

Enfermedad diverticular del colon no complicada sintomática (EDCNCS): indicaciones para cirugía programada.

Symptomatic uncomplicated diverticular colon disease(EDCNCS): indications for elective surgery.

Escalera Pérez R, Gutiérrez Cafranga E, Muñoz Caracuel E, Mac Mathuna S, Gavilán Parras J, García Molina, FJ

Hospital Universitario Jerez. Cádiz.

RESUMEN

La Enfermedad diverticular del colon no complicada sintomática (EDCNCS) es una entidad clínica caracterizada por síntomas abdominales recurrentes con un considerable impacto psicosocial en algunos pacientes. Se ha considerado la principal forma de enfermedad diverticular, con una prevalencia estimada del 80%, aunque podría ser mucho más baja.

La fisiopatología no se conoce en su totalidad pero la evidencia sugiere varios mecanismos.

Los síntomas son poco específicos, lo que dificulta su diagnóstico y la exclusión de otros cuadros como el Síndrome de Intestino Irritable (SII). En líneas generales, se define como un cuadro de dolor abdominal recurrente en fosa iliaca izquierda ocasionado por la presencia de divertículos en el colon sin datos clínicos, de laboratorio o radiológicos de inflamación.

El objetivo del presente trabajo es revisar la EDCNCS, su realidad clínica, fisiopatológica, diagnóstica y, sobre todo, sus indicaciones quirúrgicas.

Los pilares fundamentales de su tratamiento serán el alivio de los síntomas y mejora de la calidad de vida; prevención de la progresión o aparición de diverticulitis aguda y la prevención de la recurrencia. Para ello se establecen tres escalones terapéuticos: medidas higiénico-dietéticas, farmacológico y quirúrgico, siendo este último difícil de establecer como lo demuestra el escaso número de publicaciones y pacientes intervenidos por dicha enfermedad en la bibliografía existente.

Palabras clave: enfermedad diverticular del colon no complicada sintomática, EDCNCS, tratamiento quirúrgico.

CORRESPONDENCIA

Raquel Escalera Pérez
Hospital Universitario Jerez
11407 Jerez de la Frontera, Cádiz
rakelescalera@hotmail.com

XREF

Fecha de recepción: 22-09-21

Fecha de aceptación: 23-09-21

ABSTRACT

Symptomatic uncomplicated diverticular colon disease (SUDD) is a clinical entity characterized by recurrent abdominal symptoms with considerable psychosocial impact in some patients. It has been considered the main form of diverticular disease, with an estimated prevalence of 80%, although it could be much lower.

CITA ESTE TRABAJO

Escalera Pérez R, Gutierrez Cafranga E, Muñoz Caracuel E, Mac Mathuna S, Gavilán Parras J, García Molina, FJ. Enfermedad diverticular del colon no complicada sintomática (EDCNCS): indicaciones para cirugía programada. Cir Andal. 2021;32(4):447-59. DOI: 10.37351/2021324.4.

The pathophysiology is not fully understood, but the evidence suggests several mechanisms.

The symptoms are not very specific, which makes it difficult to diagnose and exclude other conditions such as Irritable Bowel Syndrome (IBS). In general terms, it is defined as a clinical profile of recurrent abdominal pain in the left iliac fossa caused by the presence of diverticula in the colon without clinical, laboratory or radiological evidence of inflammation.

The objective of this work is to review the EDCNCS, its clinical, pathophysiological, and diagnostic reality and, above all, its surgical indications.

The fundamental pillars of its treatment will be the relief of symptoms and improvement of the quality of life; prevention of the progression or appearance of acute diverticulitis and the prevention of recurrence. For this, three therapeutic steps are established: hygienic-dietetic, pharmacological and surgical measures. It is very difficult to establish a surgical indication due to the scarcity of publications and the small number of patients operated for this disease in the existing bibliography.

Keywords: symptomatic uncomplicated diverticular disease, SUDD, smoldering, surgical treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad diverticular del colon representa una carga importante para los sistemas sanitarios de los países desarrollados siendo la quinta causa de enfermedad gastrointestinal por sus costes¹. En EEUU ocasiona unos 2.500 millones de dólares al año^{2,3}.

Su incidencia aumenta con la edad: es muy escasa por debajo de los 40 años y crece drásticamente por encima de los 60 años. En EEUU se observó una prevalencia del 32,6% entre los 50-59 años y del 71,4% entre los mayores de 80%³. En Europa, Italia presenta la prevalencia más alta (51,4%)^{4,5}.

