producido un sesgo de medición por parte del cirujano, que al tener conocimiento del grupo al que había estado asignado el paciente, podría haber actuado de manera subjetiva a la hora de interpretar la evolución clínica y decidir un cambio en la pauta terapéutica.

No obstante, creímos que era interesante que el paciente conociera las dos ramas de tratamiento y entendiera el porqué de la tendencia terapéutica actual de minimizar el uso de antibióticos. Considerando que la enfermedad diverticular tiene a menudo un curso crónico-recurrente, creímos que dar toda esta información permitiría asegurar un mayor cumplimiento del tratamiento y de los controles clínicos. Además, creímos que contribuiría a educar sobre medidas de prevención y a aconsejar sobre la actitud a tomar ante posibles futuros episodios (importancia de la dieta, papel de los antiinflamatorios y los antibióticos, síntomas de alarma, etc). En este contexto, en

nuestro estudio, hubo 40 pacientes que se negaron a participar por no querer someterse tanto a la posibilidad de recibir como de no recibir antibióticos, representando un 10,8% del total de pacientes excluidos.

El *DINAMO Trial* es el primer estudio controlado en el marco del tratamiento de la DA leve sin ingreso y sin antibiótico. Sus resultados contribuyen de manera notable a la evidencia existente sobre la viabilidad del tratamiento sin antibiótico de la DA leve. Pero además, el hecho de demostrar la seguridad de este tratamiento en régimen ambulatorio, sin ningún antecedente similar en la literatura, lo convierten en un estudio de gran relevancia clínica, cuyos resultados, posiblemente permitirán un cambio en la práctica clínica actual en nuestro ámbito.

Considerando la falta de estudios controlados que demuestren el beneficio de los antibióticos en la DA leve y a la luz de la evidencia disponible, el tratamiento sin antibióticos debería ser el estándar de tratamiento en los casos de DA leve que no presenten signos de gravedad y los antibióticos se deberían administrar de manera selectiva en pacientes con comorbilidades asociadas, signos de gravedad y en aquellos en los que el tratamiento conservador haya fallado.

7- CONCLUSIÓN

-La eficacia del tratamiento ambulatorio de la DA leve sin antibiótico no es inferior a la del tratamiento estándar con antibiótico medida en índice de ingresos hospitalarios.

-El tratamiento ambulatorio de la DA leve sin antibiótico es no-inferior al tratamiento estándar con antibiótico en relación a los objetivos secundarios del estudio: las reconsultas a urgencias, el control del dolor y la recuperación del episodio. No se han identificado diferencias estadísticamente significativas en los análisis de subgrupo.

-El tratamiento ambulatorio de la DA leve sin antibiótico no comporta más complicaciones ni más efectos adversos que el tratamiento estándar con antibiótico.

-Por tanto, podemos concluir que en los pacientes con DA leve sin comorbilidades importantes ni signos de sepsis, el tratamiento ambulatorio sin antibióticos es seguro y eficaz. Además proporciona las ventajas, ya conocidas, de la ambulatorización y del uso racional de antibióticos.

REFERENCIAS

1. Brian West A. The pathology of diverticulosis: classical concepts and mucosal changes in diverticula. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 Suppl 3:S126-31.
2. Almy TP. Medical progress. Diverticular disease of the colon. *N Engl J Med* 1980;302:324–31.
3. Heller SN. Changes in the crude fiber content of the American diet. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1510–4.
4. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. A review of 521 cases. *Br Med J* 1969;4:639–42.
5. Simpson J. Recent advances in diverticular disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:417–22.
6. Stollman N. Diverticular disease of the colon. *Lancet (London, England)* 2004;363:631–9.
7. Everhart JE. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009;136:741–54.
8. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *N Engl J Med* 2007;357:2057–66.
9. Adam V Weizman. Diverticular Disease: Epidemiology and Management. *Can J Gastroenterol* 2011;25.
10. S Biondo. Current Status of the Treatment of Acute Colonic Diverticulitis: A Systematic Review. *Colorectal Dis* 2012;14.
11. Schultz JK. European Society of Coloproctology: guidelines for the management of diverticular disease of the colon. *Colorectal Dis* 2020 jul 7.
12. Morris CR. Epidemiology of perforated colonic diverticular disease. *Postgrad Med J* 2002;78:654–8.
13. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:299–307.
14. H Beckham. The Medical and Nonoperative Treatment of Diverticulitis. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22.
15. Painter NS. Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol* 1975;4:3–21.

