

Uso (o no) de antibióticos en la Diverticulitis aguda no complicada. Evidencia actual.

Use (or not) of antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis. Current evidence.

Gómez Barbadillo J

Hospital San Juan de Dios. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad diverticular del colon (EDC) es una enfermedad prevalente en países occidentales e industrializados, con incidencia más alta en Estados Unidos, Europa y Australia, donde alrededor del 50% de la población mayor de 60 años experimenta diverticulosis¹. Su prevalencia e incidencia está aumentando en todo el mundo², lo cual probablemente se relaciona con cambios en los estilos de vida¹. Afecta por igual a ambos sexos con una edad media de presentación en torno a los 60 años³. En los países occidentales, se piensa que afecta hasta el 50% de la población mayor de 60 años⁴ y hasta dos tercios de la población octogenaria⁵. En los últimos años se ha

visto un incremento en su incidencia en grupos de edad jóvenes⁶, con mayor proporción de casos nuevos e ingresos hospitalarios en pacientes entre los 14 – 40 años de edad¹.

El término Enfermedad Diverticular engloba tres situaciones progresivas: enfermedad asintomática, enfermedad sintomática no complicada y enfermedad complicada. Como entidad clínica, la EDC puede presentarse en forma de sangrado gastrointestinal, diverticulitis aguda (DA) o crónica, diverticulosis no complicada con síntomas tales como dolor abdominal bajo y estreñimiento, y de forma infrecuente como colitis segmentaria asociada a diverticulosis².

Aproximadamente 10-25% de los pacientes con EDC experimentarán enfermedad sintomática y 15-20% de estos se diagnosticarán de DA^{1,8} (**figura 1**). La DA, ocurre aproximadamente en 4% de los pacientes con EDC. Aproximadamente, 15% de estos pacientes tendrán enfermedad complicada, definida en forma de absceso, perforación, fístula u obstrucción colónica y 15-30% experimentarán recurrencia⁹. Pese a estas cifras, aparentemente bajas, el riesgo de desarrollar DA está

CORRESPONDENCIA

José Gómez Barbadillo
Hospital San Juan de Dios
14012 Córdoba
josegomezbarbadillo@gmail.com

XREF

Fecha de recepción: 30-09-21

Fecha de aceptación: 2-10-21

CITA ESTE TRABAJO

Gómez Barbadillo. Uso (o no) de antibióticos en la Diverticulitis aguda no complicada. Evidencia actual. Cir Andal. 2021;32(4):xxx-xx.

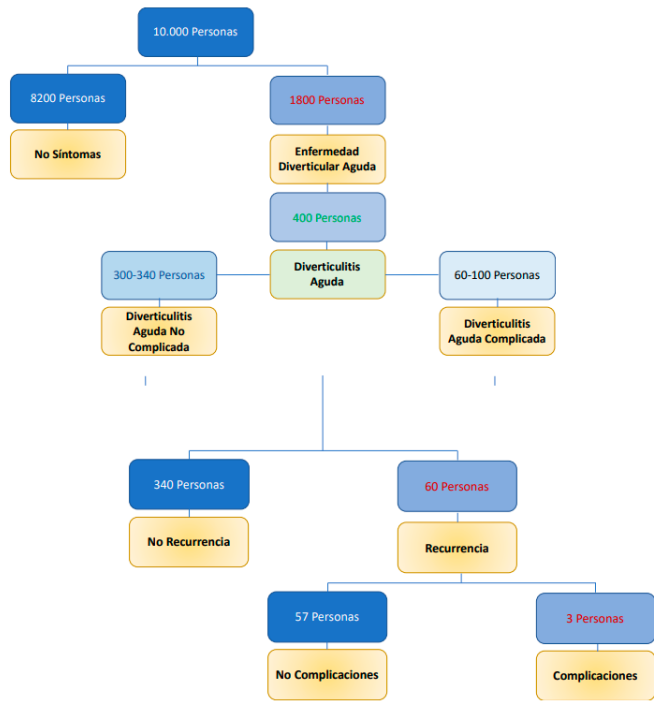


Figura 1

Distribución de posibles escenarios de la enfermedad diverticular aguda por 10.000 pacientes.

el cuestionamiento de los antibióticos al haberse sugerido que la DA es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal más que la secuela de una microperforación^{22,23}. Estudios recientes han sugerido que el manejo conservador sin antibióticos es al menos tan seguro como el tratamiento con antibióticos sin efectos deletéreos significativos sobre el paciente²⁴.

Este artículo tiene el objetivo de revisar la evidencia actual acerca del tratamiento de la DANC, sin antibióticos al objeto de valorar la efectividad, factibilidad y seguridad de este enfoque.

CONCEPTO DE DIVERTICULITIS AGUDA NO COMPLICADA

La DANC se define por la inflamación localizada de los divertículos y el tejido adiposo pericolónico²⁵. Existen numerosas escalas y sistemas de puntuación para clasificar la DA. En las tres últimas décadas, la clasificación de Hinchey ha sido la más utilizada²⁶. En pacientes con hallazgos quirúrgicos de absceso y peritonitis, Hinchey et al clasificaron la severidad de la DA en cuatro niveles: 1) absceso pericólico, 2) absceso pélvico, intraabdominal o retroperitoneal, 3) peritonitis generalizada purulenta y 4) peritonitis generalizada fecaloidea (tabla 1). La información más detallada proporcionada por el TAC ha llevado a distintas modificaciones de la clasificación

Tabla 1. Clasificación de Hinchey de la Diverticulitis Aguda

1. Absceso Pericólico.
2. Absceso Pélvico, Intraabdominal o Retroperitoneal.
3. Peritonitis Generalizada Purulenta.
4. Peritonitis Generalizada Fecal.

de Hinchey. En 1989 Neff et al²⁷ presentaron una nueva clasificación de la DA basada en los hallazgos del TAC distinguiendo cinco estadios que oscilan desde el diagnóstico radiológico de enfermedad no complicada (estadio 0) a neumoperitoneo con abundante líquido libre (estadio 4) (tabla 2). En 2002, Ambrosetti et al²⁸ clasificaron la diverticulitis sigmoidea en enfermedad severa o moderada. La diverticulitis moderada se define como engrosamiento parietal de 5

Tabla 2. Clasificación de Neff Modificada.

1. Diverticulitis no complicada, divertículos, engrosamiento de la pared, aumento de la densidad de la grasa pericólica.
2. Diverticulitis complicada localmente con absceso local.
3. Diverticulitis complicada con absceso pélvico.
4. Diverticulitis complicada con absceso a distancia.
5. Diverticulitis complicada con otras complicaciones a distancia.

o más milímetros y signos de inflamación de la grasa pericólica. La diverticulitis severa consiste en engrosamiento parietal acompañado de absceso, gas extraluminal o contraste extraluminal (tabla 3). También Kaiser et al²⁹, en 2005, modificaron la clasificación de Hinchey de acuerdo a hallazgos específicos del TAC (tabla 4). En 2013 Mora López et al³⁰ propusieron una modificación de la clasificación de Neff dividiendo el estadio Neff 1 en 1a (neumoperitoneo localizado en

aumentando por la mayor edad de la población^{7,8,9} de manera que los datos procedentes de poblaciones occidentales indican que hasta la quinta parte de pacientes con DA se encuentra por debajo de los 50 años^{10,11}. La DA es la causa más frecuente de ingreso hospitalario por diverticulosis^{15,12,13}.