El espectro clínico de esta alteración es amplio y la mayoría de las personas que tienen divertículos en el colon permanecerán asintomáticas. Solo la cuarta o quinta parte desarrollará síntomas y de ellos, el 15% sufrirá complicaciones^{1,5-9}. Aunque la incidencia de complicaciones es baja, su tendencia irá incrementándose en concordancia al envejecimiento de la población^{2,4}.

La bibliografía muestra términos confusos y clasificaciones diversas para describir este espectro clínico^{1,6,8,10-15}. En general, se denomina "enfermedad diverticular" (ED) a la presencia de síntomas originados por los divertículos, y "diverticulosis" cuando no los producen y representan un hallazgo habitualmente incidental^{2,16}.

En el imaginario general de cualquier cirujano la ED suele aparecer como un cuadro abrupto, agudo, más o menos intermitente, que motiva el ingreso hospitalario y en ocasiones requiere una intervención quirúrgica urgente. Sin embargo, esta visión general está cambiando hacia la de una enfermedad crónica caracterizada por síntomas abdominales recurrentes con un considerable impacto psicosocial en algunos pacientes^{2,9}.

Entre los pacientes sintomáticos, destaca el síndrome denominado enfermedad diverticular del colon no complicada sintomática (EDCNCS). Se ha considerado la principal forma de ED¹⁷ y, aun cuando su prevalencia se estima en un 80%, podría ser mucho más baja de lo estimado^{6,18}.

Son múltiples las clasificaciones para categorizar la ED y su tratamiento quirúrgico, pero cuando se trata de la EDCNCS es difícil dar una correcta definición y proporcionar una indicación quirúrgica¹⁷. Su sintomatología es poco específica y su patogenia es discutible. Por todo ello, la EDCNCS está bajo un intenso debate e incluso hay quien cuestiona su legitimidad clínica^{11,19,20}. En líneas generales, se define como un cuadro de dolor abdominal recurrente ocasionado por la presencia de divertículos en el colon sin datos clínicos, de laboratorio o radiológicos de inflamación⁶.

El objetivo del presente trabajo es revisar la EDCNCS, su realidad clínica, fisiopatológica, diagnóstica y, sobre todo, sus indicaciones quirúrgicas. Para ello nos hemos formulado cuatro preguntas:

- 1ª) ¿Es la EDCNCS una entidad clínica bien diferenciada?
- 2ª) ¿Tiene unas bases fisio-patológicas?
- 3ª) ¿Cómo se diagnostica y cuál es su diagnóstico diferencial?
- 4ª) ¿Hay indicación quirúrgica para la EDCNCS?

MATERIAL Y MÉTODO

Se procede a la realización de una revisión cualitativa de la literatura científica referente a la entidad, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento para la enfermedad diverticular del colon no complicada sintomática. Se consultan las bases de datos de Medline, Scopus y The Cochrane Library.

La búsqueda en Pubmed a través de "búsqueda libre" "symptomatic uncomplicated diverticular disease" (enfermedad diverticular del colon no complicada sintomática -EDCNCS-) proporcionó 59 artículos en los últimos 10 años. Mediante el tesoro "Smoldering diverticulitis" se obtuvieron 11 artículos.

En Scopus se utilizó la misma estrategia que en la búsqueda libre en PubMed. Con la distinción de añadir a la estrategia anterior AND NOT index, proporcionó 49 artículos de acceso abierto.

Se procedió a la búsqueda Cochrane Library de revisiones sistemáticas, recogidas por la Cochrane, en base al término "symptomatic uncomplicated diverticular disease" obteniéndose 36 artículos.

Hemos seleccionado la bibliografía más relevante referente al término EDCNCS con especial interés en los que tratan de su indicación quirúrgica para, finalmente, exportarlos a nuestro gestor de referencias bibliográficas, Mendeley.

ABREVIATURAS

D: Diverticulosis

ED: Enfermedad Diverticular

DA: Diverticulitis Aguda

EDCNCS: Enfermedad Diverticular del Colon No Complicada Sintomática

EDCNCS-PD: Enfermedad Diverticular del Colon No Complicada Sintomática Post Diverticulitis

SII: Síndrome de Intestino Irritable

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

FII: Fosa Iliaca Izquierda

TAC: Tomografía Axial Computerizada

GIQLI: Gastrointestinal Quality of Life Index

DICA: Diverticular Inflammation and Complication Assessment

¿ES LA EDCNCS UNA ENTIDAD CLÍNICA BIEN DIFERENCIADA?

El Consenso Internacional sobre Diverticulosis y Enfermedad Diverticular (2019)^{21,22} definió la EDCNCS como un síndrome bien diferenciado caracterizado por episodios de dolor abdominal recurrentes y prolongados en ausencia de alteraciones macroscópicas mucosas [Nivel evidencia: 1C; Grado recomendación: B]²³.