16. Peery AF. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019;156:254–272.e11.
17. Bollom A. Emergency Department Burden of Diverticulitis in the USA, 2006-2013. *Dig Dis Sci* 2017;62:2694–703.
18. Dades obertes. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya.
http://observatorisalut.gencat.cat/ca/indicadors_i_publicacions/publicacions/sistema_sanitari/activitat/activitat_serveis_sanitaris_publics/els_conjunts_minims_basic_de_dades_d_activitat_assistencial/dades_obertes/
19. Estancia media según el sexo, el diagnóstico principal, la provincia, Comunidad y Ciudad autónoma de hospitalización.
<https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p414/a2015/l0/&file=02013.px#!tabs-tabla>
20. Departament de Salut. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya Núm. 8134 - 15.5.2020.
<https://portaldogc.gencat.cat/utillsEADOP/PDF/8134/1794508.pdf>
21. Painter NS. Segmentation and the localization of intraluminal pressure in the human colon, with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula. *Gastroenterology* 1968;54:Suppl:778-80.
22. J Hall. New Paradigms in the Management of Diverticular Disease. *Curr Probl Surg* 2010;47.
23. Whiteway J. Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut* 1985;26:258–66.
24. Søreide K. Acute colonic diverticulitis: modern understanding of pathomechanisms, risk factors, disease burden and severity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016;51:1416–22.
25. Jaung R. Changes in the approach to acute diverticulitis. *ANZ J. Surg.* 2015; 85:715–9.
26. Alessandra V. Epidemiology and risk factors for diverticular disease. *Acta Bio Medica Atenei Parm* 2018;89:107.
27. Granlund J. The genetic influence on diverticular disease--a twin study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1103–7.
28. Connelly TM. The TNFSF15 gene single nucleotide polymorphism rs7848647 is associated with surgical diverticulitis. *Ann Surg* 2014;259:1132–7.
29. RJ Loffeld. Diverticulosis of the Colon Is Rare Amongst Immigrants Living in the Zaanstreek Region in the Netherlands. *Colorectal Dis* 2005;7.
30. Painter NS. Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization. *BMJ* 1971;2:450–4.

31. Burkitt DP. Prevalence of diverticular disease, hiatus hernia, and pelvic phleboliths in black and white Americans. *Lancet* (London, England) 1985;2:880–1.
32. Burkitt D. EFFECT OF DIETARY FIBRE ON STOOLS AND TRANSIT-TIMES, AND ITS ROLE IN THE CAUSATION OF DISEASE. *Lancet* 1972;300:1408–11.
33. Stollman N, AGA Institute Clinical Guidelines Committee MA, Dorn SD, Dudley-Brown SL, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Acute Diverticulitis. *Gastroenterology* 2015;149:1944–9.
34. Mariadason JM. Modulation of distal colonic epithelial barrier function by dietary fibre in normal rats. *Gut* 1999;44:394–9.
35. Aldoori WH. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am J Clin Nutr* 1994;60:757–64.
36. Ünlü C. A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2012 ;27:419–27.
37. Crowe FL. Source of dietary fibre and diverticular disease incidence: a prospective study of UK women. *Gut* 2014;63:1450–6.
38. Hirose Y. Induction of apoptosis in colonic epithelium treated with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and its modulation by a P4501A2 inducer, β -naphthoflavone, in male F344 rats. *Cancer Lett* 1998;123:167–72.
39. Peery AF. Constipation and a low-fiber diet are not associated with diverticulosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1622–7.
40. Maguire LH. Higher serum levels of vitamin D are associated with a reduced risk of diverticulitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1631–5.
41. A Rosemar. Body Mass Index and Diverticular Disease: A 28-year Follow-Up Study in Men. *Dis Colon Rectum* 2008;51.
42. Hjern F. Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:296–302.
43. D Aune. Tobacco Smoking and the Risk of Diverticular Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Colorectal Dis* 2017;19.
44. Kvasnovsky CL. Increased diverticular complications with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other medications: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014;16:O189-96.

45. Colecchia A. Diverticular disease of the colon: new perspectives in symptom development and treatment. *World J Gastroenterol* 2003;9:1385–9.
46. Tursi A. Musosal tumour necrosis factor α in diverticular disease of the colon is overexpressed with disease severity. *Colorectal Dis* 2012;14:e258-63.
47. Strate LL. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1486–93.
48. Rafferty J, Standards Committee of American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2006;49:939–44.
49. L Daniels. Fecal Microbiome Analysis as a Diagnostic Test for Diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33.
50. Tursi A, Joseph RE, Streck P. Expanding applications: the potential usage of 5-aminosalicylic acid in diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:3112–21.
51. C De Filippo. Impact of Diet in Shaping Gut Microbiota Revealed by a Comparative Study in Children From Europe and Rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107.
52. Daniels L. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1927–36.
53. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635–8.
54. M Gueimonde. Qualitative and Quantitative Analyses of the Bifidobacterial Microbiota in the Colonic Mucosa of Patients With Colorectal Cancer, Diverticulitis and Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2007;13.
55. Espín F. Nitrergic neuro-muscular transmission is up-regulated in patients with diverticulosis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1458–68.
56. Simpson J. Post inflammatory damage to the enteric nervous system in diverticular disease and its relationship to symptoms. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:847-e58.
57. CH Clemens. Colorectal Visceral Perception in Diverticular Disease. *Gut* 2004;53.
58. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular Disease: An Update on Pathogenesis and Management. *Gut Liver* 2018;12:125–32.
59. Marlett JA. Position of the American Dietetic Association. *J Am Diet Assoc* 2002;102:993–1000.
60. Neff CC, vanSonnenberg E. CT of diverticulitis. Diagnosis and treatment. *Radiol Clin North Am* 1989;27:743–52.