La DA es el tercer diagnóstico gastrointestinal más frecuente en pacientes ingresados en los EE.UU. con un coste anual de más de \$2000 millones en pacientes hospitalizados y es también un diagnóstico frecuente en las consultas médicas y en los servicios de Urgencias¹⁴. Cada año en los Estados Unidos hay más de 2,6 millones de visitas ambulatorias y 200.000 ingresos por diverticulitis¹⁵. Los ingresos hospitalarios han sido el mayor responsable de estos costes crecientes que representan cerca del 70% del total de la carga económica².

Alrededor del 75-85% de los pacientes que sufren un ataque de DA experimentan una diverticulitis aguda no complicada (DANC) definida por la ausencia de perforación intestinal, absceso/flemón, fístula o sangrado¹⁶ y pueden tratarse de forma conservadora^{12,17}.

El manejo tradicional de la DANC ha consistido en ingreso hospitalario, reposo digestivo, líquidos intravenosos y un curso de 2 a 4 días de tratamiento antibiótico intravenoso seguido de antibióticos orales durante un total de 10-14 días^{18,19}. En los últimos años hemos asistido a dos cambios importantes. A diferencia de los pacientes con diverticulitis complicada diagnosticada mediante TAC, que requieren ingreso y valoración quirúrgica²⁰ los pacientes con DANC leve pueden manejarse ambulatoriamente con una tasa de éxito de aproximadamente 97%²¹. El segundo cambio importante es

Tabla 3. Clasificación de Ambrosetti

Diverticulitis Moderada	Diverticulitis Severa
1a.- Engrosamiento de la pared sigmoidea localizado (>= 5 mm).	2a.- Absceso
1b.- Inflamación de la grasa pericólica	2b.- Gas Extraluminal
	2c.- Contraste Extraluminal

Tabla 4. Clasificación de Kaiser

Estadio 0: diverticulitis clínica levepared, aumento de la densidad de la grasa pericólica.
 Estadio 1a: nflamación confinada a la grasa pericólica.
 Estadio 1b: Absceso confinado a la grasa pericólica.
 Estadio 2: Absceso Pélvico o Intraabdominal distante.
 Estadio 3: Peritonitis Generalizada Purulenta.
 Estadio 4: Peritonitis fecal.

Tabla 5. Clasificación de Mora López

- Diverticulitis no complicada, divertículos, engrosamiento de la pared, aumento de la densidad de la grasa pericólica:
 - Neumoperitoneo localizado en forma de burbujas.
 - Absceso < 4 cm.
- Diverticulitis complicada con absceso pélvico. Absceso > 4 cm en pelvis.
- Diverticulitis complicada con absceso a distancia. Absceso en cavidad abdominal fuera de la pelvis.
- Diverticulitis complicada con otras complicaciones a distancia. Abundante neumoperitoneo y/l líquido libre.

forma de burbujas) y 1b (absceso < 4 cm) (tabla 5). Más recientemente, Sallinen et al³¹ publicaron un estudio retrospectivo de pacientes tratados por diverticulitis sigmoidea, estableciendo el estadio para el tratamiento sobre la base de parámetros clínicos, radiológicos y fisiológicos (tabla 6). Finalmente, la World Society of Emergency Surgery (WSES) ha propuesto una clasificación por TAC de la DA

Tabla 6. Clasificación de Sallinen

- Diverticulitis No Complicada.
- Diverticulitis Complicada con Absceso pequeño (< 6 cm).
- Diverticulitis Complicada con Absceso grande (>= 6 cm) o a distancia en la cavidad peritoneal o retroperitoneal.
- Peritonitis Generalizada sin disfunción orgánica.
- Peritonitis Generalizada con disfunción orgánica.

basada también en hallazgos de TAC³². Esta clasificación divide la DA en dos grupos; no complicada y complicada. En el caso de la DANC, la infección afecta solamente al colon y no se extiende al peritoneo. En el caso de la DAC, el proceso infeccioso se extiende más allá del colon, subdividiéndose en cuatro estadios adicionales sobre la base de la extensión del proceso infeccioso (tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de WSES

- No Complicada:

1. 0 Divertículos, engrosamiento de la pared, aumento de la densidad de la grasa pericólica.

- Complicada:

1a Burbujas de neumoperitoneo pericólicas o pequeña cantidad de líquido sin absceso (a menos de 5 cm del colon inflamado).

1b Absceso <= 4 cm.

2a Absceso > 4 cm.

2b Gas a distancia (> 5 cm del segmento de colon inflamado).

3 Líquido difuso sin gas libre a distancia.

4 Líquido difuso con gas libre a distancia.

En definitiva, todas las clasificaciones propuestas coinciden en considerar la DANC como la afectación exclusiva del colon sin extensión al peritoneo, y se expresa por los hallazgos radiológicos de engrosamiento parietal y afectación de la grasa pericolónica. En presencia de absceso, líquido o aire fuera del colon no aplica lo que se analiza en este artículo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DA

Tradicionalmente la DA se ha explicado como un proceso infeccioso lo que explica que los antibióticos tengan un papel tanto curativo como en la prevención de complicaciones siendo un componente integral del manejo de la DANC de acuerdo a la mayoría de las recomendaciones internacionales^{32,33,34}. Los antibióticos se utilizan teóricamente contra la contaminación peritoneal procedente de la translocación de bacterias del colon o de la contaminación fecal.

En los últimos años, algunos investigadores han sugerido que la DANC es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal más que un proceso inflamatorio secundario a microperforación de la enfermedad diverticular^{22,35,36,37,38,39}. De acuerdo a estas teorías, la fisiopatología de la diverticulitis incluye una combinación de cambios intestinales estructurales, elevación de mediadores inflamatorios e hipersensibilidad visceral⁴⁰. Estudios manométricos han demostrado un incremento de los síntomas en pacientes con elevado índice de motilidad intestinal. La hiperactividad intestinal se asocia posteriormente con distensión de la luz diverticular, espasmo muscular y cambios isquémicos. Se ha comprobado que las heces espesas causan ulceración mucosa y cambios inflamatorios lumbales histológicamente similares a los de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los mediadores inflamatorios locales además, sensibilizan los nervios aferentes terminales provocando una respuesta de hipersensibilidad a estímulos nocivos⁴⁰. Este proceso primariamente inflamatorio está cambiando la comprensión de lo que inicialmente se consideraba un proceso predominantemente infeccioso⁴¹.

Este posible origen no infeccioso de la DA ha abierto las puertas a investigar la efectividad de los antibióticos en las formas de DANC en las que no se ha producido solución de continuidad en la pared intestinal. Así, a partir de los años 80 del siglo pasado se ha empezado a cuestionar su papel tras la observación de que la

mayoría de episodios de DANC se resolvían espontáneamente en pacientes que no habían recibido antibióticos de amplio espectro⁴². Este dogma quirúrgico del uso rutinario de antibióticos en la DANC carece de una base de evidencia clara^{1,43,44}, a pesar de lo cual los antibióticos continúan siendo el estándar actual de tratamiento en muchos países⁴⁵ siendo controvertido el tratamiento de la DANC sin antibióticos⁴⁶.