El dolor es típicamente cólico, localizado en cuadrante inferior izquierdo²⁴ y a menudo se alivia al expulsar gases o al defecar. El estreñimiento se presenta de forma similar o en mayor medida que la diarrea^{8,11,22,25-31} y ocasionalmente se objetiva un asa palpable dolorosa en fosa iliaca izquierda (colon sigmoideas). La enfermedad sintomática recurrente puede aparecer varias veces al año³²⁻³⁴.

El primer autor que define el término EDCNCS y realiza un estudio prospectivo a largo plazo sobre la aparición de potenciales complicaciones fue Salem et al en 2007³⁵. Horgan et al en 2001³⁶ utiliza el término *Smoldering* (enfermedad diverticular latente) para caracterizar a pacientes con dolor crónico en el cuadrante inferior izquierdo, pero sin antecedentes documentados de fiebre o recuento elevado de glóbulos blancos, con hallazgos radiológicos o endoscópicos de divertículos, pero sin evidencia preoperatoria de estenosis, absceso, perforación u obstrucción.

Tursi⁷ la define como: "La presencia de síntomas abdominales recurrentes, en particular dolor moderado a severo en el cuadrante inferior izquierdo que dura más de 24 h, en pacientes con diverticulosis y sin signos, síntomas o alteraciones analíticas de diverticulitis aguda, en ausencia de cualquier otra complicación (estenosis, abscesos, fístulas) y sin cumplir los criterios del SII asociado a niveles elevados de calprotectina fecal y desequilibrio de la microflora intestinal".

Thorson, Cuomo, Lock y otros autores^{15,23,37-39} consideran la EDCNCS como reagudizaciones de la enfermedad diverticular sintomática persistente, con síntomas de diverticulitis sin inflamación asociada, similares a SII atribuidos a divertículos en ausencia de alteraciones macroscópicas^{12,40} sin poder ser identificadas con pruebas de laboratorio, radiológicas ni endoscópicas.

EDCNCS vs síndrome de intestino irritable (SII)

El estudio multicéntrico de Annibale et al estimó que el 59% de los pacientes diagnosticados de EDCNCS reúne los criterios de Roma III para el SII⁸.

La EDCNCS comparte similitudes clínicas con el síndrome del intestino irritable, por lo que a veces es difícil distinguirlos o atribuir los síntomas a la presencia de divertículos. Algunos autores prefieren definir estos síntomas como "similares al SII" en lugar de "EDCNCS"^{10,24,41,42}. Además, el síndrome del intestino irritable es 4,7 veces más probable en pacientes después de un episodio de diverticulitis aguda que en los controles, lo que complica aún más el diagnóstico^{11,19,26,32,43}.

Historia natural

Aunque sabemos lo suficiente sobre la historia natural de la diverticulosis en términos del riesgo de sufrir un episodio de diverticulitis aguda^{7,44}, nuestro conocimiento de la historia natural de la EDCNCS es limitado. Existen tres estudios sobre la evolución de la EDCNCS y la posibilidad de desarrollar diverticulitis aguda^{35,45,46}. Tomando todos los datos en conjunto, el riesgo de aparición de diverticulitis aguda en la EDCNCS (9%) parece ser significativamente mayor que el riesgo en personas que tienen diverticulosis asintomática, en quienes la diverticulitis aguda ocurre en el 4,3%.

Aunque no hay características clínicas claras que predigan la progresión, los pacientes con EDCNCS que tienen diverticulosis extensa (tanto en términos del número de divertículos por segmento como del número de segmentos colónicos que contienen divertículos) tienen un mayor riesgo de desarrollar diverticulitis aguda^{24,47,48}.

EDCNCS postdiverticulitis (EDCNCS-PD)

La persistencia de síntomas después de un episodio de diverticulitis aguda es frecuente. Hasta el 38% de los pacientes lo tienen después de 2 años^{6,22,31,49,50}.

Esta entidad ha sido definida como una enfermedad inflamatoria crónica con síntomas prolongados, niveles elevados de marcadores inflamatorios séricos sistémicos, niveles elevados de citoquinas inflamatorias tisulares e infiltrados inflamatorios crónicos en el tejido colónico afectado^{18,51,52}.

Tursi et al²¹ observaron en su estudio que un porcentaje pequeño, pero no irrelevante, de pacientes presentó EDCNCS después de un episodio de diverticulitis aguda (2% aproximadamente de los pacientes con diverticulosis y 9% de los pacientes con dolor abdominal). En general, considerando la prevalencia de la EDCNCS "primaria" y la EDCNCS-PD, la EDCNCS afectaba aproximadamente al 10% de las personas que tenían diverticulosis.