61. Bharucha AE. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1589–96.
62. Floch MH. The natural history of diverticulitis: fact and theory. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S2-7.
63. Woods RJ. Internal fistulas in diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1988;31:591–6.
64. Peura DA. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol* 1997;92:924–8.
65. Tursi A. Predictive Value of Serologic Markers of Degree of Histologic Damage in Acute Uncomplicated Colonic Diverticulitis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:702–6.
66. Käser SA. Diagnostic Value of Inflammation Markers in Predicting Perforation in Acute Sigmoid Diverticulitis. *World J Surg* 2010;34:2717–22.
67. Ridgway PF. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. *Colorectal Dis* 2009;11:941–6.
68. Mäkelä JT. The role of C-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:536–41.
69. Tursi A. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case–control study. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:49–55.
70. Yamashita H. Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis. *Nagoya J Med Sci* 2016;78:79.
71. V Jeger. Is There a Role for Procalcitonin in Differentiating Uncomplicated and Complicated Diverticulitis in Order to Reduce Antibiotic Therapy? A Prospective Diagnostic Cohort Study. *Swiss Med Wkly* 2017;147.
72. Kaiser AM. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol* 2005;100:910–7.
73. Ambrosetti P. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management -- a prospective study of 542 patients. *Eur Radiol* 2002;12:1145–9.
74. Werner A. Multi-slice spiral CT in routine diagnosis of suspected acute left-sided colonic diverticulitis: a prospective study of 120 patients. *Eur Radiol* 2003;13:2596–603.
75. Trenti L. Long-term evolution of acute colonic diverticulitis after successful medical treatment. *World J Surg* 2015;39:266–74.
76. Ambrosetti P. Acute left-sided colonic diverticulitis: clinical expressions, therapeutic insights, and role of computed tomography. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;Volume 9:249–

- 57.
77. van Randen A. A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain. *Eur Radiol* 2011;21:1535–45.
78. Heverhagen JT. Prospective Evaluation of the Value of Magnetic Resonance Imaging in Suspected Acute Sigmoid Diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1810–5.
79. HUGHES ES. The surgical management of acute diverticulitis. *Med J Aust* 1963;50(1):780–2.
80. Hinchey EJ. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978;12:85–109.
81. Sher ME. Laparoscopic surgery for diverticulitis. *Surg Endosc* 1997;11:264–7.
82. Wasvary H. Same hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg* 1999;65:632–5; discussion 636.
83. Köhler L. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1999;13:430–6.
84. Hansen O. Prognostic factors in perforating diverticulitis of the large intestine. *Chirurg* 1998;69:443–9.
85. Siewert JR. Early elective surgery of acute diverticulitis of the colon. *Chirurg* 1995;66:1182–9.
86. Mora Lopez L. Application of a modified Neff classification to patients with uncomplicated diverticulitis. *Colorectal Dis* 2013;15:1442–7
87. Mora López L. The use of the modified Neff classification in the management of acute diverticulitis. *Rev Española Enfermedades Dig* 2017;109.
88. Schechter S. Management of uncomplicated acute diverticulitis: results of a survey. *Dis Colon Rectum* 1999;42:470-5-6.
89. Munikrishnan V. Management of acute diverticulitis in the East Anglian region: results of a United Kingdom regional survey. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1332–40.
90. Jaung R. Current management of acute diverticulitis: A survey of Australasian surgeons. *N Z Med J* 2016;129:23–9.
91. Chabok a. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012;99:532–9.