VENTAJAS DEL TRATAMIENTO NO ANTIBIÓTICO

El cambio de paradigma hacia un tratamiento de la DANC sin antibióticos conlleva numerosas ventajas, que pueden clasificarse en tres grupos: beneficios para el paciente, beneficios relacionados con la salud pública y beneficios para los sistemas sanitarios.

Con respecto al paciente, la exposición a antibióticos innecesarios supone un riesgo de reacciones medicamentosas adversas, incluyendo el shock anafiláctico, efectos secundarios gastrointestinales como dolor abdominal y diarrea y la infección por *Clostridium difficile*.

Con respecto a la salud pública, debe tenerse en cuenta que el uso indiscriminado de antibióticos supone un riesgo de aumento de las resistencias antimicrobianas.

Finalmente, con respecto a los sistemas sanitarios, la enfermedad diverticular supone una carga económica significativa constituyendo la estancia hospitalaria cerca del 70% de los costes totales a lo que se añade el coste de los antibióticos orales e intravenosos. El tratamiento conservador sin antibióticos es factible de forma ambulatoria⁴⁷. Además, aunque es un tema controvertido, el tratamiento no antibiótico de la DANC se asocia a menores tasas de reingreso y menor necesidad de cirugía con respecto al tratamiento antibiótico⁴⁸.

EVIDENCIA

Desde principios de siglo existen trabajos en la literatura sobre la omisión del tratamiento antibiótico (TA) en pacientes con DANC. En 2012 una revisión la Cochrane Library⁴¹ concluyó que los antibióticos no tienen ningún papel en minimizar la recurrencia de la enfermedad, la necesidad de cirugía urgente o las complicaciones en un episodio de DANC. Esta revisión incluía solamente tres estudios^{49,50,51} de los cuales, sólo uno comparaba antibióticos con placebo. Por esa razón, se concluyó que hacía falta más evidencia de alta calidad antes de recomendar cambios en las guías de práctica clínica.

Hasta la fecha se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comparando TA frente a placebo^{38,49}, en la DANC. Otros trabajos identificados en la literatura se han excluido de esta revisión al formar parte de las series de algunos de éstos⁵². En la (tabla 8) pueden verse los resultados resumidos de dichos estudios.

El estudio publicado en 2012 por Chabok⁴⁹ et al en el que participaron diez departamentos quirúrgicos en Suecia y uno en Islandia reclutó 623 pacientes con DANC izquierda. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a TA (314 pacientes) o no antibiótico (TNA) (309 pacientes). El TA para la diverticulitis aguda no complicada ni aceleró la recuperación ni previno la aparición de complicaciones

Tabla 8. Comparación de resultados en los dos ensayos clínicos aleatorizados disponibles

	Chabok 2012 n = 623	Daniels 2017 n = 528
Recuperación a los 6 meses		p=0,183
Tratamiento Ambulatorio		p=0,006
Complicaciones	P=0,302	p=0,377
Absceso	P=0,080	p=0,682
Perforación	P=0,985	p=0,678
Estenosis		p=0,448
Fístula		p=0,553
Fracaso Tratamiento		
Tratamiento Adicional		
Recurrencia	P=0,881	p=0,494
Reingreso		p=0,148
Cirugía Sin Especificar	P=0,541	p=0,323
Cirugía Electiva		p=0,254
Cirugía Urgente		p=0,553
Drenaje Percutáneo		
Estancia	P=0,717	p=0,006
Morbilidad		p=0,221
Mortalidad		p=0,432

(p=0,302) o recurrencia (p=0,881) ni la necesidad de cirugía (p=0,541). Por lo tanto, los antibióticos deberían reservarse para el tratamiento de la DAC.

El estudio DIABOLO³⁸, un estudio danés en que participaron 22 centros con 528 pacientes, no detectó tampoco diferencias significativas entre los grupos de tratamiento observacional y antibiótico para variables secundarias: diverticulitis complicada (3,8% Vs 2,6%, p=0,377), diverticulitis persistente (7,3% Vs 4,1%, p=0,183), diverticulitis recurrente (3,4% Vs 3,0%, p=0,494), resección de sigma (3,8% Vs 2,3%, p=0,323), reingreso (17,6% Vs 12%; p=0,148), eventos adversos (48,5% Vs 54,5%, p=0,221) y mortalidad (1,1% Vs 0,4%, p=0,432). La estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo observacional (2 Vs 3 días, p=0,006).

Los resultados a largo plazo del estudio DIABOLO⁵³ han sido evaluados después de 24 meses. El análisis completo de los casos no mostró diferencias en las tasas de diverticulitis recurrente (15,4%

Tabla 9. Características de los distintos meta-análisis y los estudios incluidos.
ECCR Estudio casos y controles retrospectivo. ECA Estudio Controlado Aleatorizado. ECR Estudio comparativo retrospectivo.
SC Serie de casos. ECP Estudio comparativo prospectivo. ECP/NC Estudio comparativo prospectivo no controlado.

	N	Tipo Estudio	Mocanu 2018	Tandon 2018	Emile 2018	Au 2019	Desai 2019	Jaung 2021
Korte 2011	272	ECCR	X	X	X	X	X	
Chabok 2012	623	ECA	X	X	X	X	X	X
Isacson 2015	195	ECR	X	X	X	X	X	
Brochmann 2016	243	SC	X	X	X	X	X	
Mali 2016	161	ECP/NC	X	X	X	X		
Estrada Ferrer, 2016	77	ECP			X	X	X	
Daniels, 2017	528	ECA	X	X	X	X	X	X
Isacson 2017	155	ECP	X	X	X	X		
Hjern 2017	311	ECR	X	X	X	X	X	
Pacientes	2565		2488	2488	2565	2565	2249	1151

en el grupo observacional Vs 14,9% en el grupo de TA, $p=0,885$), diverticulitis complicada (4,8% Vs 3,3%; $p=0,403$) o resección sigmoidea (9% Vs 5%; $p=0,085$). Los pacientes jóvenes (<50 años) y los pacientes con una puntuación de dolor al diagnóstico de 8 o más en una escala visual analógica, tenían riesgo de diverticulitis recurrente o complicada. En este análisis multivariante, el tipo de tratamiento (con/sin antibióticos) no fue un factor predictor independiente para diverticulitis complicada o recurrente.

Además, se han publicado cinco revisiones sistemáticas con meta-análisis^{48,54,55,56,57} que incluyen entre 7 estudios con 2249 pacientes⁵⁸ hasta 9 estudios con 2565 pacientes^{48,57}. Una importante limitación de estos metaanálisis es que prácticamente incluyen los mismos estudios^{38,49,58,59,60,61,62,63,64} (tabla 9). Los resultados de los diferentes metaanálisis se resumen en la (tabla 10).