Calidad de vida

La gravedad y frecuencia de los síntomas relacionados con la EDCNCS pueden afectar gravemente la calidad de vida^{7,12,21,24,29,30,53,54}.

Por definición, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere a los efectos crónicos de una enfermedad más que a los efectos durante una fase aguda. A pesar de la prevalencia de la EDCNCS y su curso prolongado, los estudios que evalúan el efecto sobre la calidad de vida son sorprendentemente escasos.

Los pacientes con EDCNCS atribuyen a una amplia gama de síntomas negativos (psicológicos, sociales y físicos) el empeoramiento de su calidad de vida⁵⁵. Un estudio²⁸ con 50 pacientes diagnosticados de EDCNCS y 50 individuos sanos reflejó una prevalencia significativamente mayor de síntomas sistémicos y gastrointestinales y una peor calidad de vida en los pacientes con EDCNCS.

¿TIENE LA EDCNCS UNAS BASES FISIOPATOLÓGICAS?

La patogenia de la diverticulosis no se comprende completamente, pero son conocidos los cambios en la arquitectura de la pared del colon, incluida la pérdida de la función de elasticidad y el depósito de fibras de colágeno inmaduras en la matriz extracelular implicadas en la formación de divertículos^{46,56,57}.

La enfermedad diverticular no complicada sintomática (EDCNCS) es una entidad en la que los síntomas, en particular el dolor abdominal, pueden ser atribuidos a divertículos sin hallazgos macroscópicos de inflamación, pero cuyo estudio anatómico patológico (AP) muestra inflamación de bajo grado²⁴.

La fisiopatología de la EDCNCS no se comprende en su totalidad, pero la evidencia sugiere que la motilidad colónica alterada, la hipersensibilidad visceral, las alteraciones en la microflora colónica y/o la inflamación de bajo grado juegan un papel etiológico. [Nivel evidencia: 4; Grado recomendación: D]¹⁸.

Motilidad colónica alterada

La motilidad colónica alterada está asociada con la EDCNCS. Diversos estudios han mostrado una mayor duración de la actividad contráctil rítmica y de baja frecuencia del colon, particularmente en los segmentos que poseen divertículos. Los autores concluyeron que los pacientes con EDCNCS tienen actividades motrices y propulsoras anormales en el segmento colónico afecto por diverticulosis, presentando una densidad significativamente reducida de las células gliales mientéricas y de células intersticiales de Cajal ("células marcapasos" intestinales) en comparación con los controles sanos^{25,58,59}.

Las muestras de colon sigmoideas en pacientes con EDCNCS tienen una mayor sensibilidad *in vitro* a la acetilcolina, una menor actividad de la colina acetiltransferasa del músculo liso y una regulación ascendente de sus receptores muscarínicos M3, lo que sugiere alteraciones en los sistemas nervioso y muscular entérico⁶⁰.

Inflamación crónica de bajo grado- hipersensibilidad visceral

En la EDCNCS se favorece la liberación de mediadores proinflamatorios que pueden sensibilizar las terminaciones nerviosas aferentes entéricas generando una mayor respuesta a los estímulos nocivos y desarrollando los síntomas abdominales, tales como dolor, distensión abdominal, tenesmo y diarrea. Estos cambios pueden afectar a las capas musculares del colon, así como a la mucosa y a tejidos no inflamados.^{24,25,46}

La disfunción del músculo intestinal y el aumento de la actividad de las neuronas entéricas aferentes primarias pueden persistir después de la resolución de la inflamación aguda de la mucosa. Por lo tanto, la inflamación de bajo grado observada en la EDCNCS puede explicar en parte el aumento de la sensibilidad visceral.

En estudios sobre percepción del dolor visceral en respuesta a la distensión luminal en pacientes con EDCNCS estos tuvieron un nivel más alto de percepción cuando se comparó con pacientes con diverticulosis asintomática y con sujetos sanos^{25,56,61}, no sólo en el colon sigmoideas con divertículos sino también en el recto no afecto²⁴, lo que sugiere que la hiperalgesia visceral podría estar implicada en la generación de síntomas en la EDCNCS.

En el estudio de Wess *et al*⁶² los pacientes con EDCNCS presentaron una mayor expresión del receptor del neuropéptido NK1 (taquinina 1, factor involucrado en la contracción e inflamación del músculo liso) y de la citoquina proinflamatoria TNF- α cuando se comparó con pacientes con diverticulosis asintomática.