92. Unlü C. A multicenter randomized clinical trial investigating the cost-effectiveness of treatment strategies with or without antibiotics for uncomplicated acute diverticulitis (DIABOLO trial). *BMC Surg* 2010;10:23.
93. Daniels L. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg* 2017;104:52–61.
94. Estrada Ferrer O. Selective non-antibiotic treatment in sigmoid diverticulitis: is it time to change the traditional approach? *Tech Coloproctol* 2016;20:309–15.
95. Brochmann N. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a single centre cohort study. *Colorectal Dis* 2016 Nov;18(11):1101-1107
96. Mali JP. Symptomatic Treatment for Uncomplicated Acute Diverticulitis: A Prospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum* 2016;59:529–34.
97. Isacson D. No antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis: does it work? *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1441–6.
98. Emile SH. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of predictors of treatment failure. *Tech Coloproctol* 2018;22:499–509.
99. Mocanu V. The role of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2018;216:604–9.
100. Tandon A. Antibiotics *versus* no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated diverticulitis - a systematic review and meta-analysis. *Color Dis*. 2018 jan 11.
101. Au S. Treatment of Uncomplicated Acute Diverticulitis Without Antibiotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2019;62:1533–47.
102. Desai M. Antibiotics Versus No Antibiotics for Acute Uncomplicated Diverticulitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2019;62:1005–12.
103. Mege D. Meta-analyses of Current Strategies to Treat Uncomplicated Diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2019;62:371–8.
104. Andersen JC. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. 2012;1–12.
105. Andeweg CS. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. *Dig Surg* 2013;30:278–92.
106. Cuomo R. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:413–42.

107. Kruis W. Diverticular disease: guidelines of the german society for gastroenterology, digestive and metabolic diseases and the german society for general and visceral surgery. *Digestion* 2014;90:190–207.
108. Floch MH. United States Guidelines for Diverticulitis Treatment. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:S53–6.
109. Hall J. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Left-Sided Colonic Diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2020;63:728–47.
110. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Commissioning guide: colonic diverticular disease 2014.
111. Alonso S. Outpatient treatment of patients with uncomplicated acute diverticulitis. *Colorectal Dis* 2010;12:e278-82.
112. Ünlü Ç. Outpatient treatment for acute uncomplicated diverticulitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1038–43.
113. Mizuki A. The out-patient management of patients with acute mild-to-moderate colonic diverticulitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:889–97.
114. Etzioni DA. Outpatient treatment of acute diverticulitis: rates and predictors of failure. *Dis Colon Rectum* 2010;53:861–5.
115. Joliat G-R. Antibiotic treatment for uncomplicated and mild complicated diverticulitis: outpatient treatment for everyone. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1313–9.
116. T. Murphy. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines on Diverticular Disease 2007.
117. Biondo S. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg* 2014;259:38–44.
118. Isacson D. Outpatient management of acute uncomplicated diverticulitis results in health-care cost savings. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:449–52.
119. Dharmarajan S, The efficacy of nonoperative management of acute complicated diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2011;54:663–71.
120. Siewert B. Impact of CT-guided drainage in the treatment of diverticular abscesses: size matters. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:680–6.
121. Gaertner WB. Percutaneous drainage of colonic diverticular abscess: is colon resection necessary? *Dis Colon Rectum* 2013;56:622–6.

122. Ambrosetti P. Long-term outcome of mesocolic and pelvic diverticular abscesses of the left colon: a prospective study of 73 cases. *Dis Colon Rectum* 2005 ;48:787–91.
123. DPV Lambrichts. Multicentre Study of Non-Surgical Management of Diverticulitis With Abscess Formation. *Br J Surg* 2019;106:458–66.
124. Byrnes MC. Antimicrobial therapy for acute colonic diverticulitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:143–54.
125. T M van Gulik. Henri Hartmann, Lord of the Hôtel-Dieu. *Neth J Surg* 1986;38:45–7.
126. Zeitoun G. Multicentre, randomized clinical trial of primary versus secondary sigmoid resection in generalized peritonitis complicating sigmoid diverticulitis. *Br J Surg* 2000;87:1366–74.
127. Krukowski ZH. Emergency surgery for diverticular disease complicated by generalized and faecal peritonitis: a review. *Br J Surg [Internet]* 1984;71:921–7.
128. Salem L. Primary anastomosis or Hartmann’s procedure for patients with diverticular peritonitis? A systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1953–64.
129. Oberkofler CE. A multicenter randomized clinical trial of primary anastomosis or Hartmann’s procedure for perforated left colonic diverticulitis with purulent or fecal peritonitis. *Ann Surg* 2012;256:819-26-7.
130. Trenti L. Generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: Hartmann’s procedure or primary anastomosis? *Int J Colorectal Dis* 201;26:377–84.
131. Ryan OK. Systematic review and meta-analysis comparing primary resection and anastomosis versus Hartmann’s procedure for the management of acute perforated diverticulitis with generalised peritonitis. *Tech Coloproctol* 2020;24:527–43.
132. O’Sullivan GC. Laparoscopic management of generalized peritonitis due to perforated colonic diverticula. *Am J Surg* 1996;171:432–4.
133. Myers E. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg* 2008;95:97–101.
134. Binda GA. Multicentre international trial of laparoscopic lavage for Hinchey III acute diverticulitis (LLO Study). *Br J Surg* 2018;105:1835–43.
135. VJ Sallinen. Nonoperative Management of Perforated Diverticulitis With Extraluminal Air Is Safe and Effective in Selected Patients. *Dis Colon Rectum* 2014;57.
136. Vennix S. Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: a multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial.