PRINCIPALES RESULTADOS

Del análisis de los ECAs^{38,49} podemos concluir la ausencia de diferencias entre los pacientes tratados con y sin antibiótico en cuanto a complicaciones, recurrencia y cirugía. La única cuestión destacable es la discrepancia entre ambos estudios en cuanto al hecho de que el TNA se asocia a menor estancia hospitalaria. Esto ha sido clarificado por Jaung et al⁶⁵ que en un metaanálisis de ambos estudios concluye que el uso de antibióticos no prolonga la estancia hospitalaria (40 horas en el grupo antibiótico Vs 45,8 horas en el grupo placebo; $p=0,2$). En este metaanálisis tampoco se demuestran diferencias en la tasa de eventos adversos $p=0,1$, reingresos en la semana inicial al diagnóstico ($p=0,1$) o al mes ($p=0,3$).

Por otro lado, Emile et al⁴⁸, realizan un metaanálisis particular de estos dos ECAs^{38,49}, dentro de un metaanálisis más general, con el

objeto de evitar el riesgo de sesgos de selección. No se demostraron diferencias significativas entre los grupos de TNA y TA con respecto a recurrencia (OR = 1,06, 95% CI 0,71–1,58, $p = 0,77$, I2 = 0), complicaciones (OR = 1,86, 95% CI 0,85–4,07, $p = 0,12$, I2 = 0), reingresos (OR = 1,5, 95% CI 0,72–3,18, $p = 0,26$, I2 = 81,7), o mortalidad (OR = 2,3, 95% CI 0,32–16,59, $p = 0,4$, I2 = 0). Sin embargo, el grupo de TNA tenía odds significativamente más altas para el fracaso terapéutico que el grupo TA (OR = 1,9, 95% CI 1,07–3,37, $p = 0,028$, I2 = 2,38).

Del estudio de los distintos metaanálisis, en el que se han incluido otros estudios no controlados, (tabla 9) podemos establecer algunas conclusiones más. Como puede verse en la (tabla 10) las variables de resultado analizadas, coinciden en grandes rasgos en los diferentes estudios. La variable de resultado que mayor valor tiene es el fracaso del tratamiento (FT) ya que de probarse que es mayor en el grupo tratado sin antibióticos, invalidaría la hipótesis de que el TNA es una opción segura en el tratamiento de pacientes con DANC. El FT ha sido medido, bien de forma directa^{48,54,57} bien a través, de otras variables de resultado como la aparición de complicaciones^{48,54,55,57}, la necesidad de tratamiento adicional⁵⁶, quirúrgico^{48,54,55,56,57} radiológico⁵⁵ y la necesidad de ingreso o reingreso^{48,55,56,57,65} en caso de tratamiento ambulatorio. Otra forma de medir el FT es la aparición de recurrencia^{48,54,55,56,57} ya que aunque inicialmente la DANC pueda haber respondido al TNA, una hipótesis es que el uso de antibióticos prevenga la aparición de nuevos episodios. La mortalidad es sin duda otro indicador del FT en el caso de que se demostrara que los pacientes tratados sin antibióticos tienen mayor mortalidad que los tratados con antibióticos⁴⁸. Finalmente, la estancia hospitalaria (EH)^{55,56,57,65} a diferencias de las medidas de resultado anteriores, no tiene que ver con el FT sino con el coste asociado al éste. Desgraciadamente, no se ha realizado ningún estudio de coste-efectividad más preciso sobre ambos tipos de tratamiento.

Tabla 10. Comparación de Resultados en los distintos meta-análisis

	Mocanu 2018 ⁵⁴	Tandon 2018 ⁵⁵	Emile 2018 ⁴⁸	Au 2019 ⁵⁶	Desai 2019 ⁵⁷	Jaung 2021 ⁶⁵
Recuperación a los 6 meses						
Tratamiento Ambulatorio						
Complicaciones	p=0,18	p=0,32	p = 0.25		p=0,22	
Absceso	p=0,34			p=0,67		
Perforación	p=0,98			p=0,76		
Estenosis	p=0,15			P=0,91		
Fístula				p=0,82		
Fracaso Tratamiento	p=0,13		p=0,068		p=0,11	
Tratamiento Adicional				p=0,28		
Reurrencia	p=0,54	p=0,2	p = 0.2	p=0,21	p=0,18	
Reingreso		p=0,94	p = 0.91	p=0,26	p=0,31	p=0,3
Cirugía Sin Especificar		p=0,75	p=0,28	p=0,34	p=0,15	
Cirugía Electiva	p=0,8					
Cirugía Urgente	p=0,8					
Drenaje Percutáneo		p=0,75				
Estancia	p=0,0006	p=0,04		p=0,04		p=0,2
Morbilidad						p=0,1

Fracaso del tratamiento

La variable conocida como FT ha sido medida en tres estudios^{48,54,57} y su definición no es homogénea. Emile et al definieron el FT como el deterioro de los síntomas que motivó el inicio de tratamiento antibiótico durante el ingreso principal. Además, el reingreso dentro del mes tras el alta a causa de síntomas persistentes, con o sin complicaciones, fue considerado también FT. Mocanu et al, no definen lo que consideran FT por lo que debemos inferir que es la necesidad de tratamiento adicional (adición de antibióticos o cirugía en el caso del grupo no antibiótico o cirugía en el caso del grupo antibiótico) que es la forma en la que Au et al⁵⁶ definen la necesidad de tratamiento adicional. Finalmente, Desai et al⁵⁶ definen el FT como la adición de antibióticos en el grupo TNA o la persistencia de los síntomas o la necesidad de cirugía emergente en los pacientes tratados con/sin

antibióticos.

A pesar de la heterogeneidad del concepto y las diferentes situaciones que implica, puede verse como cuatro de los cinco metaanálisis que incluyen de alguna forma este resultado fallan en demostrar diferencias significativas entre los grupos no antibiótico y antibiótico (Mocanu⁵⁴ 2,1% Vs 4,5%; p=0,27); Emile⁴⁸ 4,5% Vs 3,6%, p=0,068; Au⁵⁶ 5,3% Vs 3,6%; p=0,28; Desai⁵⁷ 4,5% Vs 3%, p=0,11).

Complicaciones

Cinco de los metaanálisis^{48,54,55,57,65} proporcionan el dato de complicaciones globales, mientras que dos^{54,56} proporcionan datos específicos sobre el desarrollo de absceso, perforación o estenosis y uno⁵⁶, sobre el desarrollo de fístula. Tampoco el concepto

complicaciones es homogéneo entre los distintos trabajos. Mocanu et al⁵⁴ et al definen las complicaciones como recurrencia, fracaso del tratamiento, absceso, sangrado, fístula, perforación, estenosis y necesidad de cirugía urgente o electiva. Emile et al⁴⁸ lo define como el desarrollo de absceso, perforación, fístula u obstrucción así como eventos adversos relacionados con antibióticos p.ej. diarrea durante el ingreso o en el mes inmediatamente posterior al alta. Tandon et al lo definen como desarrollo de perforación de colon, absceso intraperitoneal, obstrucción de colon, sangrado y fístula colovesical. Desai et al⁵⁷ al no definen el concepto “complicaciones” y podemos entender que se trata del desarrollo de una forma de diverticulitis complicada. Finalmente, Jaung et al⁶⁵ incluyen en el concepto complicaciones, la existencia de 1 o más criterios de SIRS, la presencia de una infección documentada por cultivo, la necesidad de reintervención por una forma complicada o distintas complicaciones médicas. La prueba de la diferencia en el concepto entre estudios la demuestra la amplia variabilidad de los datos ofrecidos por los distintos estudios (1,9% - 27,8% en el grupo No antibiótico y 2,6% - 52,6% en el grupo antibiótico).