- Lancet (London, England) 2015;386:1269–77.
137. Schultz JK. One-year results of the SCANDIV randomized clinical trial of laparoscopic lavage versus primary resection for acute perforated diverticulitis. *Br J Surg* 2017;104:1382–92.
 138. E Angenete. Laparoscopic Lavage Is Feasible and Safe for the Treatment of Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: The First Results From the Randomized Controlled Trial DILALA. *Ann Surg* 2016;263.
 139. Biondo S. The diminishing role of surgery for acute diverticulitis. *Br J Surg* 2019;106:308–9.
 140. Salem L. The timing of elective colectomy in diverticulitis: a decision analysis. *J Am Coll Surg* 2004;199:904–12.
 141. Janes S. Elective surgery after acute diverticulitis. *Br J Surg* 2005;92:133–42.
 142. Pasternak I. Gastrointestinal quality of life after laparoscopic-assisted sigmoidectomy for diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:781–7.
 143. Bolkenstein HE. Long-term Outcome of Surgery Versus Conservative Management for Recurrent and Ongoing Complaints After an Episode of Diverticulitis: 5-year Follow-up Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (DIRECT-Trial). *Ann Surg* 2019;269:612–20.
 144. Wong WD. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis--supporting documentation. The Standards Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 2000;43:290–7.
 145. Stollman NH. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3110–21.
 146. Rafferty J. Standards Committee of American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2006;49:939–44.
 147. You K. Randomized clinical trial of elective resection versus observation in diverticulitis with extraluminal air or abscess initially managed conservatively. *Br J Surg* 2018;105:971–9.
 148. Aquina CT. Population-based study of outcomes following an initial acute diverticular abscess. *Br J Surg* 2019;106:467–76.
 149. Eglinton T. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *Br J Surg* 2010;97:952–7.

150. Oor JE. A systematic review of complicated diverticulitis in post-transplant patients. *J Gastrointest Surg* 2014;18:2038–46.
151. Margolin D. Timing of Elective Surgery for Diverticular Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:169–72.
152. Hwang SS. Diverticulitis in transplant patients and patients on chronic corticosteroid therapy: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1699–707.
153. Biondo S. Recurrence and virulence of colonic diverticulitis in immuno-compromised patients. *Am J Surg* 2012;204:172–9.
154. Biondo S. Outcomes of colonic diverticulitis according to the reason of immunosuppression. *Am J Surg* 2016;212:384–90.
155. Biondo S. Acute colonic diverticulitis in patients under 50 years of age. *Br J Surg* 2002;89:1137–41.
156. Janes S. The place of elective surgery following acute diverticulitis in young patients: when is surgery indicated? An analysis of the literature. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1008–16.
157. Bianchi M. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:902–10.
158. Cianci R. Uncomplicated diverticular disease: innate and adaptive immunity in human gut mucosa before and after rifaximin. *J Immunol Res* 2014;2014:696812.
159. Cuomo R. Rifaximin and diverticular disease: Position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 2017;49:595–603.
160. Latella G. Rifaximin in the management of colonic diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:585–98.
161. Lamiki P. Probiotics in diverticular disease of the colon: an open label study. *J Gastrointest Liver Dis* 2010;19:31–6.
162. Scarpignato C. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818771305.
163. Lanas A. Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? *Therap Adv Gastroenterol* 2018;11:1756284818789055.
164. Emanuel EJ. Reconsidering the Declaration of Helsinki. *Lancet (London, England)* 2013;381:1532–3.

165. Chan A-W, SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200.
166. Mora Lopez L. Multicentre, controlled, randomized clinical trial to compare the efficacy and safety of ambulatory treatment of mild acute diverticulitis without antibiotics with the standard treatment with antibiotics. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1509–16.
167. CONSORT 2010 publications. <http://www.consort-statement.org/downloads/consort-statement>
168. Piaggio G. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA* 2012;308:2594–604.
169. Peláez N. Applicability, safety and efficacy of an ambulatory treatment protocol in patients with uncomplicated acute diverticulitis. *Cir Esp* 2006;80:369–72.
170. Jackson JD. Systematic review: outpatient management of acute uncomplicated diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:775–81.
171. Whetsone D. Current management of diverticulitis. *Curr Surg* 2004;61:361–5.
172. Hjern F. Conservative treatment of acute colonic diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:41–7.
173. de Korte N. Mild colonic diverticulitis can be treated without antibiotics. a case-control study. *Color Dis* 2012;14:325–30.
174. Isacson D. Outpatient, non-antibiotic management in acute uncomplicated diverticulitis: a prospective study. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:1229–34.
175. van Dijk ST. Long-Term Effects of Omitting Antibiotics in Uncomplicated Acute Diverticulitis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1045–52.
176. Isacson D. Long-term follow-up of the AVOD randomized trial of antibiotic avoidance in uncomplicated diverticulitis. *BJS* 2019;106:1542–8.

ANEXO

Anexo 1. Hoja de "consentimiento informado"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: "Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y abierto para comparar la eficacia y seguridad de una pauta de tratamiento ambulatorio de la diverticulitis leve sin antibiótico con la pauta estándar con antibiótico"

Yo,
(nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con (Dr):

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1º Cuando quiera
2º Sin tener que dar explicaciones.
3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del Participante	Firma del Investigador
Nombre: Fecha:	Nombre: Fecha:

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

Anexo 2. Documento de información sobre el estudio

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: 1.0	Fecha de la versión: 5-5-2016
Promotor: Fundació Parc Taulí Investigador Principal: Neus Ruiz Edo, Laura Mora López Centro: Hospital Universitari Parc Taulí Servicio: Cirugía General Contacto: mnruiz@tauli.cat	
Título del estudio: Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y abierto para comparar la eficacia y seguridad de una pauta de tratamiento ambulatorio de la diverticulitis leve sin antibiótico con la pauta estándar con antibiótico	

1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos de la Corporació Parc Taulí de Sabadell y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Le proponemos participar en este estudio porque usted sufre una diverticulitis aguda. La enfermedad diverticular es una enfermedad benigna, cada vez más frecuente y en personas cada vez más jóvenes. Afecta aproximadamente un tercio de la población mayor de 45 años y hasta dos tercios de la población mayor de 85 años. Aunque la mayoría de individuos se mantienen sin síntomas, cerca de un 10-25% desarrollarán algún episodio de diverticulitis aguda a lo largo de su vida, siendo estos episodios leves en aproximadamente el 80% de los casos. Se trata, por tanto, de una enfermedad que comporta un importante impacto socioeconómico en nuestra sanidad.

Los episodios agudos de diverticulitis como el que presenta usted, se han tratado clásicamente con antibióticos, no obstante, a fecha de hoy aún faltan estudios que demuestren el beneficio de los antibióticos en la resolución del cuadro.

Estudios recientes han profundizado en el estudio de los mecanismos de esta enfermedad, concluyendo que se trata de una enfermedad inflamatoria y no infecciosa como se consideraba clásicamente, poniendo en duda, por tanto, que sea adecuado el tratamiento con antibióticos.

Es ampliamente conocido que el uso innecesario de antibióticos es la principal causa de la aparición de resistencias que amenaza su eficacia.

No hay evidencias de que la administración rutinaria de antibióticos tenga influencia en el curso de la diverticulitis aguda no complicada como la que sufre usted. La mayoría de estudios concluyen que el tratamiento con antibióticos no acelera la resolución del cuadro ni tampoco disminuye el número de complicaciones.

La finalidad del presente estudio, en el que se le propone participar, es evaluar el papel de los antibióticos en el curso de la diverticulitis aguda leve. Nuestra hipótesis de trabajo es que los

antibióticos no influyen en la resolución del cuadro ni en la tasa de complicaciones, por tratarse de una enfermedad inflamatoria y no infecciosa.

Desde el Servicio de Cirugía General del Hospital Parc Taulí de Sabadell, creemos que los pacientes con diverticulitis aguda leve, en casos seleccionados, se podrían beneficiar de un tratamiento sin antibiótico y sin ingreso, de manera segura. Este tratamiento ya forma parte de protocolos terapéuticos en otros hospitales, a nivel nacional e internacional, desde hace algunos años, con buenos resultados.

En el presente estudio colaboraran varios centros hospitalarios para poder incluir 460 pacientes, 230 en cada tratamiento y así poder obtener resultados más válidos. Se contará con la colaboración del Hospital de Mataró, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital Joan XXIII de Tarragona, Hospital St Pau i Sta Tecla de Tarragona, Hospital St Joan de Reus, Hospital de Granollers y Hospital de Martorell. Se trabajará de manera homogénea y coordinada, usando el mismo protocolo terapéutico y la misma base de datos, manteniendo siempre el anonimato de los pacientes.

Si usted acepta y consiente participar en el estudio, será asignado de forma aleatoria y con igual probabilidad a una de las dos alternativas estudiadas:

Opción 1: Administración de tratamiento sintomático (paracetamol 1g cada 8h alterno con ibuprofeno 600mg cada 8h) y omeprazol 20mg cada 24h. Se recomendará una dieta líquida durante dos días, hasta ser valorados en consulta, y se evolucionará a dieta sin residuos si la evolución clínica es favorable. La duración del tratamiento sintomático será de mínimo 7 días y no superará los 10 días en ninguno de los casos

Opción 2: Se le añade al tratamiento anterior un antibiótico (amoxicilina-ácido clavulánico 875/125mg cada 8h).