Ninguno de los metaanálisis mencionados consigue demostrar diferencias significativas entre los grupos TA y TNA, ni con respecto a las complicaciones totales (Emile 23,5% Vs 52,6%; p=0,25; Mocanu 17,7% Vs 20,2%, p=0,18; Tandon 1,9% Vs 2,6%, p=0,32; Desai 27,8% Vs 19,8%, p=0,43; Jaung 12% Vs 12%, p=0,97)

Lo mismo es válido para el desarrollo de absceso (Mocanu 1% Vs 2%, p=0,34; Au 7% Vs 0,7%, p=0,67), perforación (Mocanu 1% Vs 1%, p=0,98; Au 0,6% Vs 0,8%, p=0,76) u obstrucción/estenosis (Mocanu 1,5% Vs 1,7%, p=0,15; Au 0,5% Vs 0,7%, p=0,91). Solamente Au et al analizan el resultado de la formación de fístula (0,4% Vs 0,2%, p=0,82).

Mortalidad

Solo un estudio⁴⁸ analiza la mortalidad en el grupo tratado sin antibióticos frente al que sí recibe este tratamiento. No se identifican diferencias significativas (0,24% Vs 0,33%, p=0,47).

Necesidad de cirugía o drenaje percutáneo

También existe notable heterogeneidad en este concepto ya que algunos trabajos consideran la necesidad de cirugía global^{48,55,56,57} otros diferencias entre electiva o urgente⁵⁴, en el ingreso o durante el seguimiento⁵⁵ e incluso se consideran de forma conjunta las intervenciones quirúrgicas o radiológicas⁵⁶. Emile et al⁴⁸ consideran las intervenciones realizadas durante el ingreso inicial o durante el seguimiento. Mocanu et al⁵⁴ consideran intervenciones quirúrgicas o urgentes, sin especificar si se refieren solo al episodio inicial o al seguimiento. Tandon et al⁵⁵ consideran sólo las intervenciones realizadas en el seguimiento tras superar el episodio inicial. Au et al⁵⁶ consideran conjuntamente la necesidad de intervención quirúrgica o radiológica sin poder analizar cada uno de estos resultados por separado. Desai et al⁵⁷ analizan la tasa de resección de sigma, sin especificar el momento temporal en que ésta se realiza. Si bien, es difícil la comparación de resultados tan diversos, tampoco en este caso, es posible demostrar diferencias significativas en ninguno de los estudios (Emile 1,6% Vs 2,2%, p=0,28; Mocanu Cirugía electiva OR 0,66, p=0,8; Cirugía urgente OR 1,79, p=0,8); Tandon Cirugía

1,9% Vs 2,1%, p=0,75; Drenaje Percutáneo 1% Vs 0,5%, p=0,75); Au 2,8% Vs 4,7%, p=0,34; Desai 1,5% Vs 4,8%, p=0,15).

Recurrencia

Emile et al⁴⁸ y Mocanu et al⁵⁴ definen la recurrencia como la reaparición de síntomas de diverticulitis después del primer mes tras el episodio inicial. Los otros estudios, no definen el periodo temporal de la recurrencia si bien Au et al afirman que aunque no existe una definición universal para recurrencia entre los estudios incluidos, la mayoría definen recurrencia como el reingreso con diverticulitis aguda después de un mes. Puesto que todos estos metaanálisis incluyen prácticamente los mismos estudios, podemos afirmar que este resultado ofrece mucha más homogeneidad que los resultados anteriores. También aquí fallan todos los trabajos en demostrar diferencias significativas (Emile 9,3% Vs 12,1%, p=0,2; Mocanu 11,5% Vs 13,3%, p=0,54; Tandon 11,8% Vs 13,3%, p=0,2; Au 10,9% Vs 13,1%, p=0,21; Desai 12,6% Vs 11,5%, p=0,18).

Ingreso o reingreso

Cinco metaanálisis^{48,55,56,65} analizan la tasa de reingresos como indicador del fracaso del tratamiento. Emile et al⁴⁸ establece un marco temporal de un año, Jaung et al⁶⁵ establecen el marco temporal de la primera semana mientras que Tandon et al⁵⁵, Au et al⁵⁶ y Desai et al⁵⁷ no especifican el marco temporal de este resultado. Tomando en cuenta la heterogeneidad en las definiciones y la dificultad para la comparación, no se identifican diferencias significativas en ninguno de los estudios (Emile 10,6% Vs 9,3%, p=0,91; Tandon 13,2% Vs 14,9%, p=0,94; Au 11,1% Vs 14,9%, p=0,26; Desai 15,2% Vs 14,5%, p=0,31; Jaung 1% Vs 6%, p=0,1).

Estancia hospitalaria

Cuatro estudios analizan la EH^{54,55,56,65}. Tres^{54,55,56} de ellos detectan diferencias significativas a favor del grupo no antibiótico (Mocanu et al: Diferencia de Medias (DM) -1,13, p=0,0006; Tandon et al: DM -1,18, p=0,04; Au et al: DM -0,68, p=0,04). Por el contrario, Jaung et al⁶⁵ no demuestra diferencias significativas (DM +5,8, p=0,2). Hay que destacar que este último meta-análisis sólo incluye los dos ECAs^{38,39}.

LIMITACIONES

A pesar de la aparente contundencia de los resultados de seis metaanálisis en no encontrar diferencias significativas con el uso de antibióticos en cualesquiera variables analizadas, salvo la estancia hospitalaria, estos estudios no están libre de limitaciones.

En primer lugar hay que destacar que aunque disponemos de seis metaanálisis, sólo disponemos de nueve estudios, dos de ellos aleatorizados y siete no aleatorizados. Teniendo en cuenta que el número de estudios incluidos oscila entre 2 (Jaung et al⁶⁵), 7 (Desai et al⁵⁷), 8 (Mocanu et al⁵⁴ y Tandon et al⁵⁵) y 9 (Emile et al⁴⁸ y Au et al⁵⁶) y que el número de pacientes, exceptuando Jaung et al⁶⁵, oscila entre 2249 y 2565, es evidente que los resultados no pueden ser muy diferentes de un metaanálisis a otro. Además, el pequeño número de estudios disponibles en cada uno de ellos limita el número total

de pacientes lo cual puede haber afectado el poder del análisis de los resultados secundarios, donde la frecuencia de aparición fue baja, y requeriría un tamaño muestral mucho más grande para ver diferencias significativas.