Todos los controles y cuidados adicionales serán los mismos que en el caso de que no participara en el estudio y por lo tanto no se le someterá a ninguna prueba adicional.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero pueden aportar conclusiones que permitan saber qué alternativa de tratamiento es más segura y eficaz para futuros pacientes.

No se prevé ningún riesgo adicional para usted. Las pruebas y análisis que se le van a hacer con motivo de su participación son las mismas que se le harían con motivo de la atención médica habitual de su enfermedad, de forma que será sometido a un seguimiento clínico estrecho para detectar precozmente cualquier complicación en caso de producirse. Puede negarse a realizar el estudio y puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Si usted decide no participar en el estudio, su médico le propondrá tratamiento según el protocolo específico del hospital para su enfermedad que puede incluir el tratamiento con antibióticos o no. El médico del estudio le dará más información si lo desea.

6. SEGURO

Los tratamientos que se van a comparar son medicamentos autorizados en España que se van a utilizar de acuerdo a las condiciones de uso autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Además, ambas estrategias terapéuticas actualmente se aplican en los diferentes hospitales y considerando que tampoco se le hacen más pruebas o procedimientos añadidos a los que ya se le harían con motivo de su enfermedad, se considera que su riesgo con motivo de participar en este estudio es el mismo que corresponde a si usted no participara. Según lo previsto en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, se considera un estudio de baja intervención y por lo tanto cualquier compensación o indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio quedarán cubiertas por la póliza de responsabilidad civil profesional del hospital.

7. CONFIDENCIALIDAD:

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:

El Investigador principal es también el promotor del estudio y por lo tanto carece de interés comercial. Su participación en este estudio no le supondrá ningún gasto.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pudiera afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si en cualquier momento usted desea hacer alguna pregunta o solicitar más información relacionada con el estudio puede poderse en contacto con los investigadores, los datos de los cuales constan al inicio de esta hoja de información.

En cualquier momento y sin necesidad de aportar justificación ni explicación alguna usted es completamente libre de revocar su consentimiento y dejar de participar en este estudio. Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede ejercer su derecho de exigir la destrucción de cualquier dato personal que se haya recogido con motivo de su participación. Su decisión será respetada y en ningún caso repercutirá en su salud ni en la calidad de los cuidados y atenciones médicas que reciba.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Anexo 3. Hoja de tratamiento, dieta, controles y síntomas de alarma

3.1 - HOJA DE TRATAMIENTO GRUPO CONTROL *(impresión a doble cara)*

RECOMENDACIONES AL ALTA **DIVERTICULITIS AGUDA LEVE**

1) DIETA (ver hoja siguiente)

- Primeros 2 días:** dieta líquida.
- A partir del 3r día:** dieta sin residuos.

2) ANTIBIÓTICO

- Amoxicilina-Ácido clavulánico, 1 comprimido cada 8 horas, durante 7 días.

3) ANALGESIA

- Ibuprofeno 600mg (1 comprimido cada 8 horas) alterno con Paracetamol 1g (1 comprimido cada 8 horas), durante 7 días.

4) PROTECTOR GÁSTRICO

- Omeprazol 20mg, 1 comprimido al día mientras dure el tratamiento

5) EN 48 HORAS APROXIMADAMENTE, SERÁ VALORADO POR UN EQUIPO MÉDICO PARA CONTROLAR SU EVOLUCIÓN

6) EL SEGUNDO CONTROL SERÁ EN 7 DÍAS APROXIMADAMENTE

7) SIGNOS DE ALARMA

- Fiebre (temperatura > 38°C).
- Dolor abdominal que no cede con calmantes.
- Intolerancia oral: náuseas y/o vómitos.

DIETA

A) DIETA LÍQUIDA (2 días)

Infusiones, caldos, zumo naranja sin pulpa, zumo manzana.

B) DIETA SIN RESIDUOS (1 mes)

GRUPO ALIMENTOS	
LACTEOS	Yogurt, leche, quesos suaves, queso fresco
HUEVOS	Duros, escalfados, tortilla
FECULAS	Patata, arroz, sémola, pasta
CARNES	Poco grasas (preferiblemente pollo, conejo, pavo, ternera, buey)
EMBUTIDOS	Jamón cocido, lacón
PESCADOS	Blancos preferiblemente como gallo, lenguado, pescadilla, merluza, etc (evitar pescados azules)
VERDURAS	Zanahorias, corazón alcachofa, puntas de espárragos, calabacines, hojas de acelga (sin tallo), algunas sin pieles ni pepitas (tomates, judías verdes)
FRUTAS	Naranja en zumo sin la pulpa, manzana, pera, plátano
MATERIA GRASA	Aceite de oliva, mantequilla (cantidad prudencial)
PAN Y DERIVADOS	Pan fresco o tostado, galletas, bizcochos
CONDIMENTOS	Sal, hierbas aromáticas y especias no picantes
BEBIDAS	Agua en abundancia, infusiones, bebidas sin gas

3.2- HOJA DE TRATAMIENTO GRUPO EXPERIMENTAL (impresión a doble cara)

RECOMENDACIONES AL ALTA DIVERTICULITIS AGUDA LEVE

1) DIETA (ver hoja siguiente)

- Primeros 2 días: dieta líquida.
- A partir del 3r día: dieta sin residuos.