En segundo lugar hay que destacar un riesgo significativo de sesgos de selección en los estudios no aleatorizados debido a la naturaleza retrospectiva y diseño de cohortes de la mayoría de los estudios. Esto es de especial importancia en el análisis de la EH, ya que en estudios no controlados, puede existir un sesgo de selección al asignar al grupo antibióticos los pacientes más graves, con fiebre, mayor dolor o alteraciones analíticas (recuento leucocitario y niveles de PCR). En este sentido, Jaung et al⁶⁵ y Emile et al⁴⁸ realizan un metaanálisis exclusivo de los dos ensayos clínicos aleatorizados^{38,49} por lo que estos análisis conllevan menos sesgos, al eliminar estos sesgos de los estudios no aleatorizados. No es de extrañar por tanto que tres estudios^{54,55,56} demuestren diferencias significativas en la estancia hospitalaria mientras que Jaung et al⁶⁵ no.

Sólo 7 de los 9 estudios no aleatorizados tenían un grupo comparativo. La mayoría de los estudios no aleatorizados no tenían un régimen de antibióticos estandarizado. Tampoco describían comorbilidades significativas de los paciente como la diabetes, hipertensión, obesidad y enfermedad renal en incluso en un estudio⁶⁴ no estaban disponibles los datos sobre demografía y clínica de los pacientes.

En la mayoría de los trabajos, la población de estudio esta compuesta principalmente por personas de una buena salud aparente tras excluir pacientes con sepsis activa, inmunosupresión, gestación y trastornos metabólicos significativos. Esto puede limitar la generabilidad del análisis a la población estándar. No obstante, los dos ensayos clínicos aleatorizados^{38,49}, en los cuales la probabilidad de sesgos de selección ha sido eliminada, llegan a las mismas conclusiones que el resto de los trabajos. Por otro lado, los ensayos clínicos, debido a la naturaleza de su diseño, pueden ser restrictivos en sus criterios de selección por lo que, incluso con estos inconvenientes, los estudios no aleatorizados tienden a ser más representativos de la población de pacientes habitualmente atendida en la práctica clínica⁶⁵. No existe enmascaramiento en los dos ECAs y al tratarse de estudios multicéntricos en los que participan muchos centros y cirujanos están expuestos a sesgos de evaluación, a causa de la falta de cegamiento y sesgos de selección a causa de la variabilidad en las tasas de reclutamiento en cada centro. Otra limitación se relaciona con la calidad de los estudios, ya que ninguno de los ensayos clínicos cumple la puntuación mínima de 16 en los criterios MINORS⁶⁶ y ninguno de los estudios no aleatorizados alcanzó una puntuación de Jadad mayor de 3.

Existe una importante heterogeneidad en distintas variables. En primer lugar, la EH tiene una alta variabilidad a causa de que en los estudios no aleatorizados, el criterio de ingreso queda sujeto a la preferencia de cada cirujano. En relación al grupo de TA, los pacientes incluidos en estos estudios recibieron diferentes tipos y vías de administración de antibióticos (oral Vs intravenosa), lo que podría afectar al análisis de los resultados en este grupo. Esta heterogeneidad alta influye también en la EH mayor de los pacientes tratados con antibióticos ya que éstos fueron tratados inicialmente con antibióticos intravenosos con posterior conversión a la vía oral, necesitando así una estancia hospitalaria más larga. En todos

los estudios, todos los pacientes en el grupo Antibiótico fueron ingresados mientras que los pacientes tratados sin antibióticos, en algunos estudios se ingresaban todos mientras que otros estudios tenían una mezcla de pacientes ingresados y pacientes ambulatorios mientras que sólo un estudio manejó a todos los pacientes sin antibióticos de una forma ambulatoria.

La heterogeneidad es también significativamente alta para el análisis de necesidad de intervención quirúrgica o radiológica lo cual puede deberse a que los datos incluyen pacientes que requieren intervención radiológica, cirugía de urgencia o cirugía electiva durante el seguimiento en cada uno de los estudios. En particular, podría haber una gran variabilidad sobre si realizar cirugía electiva en pacientes con diverticulitis en diferentes instituciones ya que la decisión sobre operar se basa frecuentemente sobre casos individuales teniendo en cuenta factores de riesgo, complicaciones, severidad del episodio, número de episodios, circunstancias personales del paciente y comorbilidades⁶⁸.

Es importante destacar que aunque no se observaron diferencias significativas en la mayoría de los resultados revisados entre ambos grupos, existe un efecto borderline de los antibióticos en el FT como se pone de manifiesto por el subgrupo de análisis aislado de los ECAs. Basándonos en estas observaciones, no puede excluirse un modesto riesgo o beneficio de los antibióticos sobre los datos disponibles.

A pesar de definir como objeto de estudio la diverticulitis aguda no complicada, dos estudios pacientes con formas de diverticulitis más graves que los otros. Daniels et al incluyeron pacientes con diverticulitis grado Ib de Hinchey³⁸ y Mali et al incluyeron casos con aire pericólico presente⁶², lo que podría sesgar los resultados de estos estudios hacia un peor resultado en pacientes tratados sin antibióticos.

El corto seguimiento, que no excedió de 12 meses excepto en dos estudios, es también una limitación importante ya que las tasas de recurrencia representan sólo el resultado a corto plazo mientras que el resultado a largo plazo no ha sido investigado. Por la misma razón, tampoco se ha podido valorar los síntomas mantenidos en el tiempo como variables de análisis. Sólo Daniels et al³⁸ incluyeron la diverticulitis en curso como uno de sus resultados secundarios (7,3% en el grupo TNA Vs 4,1% en el grupo TA; p=0,183). Por lo tanto es imposible saber si existen diferencias a medio o largo plazo.

RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

A la luz de esta nueva evidencia, diversas asociaciones científicas han modificado sus recomendaciones, sin atreverse de forma tajante a recomendar el abandono de los antibióticos en el tratamiento de la DANC. Como puede verse a continuación, existen sociedades que siguen recomendando el uso rutinario de antibióticos, otras que sugieren la posibilidad de evitar su uso en pacientes seleccionados a otras más tajantes que establecen que no deben usarse en pacientes seleccionados.

En el primer caso tenemos a la World Gastroenterological Organisation (WGO) que en las recomendaciones disponibles en su página web⁶⁹ mantiene el tratamiento antibiótico como rutinario estableciendo que en los pacientes con dolor/ hipersensibilidad

abdominal leve, sin síntomas sistémicos, el tratamiento consiste en dieta baja en residuos, antibióticos (Amoxicilina/Acido clavulánico, Trimetoprim-sulfametoxazol, o Quinolona+Metronidazol) durante 7–10 días esperándose mejoría en la primeras 48-72.

En el grupo intermedio tenemos a la American Gastroenterological Association (AGA), que en sus recomendaciones de 2015⁷⁰ establece que los antibióticos deberían utilizarse de forma selectiva en lugar de rutinaria en pacientes con DANC enfatizando que los datos disponibles son de baja calidad y que los resultados no son generalizables a pacientes complicados, con abscesos o fístulas, con signos de infección severa o sepsis, pacientes inmunodeprimidos o pacientes con otras comorbilidades significativas.

En esta misma línea, la American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) en sus recomendaciones de 2020⁷¹, establece que en pacientes seleccionados, es posible el tratamiento sin antibióticos. Estos pacientes seleccionados corresponderían a pacientes sanos, sin comorbilidades, con un buen estado funcional que tengan una diverticulitis en estadio precoz.

También la European Society of Coloproctology (ESCP) en sus recomendaciones del año 2020, establece que los pacientes con DANC no requieren antibióticos de forma rutinaria sino que éstos deben reservarse para pacientes inmunocomprometidos y pacientes con sepsis así como pacientes con signos radiológicos de complicación.

Patients with radiological signs of complicated

Finalmente, más tajante resulta la World Society of Emergency Surgery (WSES) que en sus recomendaciones de 2020⁷², establece que en los pacientes inmunocompetentes con DANC sin signos de inflamación sistémica, se recomienda no prescribir tratamiento antibiótico. No obstante, se tiene en cuenta que la severidad de la enfermedad es variable entre los diferentes pacientes y que la alta mortalidad asociada con la sepsis requiere que los clínicos mantengan un alto índice de sospecha clínica. En las situaciones que predisponen a sepsis en pacientes de alto riesgo, se recomienda tratamiento antibiótico con cobertura de bacilos Gram negativos y anaerobios en pacientes con DANC radiológicamente, asociada con manifestaciones sistémicas de infección o en pacientes de alto riesgo como pacientes inmunodeprimidos, ancianos o pacientes con comorbilidades.

De todas estas recomendaciones podemos concluir que en pacientes sanos, jóvenes, inmunocompetentes, sin comorbilidades, con DANC documentada radiológicamente sin manifestaciones sistémicas de infección, es decir sin fiebre, leucocitosis y niveles de PCR dentro de la normalidad, puede optarse por no incluir antibióticos en el tratamiento prescrito.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la diverticulitis aguda no complicada sin antibióticos puede ser factible, seguro y efectivo con resultados que son comparables a los obtenidos con el tratamiento con antibióticos y con beneficios potenciales para los pacientes, la población y los sistemas de salud.

Los distintos estudios y metaanálisis realizados concluyen que la adición de antibióticos de amplio espectro a los regímenes de tratamiento no sirve para reducir el fracaso del tratamiento, las recurrencias, complicaciones o reingresos hospitalarios. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que requieren tratamiento adicional o intervención, quirúrgica o radiológica, durante el episodio inicial de DANC.

En presencia de evidencia contra el uso rutinario de antibióticos y a la luz de los costes sanitarios elevados y el aumento de las resistencias antimicrobianas, el tratamiento conservador de la DANC sin antibióticos debería ser el estándar de tratamiento en pacientes sanos, jóvenes, inmunocompetentes, sin comorbilidades ni manifestaciones sistémicas de sepsis.

Dado el riesgo de sesgos de selección en los estudios incluidos, se necesitan estudios aleatorizados adicionales en forma de ensayos multicéntricos, de gran tamaño bien diseñados antes de adoptar este enfoque de forma rutinaria. En la actualidad hay en marcha tres ensayos clínicos aleatorizados desde Corea del Sur⁷³, Canadá⁷⁴ y España⁷⁵ que pueden aportar en el futuro más luz en este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Can J Gastroenterol*. 2011;25:385–389.
2. Elisei W, Brandimarte G, Tursi A (2017 Oct) Management of diverticulosis: what's new? *Minerva Med* 108(5):448–463
3. Shahedi K. Diverticulitis. Medscape [database on the internet]. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/173388-overview#1>. Accessed online on 5 Sep 2017
4. Jaung R, Robertson J, Vather R, Rowbotham D, Bissett IP. Changes in the approach to acute diverticulitis. *ANZ J Surg* 2015; 85: 715–9.
5. Brochmann ND, Schultz JK, Jakobsen GS, Øresland T. Management of Acute Uncomplicated Diverticulitis without Antibiotics: A Single-centre Cohort Study. 2016:1101e1107. <https://doi.org/10.1111/codi.13355>.
6. Schoetz DJ. Diverticular disease of the colon: a century-old problem. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:703–9.
7. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol*. 1975;4:53–69.
8. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1609–1613.
9. Peery AF, Sandler RS. Diverticular disease: reconsidering conventional wisdom. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1532–1537.
10. Collins D, Winter DC. Modern concepts in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49:358–69.
11. Jamal Talabani A, Lydersen S, Endreseth BH, Edna TH. Major increase in admission- and incidence rates of acute colonic diverticulitis. *Int J Color Dis*. 2014;29:937–45.

12. Wheat CL, Strate LL. Trends in hospitalization for diverticulitis and diverticular bleeding in the United States from 2000 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:96–103 e1.
13. Warner E, Crighton EJ, Moineddin R, Mamdani M, Upshur R. Fourteen-year study of hospital admissions for diverticular disease in Ontario. *Can J Gastroenterol*. 2007;21:97–9.
14. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3110–3121.
15. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179–1187.e3.
16. Buchs NC, Konrad-Mugnier B, Jannot AS, Poletti PA, Ambrosetti P, Gervaz P. Assessment of recurrence and complications following uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2013;100:976–979.
17. Beckham H, Whitlow CB. The medical and nonoperative treatment of diverticulitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2009;22:156–160.
18. Ribas Y, Aguilar F, Bargallo J. Medical Treatment for Uncomplicated Acute Diverticulitis: Are We Being Efficient and Effective Enough?. 2013:729e730. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1523-6>.
19. Horesh N, Wasserberg N, Zbar AP et al. Changing paradigms in the management of diverticulitis. *Int J Surg* 2016; 33 (Pt A): 146–50.
20. Sirany AE, Gaertner WB, Madoff RD, Kwaan MR (2017 Jul) Diverticulitis diagnosed in the emergency room: is it safe to discharge home? *J Am Coll Surg* 225(1):21–25
21. Jackson JD, Hammond T (2014 Jul) Systematic review: outpatient management of acute uncomplicated diverticulitis. *Int J Colorectal Dis* 29(7):775–781. <https://doi.org/10.1007/s00384-014-1900-4>
22. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Elisei W, Maiorano M, Aiello F (2008) The clinical picture of uncomplicated versus complicated diverticulitis of the colon. *Dig Dis Sci* 53:2474–2479
23. Mora Lopez L, Ruiz-Edo N, Serra Pla S, Pallisera Llovera A, Navarro Soto S, Serra-Aracil X; Diverticulitis Study Group. 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;32:1509–1516.
24. Peery AF. Recent advances in diverticular disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 37.
25. Ambrosetti P, Grossholz M, Becker C, FT, PM. Computed tomography in acute left colonic diverticulitis. *Br J Surg*. 1997:532e534.
26. Hinchey EJ, Schaal PH, Richards MB. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*. 1978;12:85–109.
27. Neff CC, van Sonnenberg E. CT of diverticulitis. Diagnosis and treatment. *Radiol Clin N Am*. 1989;27:743–52.
28. Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management—a prospective study of 542 patients. *Eur Radiol*. 2002;12:1145–9.
29. Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, Ault G, Artinyan A, Gonzalez-Ruiz C, et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:910–7.
30. Mora Lopez L, Serra Pla S, Serra-Aracil X, Ballesteros E, Navarro S. Application of a modified Neff classification to patients with uncomplicated diverticulitis. *Color Dis*. 2013;15:1442–7.
31. Sallinen VJ, Leppäniemi AK, Mentula PJ. Staging of acute diverticulitis based on clinical, radiologic, and physiologic parameters. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78:543–51.
32. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Griffiths EA, Abu-Zidan FM, et al. WSES guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg*. 2016;11:37.
33. Feingold D, Steele SR, Lee S, Kaiser A, Boushey R, Buie WD et al (2014) Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 57:284–294. 9
34. Vennix S, Morton DG, Hahnloser D, Lange JF, Bemelman WA (2014) Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: an analysis of national and international guidelines. *Colorectal Dis* 16:866
35. Boynton W, Floch M. New strategies for the management of diverticular disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6:205–213.
36. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1486–1493.
37. Horgan AF, McConnell EJ, Wolff BG, The S, Paterson C. A-typical diverticular disease: surgical results. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1315–1318.
38. Daniels L, Budding AE, de Korte N, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1927–1936.
39. Espín F, Rofes L, Ortega O, Clavé P, Gallego D. Nitroergic neuromuscular transmission is up-regulated in patients with diverticulosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:1458–1468.
40. Simpson J, Scholefield JH, Spiller RC. Origin of Symptoms in Diverticular Disease. 2003:899e908. <https://doi.org/10.1002/bjs.4277>.
41. Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD009092.
42. Almy TP, Howell DA (1980) Medical progress. Diverticular disease of the colon. *N Engl J Med* 302:324–331
43. Reddy VB, Longo WE. The burden of diverticular disease on patients and healthcare systems. 2013;9:21e27.
44. Wilkins T, Embry K, George R. Diagnosis and Management of Acute Diverticulitis. 2013.
45. Kaiser AM. Changing patterns of disease and treatment. 2009;249:1998e2005. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181952888>.