2) ANALGESIA

- Ibuprofeno 600mg (1 comprimido cada 8 horas) alterno con Paracetamol 1g (1 comprimido cada 8 horas), durante 7 días.

3) PROTECTOR GÁSTRICO

- Omeprazol 20mg, 1 comprimido al día mientras dure el tratamiento

4) EN 48 HORAS APROXIMADAMENTE, SERÁ VALORADO POR UN EQUIPO MÉDICO PARA CONTROLAR SU EVOLUCIÓN

5) EL SEGUNDO CONTROL SERÁ EN 7 DÍAS APROXIMADAMENTE

6) SIGNOS DE ALARMA

- Fiebre (temperatura > 38°C).
- Dolor abdominal que no cede con calmantes.
- Intolerancia oral: náuseas y/o vómitos.

DIETA

A) DIETA LÍQUIDA (2 días)

Infusiones, caldos, zumo naranja sin pulpa, zumo manzana.

B) DIETA SIN RESIDUOS (1 mes)

GRUPO ALIMENTOS	
LACTEOS	Yogurt, leche, quesos suaves, queso fresco
HUEVOS	Duros, escalfados, tortilla
FECULAS	Patata, arroz, sémola, pasta
CARNES	Poco grasas (preferiblemente pollo, conejo, pavo, ternera, buey)
EMBUTIDOS	Jamón cocido, lacón
PESCADOS	Blancos preferiblemente como gallo, lenguado, pescadilla, merluza, etc (evitar pescados azules)
VERDURAS	Zanahorias, corazón alcachofa, puntas de espárragos, calabacines, hojas de acelga (sin tallo), algunas sin pieles ni pepitas (tomates, judías verdes)
FRUTAS	Naranja en zumo sin la pulpa, manzana, pera, plátano
MATERIA GRASA	Aceite de oliva, mantequilla (cantidad prudencial)
PAN Y DERIVADOS	Pan fresco o tostado, galletas, bizcochos
CONDIMENTOS	Sal, hierbas aromáticas y especias no picantes
BEBIDAS	Agua en abundancia, infusiones, bebidas sin gas

Anexo 4. Miembros del *DINAMO-Trial Diverticulitis Study Group*

Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell): Neus Ruiz-Edo, Laura Mora-López, Pere Rebaso-Cladera, Gerardo Rodriguez-León, Esther Gil-Barrionuevo, Xavier Serra-Aracil, Salvador Navarro-Soto

Consorti Sanitari del Maresme (Mataró): Oscar Estrada-Ferrer, Luís Antonio Hidalgo-Grau

Hospital St. Joan de Reus: Maria Luisa Piñana-Campón, Antonio Sánchez-Marín

Hospital Sant Joan de Déu – Fundació Althaia (Manresa): Meritxell Labró-Ciurans, Pablo Collera-Ormazábal, Juan Carlos Pastor-Mora

Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona): Jordi Escuder-Perez, Mónica Millán-Scheiding, Aleidis Caro-Tarragó

Hospital St. Pau i Sta. Tecla (Tarragona): Maria José Mañas-Gómez, Ricard Sales-Mallafré

Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona): José Troya-Díaz, Miguel Angel Pacha-González

Hospital St. Joan de Déu de Martorell: Maria Socias-Seco

Fundació Privada Hospital Asil de Granollers: Sara Amador-Gil, Rubén Hernando-Tavira, Josep Maria Badia-Pérez

Hospital Universitari de Vic: Juan Andrés Dárdano-Berriel, Helena Vallverdú-Cartié

Consorti Sanitari de Terrassa: Anna Balsach-Solé, Anna Serracant-Barrera

Hospital l'Esperit Sant (Sta. Coloma de Gramenet): Aránzazu Calero-Lillo, Daniel Troyano-Escribano

Hospital d'Igualada: Xavier Viñas-Trullen, Enric Macarulla-Sanz

Hospital comarcal del Vendrell (Tarragona): Angels Montserrat-Martí, Cristina Ruiz-Romero

Hospital Moisès Broggi (Sant Joan Despí, Barcelona): Ana Centeno-Álvarez, Luis Ignacio Ortiz-de Zárata

Se enumeran los centros por orden descendente de inclusión de pacientes.