46. O'Leary DP, Lynch N, Clancy C, Winter DC, Myers E. International, expert-based, consensus statement regarding the management of acute diverticulitis. *JAMA Surg* 2015; 150: 899–904.
47. Biondo S, Golda T, Kreisler E et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: a prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg* 2014; 259: 38–44.
48. Emile SH, Elfeki H, Sakr A, et al. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of predictors of treatment failure. *Tech Coloproctol*. 2018;22(7): 499-509.
49. Chabok A, Pålman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *British Journal of Surgery* 2012; Vol. [Epub ahead of print]
50. Kellum JM, Sugerman HJ, Coppa GF, Way LR, Fine R, Herz B, et al. Randomized, prospective comparison of cefoxitin and gentamicin-clindamycin in the treatment of acute colonic diverticulitis. *Clinical Therapeutics* 1992;14:376-84
51. Ribas Y, Bombardó J, Aguilar F, Jovell E, Alcántara-Moral M, Campillo F, et al. Prospective randomized clinical trial assessing the efficacy of a short course of intravenously administered amoxicillin plus clavulanic acid followed by oral antibiotic in patients with uncomplicated acute diverticulitis. *International Journal Of Colorectal Disease* 2010;25:1363-70.
52. Mora Lopez L, Ruiz-Edo N, Serra Pla S, Palliserà Llovera A, Navarro Soto S, Serra-Aracil X, et al. 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*. Springer Berlin Heidelberg; 2017 Oct;32(10):1509–16.
53. van Dijk ST, Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, van Dieren S, Stockmann HB, et al. Long-term effects of omitting antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1045–52.
54. Mocanu V, Dang JT, Switzer N, Tavakoli I, Tian C, de Gara C, et al. The role of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2018 Sep;216(3):604–9.
55. Tandon A, Fretwell VL, Nunes QM, et al. Antibiotics versus no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated diverticulitis—a systematic review and meta-analysis [published online January 11, 2018]. *Colorectal Dis*. Accessed September 10, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/codi.14013>
56. Au S, Aly EH. Treatment of uncomplicated acute diverticulitis without antibiotics: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(12):1533-1547.
57. Desai M, Fathallah J, Nutalapati V, et al. Antibiotics versus no antibiotics for acute uncomplicated diverticulitis: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2019; 62(8):1005-1012.
58. Korte N De, Kuyvenhoven JP, Peet DL Van Der, Cuesta MA. Mild colonic diverticulitis can be treated without antibiotics. a case control study. *Colorectal Dis*. 2011;325e330. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02609.x>.
59. Hjern F, Josephson T, Altman D, et al. Conservative Treatment of Acute Colonic Diverticulitis: Are Antibiotics Always Mandatory?. 2017:5521. <https://doi.org/10.1080/00365520600780650>.
60. Brochmann ND, Schultz JK, Jakobsen GS, Øresland T. Management of Acute Uncomplicated Diverticulitis without Antibiotics: A Single-centre Cohort Study. 2016:1101e1107. <https://doi.org/10.1111/codi.13355>.
61. Isacson D, Thorisson A, Andreasson K, et al. Outpatient, non-antibiotic management in acute uncomplicated diverticulitis: a prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:1229e1234. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2258->
62. Mali J, Mentula P, LAs V. Symptomatic treatment for uncomplicated acute. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:529e534. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000579>.
63. Isacson D, Andreasson K, Nikberg M, Smedh K, Chabok A. No antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis: does it work? *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 1441–6.
64. Estrada Ferrer O, Ruiz Edo N, Hidalgo Grau LA, Abadal Prades M, Del Bas Rubia M, Garcia Torralbo EM et al. Selective non-antibiotic treatment in sigmoid diverticulitis: is it time to change the traditional approach? *Tech Coloproctol* 2016 20(5):309–315. <https://doi.org/10.1007/s10151-016-1464-0>
65. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342: 1878–86.
66. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chip-poni J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003; 73: 712–6.
67. Jadad AR, Moore RA, Carroll D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
68. Jurowich CF, Germer CT. Elective surgery for sigmoid diverticulitis: indications, techniques, and results. *Vízszeralmedizin*. 2015;31:112–116.A
69. Disponible en <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/diverticular-disease/diverticular-disease-english>
70. Stollman N, Smalley W, Hirano I, AGA Institute Clinical Guidelines Committee (2015 Dec) American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of acute diverticulitis. *Gastroenterology* 149(7):1944–1949
71. Hall J, Hardiman K, Lee S, Lightner A, Stocchi L, Paquette IM, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Left-Sided Colonic Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2020 Jun;63(6):728–47.
72. Sartelli M, Weber DG, Kluger Y, Ansaloni L, Coccolini F, Abu-Zidan F, et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. Vol. 15, *World journal of emergency surgery : WJES*. BioMed Central; 2020. pp. 32–18.
73. Kim J. Randomized clinical trial for the uncomplicated diverticulitis in right colon. Identifier: NCT02314013. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314013>. Accessed January 4, 2018.

74. Boutros M. Outpatient treatment of uncomplicated diverticulitis with either antibiotic or nonantibiotic treatment (MUD). Identifier: NCT03146091. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03146091>. Accessed January 4, 2018.
75. Ruiz-Edo N. Randomized clinical trial to compare the treatment of mild acute diverticulitis with or without antibiotics. Identifier: NCT02785549. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02785549>. Accessed January 4, 2018.