Tursi *et al*⁵² en un estudio prospectivo de 619 pacientes sometidos a una colonoscopia de cribado, 255 de los cuales (41%) tenían divertículos colónicos, no encontraron asociación entre diverticulosis asintomática/sintomática y TNF- α (OR 0,85; IC 95% 0,63-1,16), ni con células CD4 +, CD8 + o CD57 +. Järbrink-Sehgal *et al* (2019) (PopCol study)⁴⁶ corroboraron dichos hallazgos demostrando la ausencia de inflamación de la mucosa colónica en la diverticulosis asintomática; mientras que en el subanálisis realizado sobre diverticulosis sintomática no encontraron asociación entre síntomas y datos inflamatorios serológicos o en mucosa colónica.

En los estudios sobre (SII), entidad con similitudes clínicas a la EDCNCS, sí se encontraron evidencias de sobreexpresión de TNF- α e incremento en la infiltración de mastocitos en la mucosa^{19,63}.

El ratio colágeno Tipo I/Tipo III, la densidad fibrilar y los niveles de proteína degradadora de tejidos son mayores en los pacientes con enfermedad diverticular. Sin embargo, no está claro que estos cambios estén relacionados con el desarrollo de síntomas, incluida la EDCNCS^{7,64}.

Todo esto indica que los síntomas de la EDCNCS podrían estar mediados por⁶⁵⁻⁶⁷

- Inflamación crónica leve, o de bajo grado.
- Sobreexpresión de las taquininas.
- Aumento del número de mastocitos de todas las capas de

la pared colónica^{25,56} y de fibras nerviosas en la región de la diverticulosis.

- Aumento del infiltrado linfocítico/macrofágico en el colon¹⁸, tanto en los divertículos como en zonas distantes⁶⁸.

La calprotectina fecal, proteína producida por los neutrófilos¹² es un compuesto antimicrobiano citoplasmático prominente en granulocitos, monocitos y macrófagos. Representa aproximadamente el 60% de las proteínas citosólicas totales. Se libera de las células durante la activación o muerte celular y es estable en las heces durante varios días después de la excreción⁶⁹. Los niveles elevados en las heces son indicativos de inflamación de la mucosa intestinal. Es una prueba relativamente inespecífica que puede ser positiva no solo para enfermedades inflamatorias del intestino, sino también para enfermedad celíaca, colitis infecciosa, enterocolitis necrotizante, fibrosis quística intestinal y cáncer colorrectal.

Los niveles de calprotectina fecal, aún sin definir valores absolutos⁵⁶, son significativamente más altos en la EDCNCS que en el SII, pero menores que en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹² y disminuyen después de un tratamiento exitoso^{41,70-72}, mientras que los niveles altos persistentes indican su fracaso.

Esta prueba parece ser la más sensible para discriminar la EII del SII y es superior a la PCR sérica en su precisión diagnóstica, lo que sugiere que también puede ser una herramienta valiosa para discriminar SII y EDCNCS^{13,18,21,24,41,70,73}.

Alteraciones en la microbiota intestinal

Cada vez hay más evidencias que apoyan la hipótesis de que los cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la EDCNCS debido a la activación de las respuestas inmunitarias intestinales^{25,74}.

En condiciones normales las bacterias de la microbiota activan el sistema inmune a través de receptores específicos (tipo Toll) cuyos lipopéptidos y lipopolisacáridos (TLR2 y TLR4) generan la inmunidad innata y adaptativa. En pacientes con EDCNCS la expresión de TLR2 y TLR4 en subpoblaciones de células inmunitarias está alterada²⁵.

Estudios realizados sobre la microbiota intestinal de pacientes con EDCNCS^{75,76} han mostrado niveles más bajos de las especies bacterianas *Akkremansia muciniphila* spp (proporcional a la distancia diverticular), *Clostridium* cluster IX, *Fusobacterium* y *Lactobacillaceae* que los observados en individuos con diverticulosis asintomática y sanos.

Kvasnovsky *et al* en 2017⁷⁷ objetivaron un aumento de la especie *Ruminococcus* (productora de nitrógeno) en pacientes con EDCNCS, en relación con la aparición de distensión abdominal, y una disminución de la *Roseburia*, bacteria con efecto antiinflamatorio y procinético.

En base a esto, modificación de la microbiota intestinal, diversos estudios han valorado el efecto de la rifaximina en la EDCNCS con resultados prometedores^{41,78,79}. En el más reciente, apreciaron un aumento de *Bacteroidaceae* en la microbiota fecal tras tratamiento con rifaximina. Aunque se desconoce el impacto de estas bacterias en la EDCNCS, varios trabajos han mostrado que las *Bacteroidaceae* parecen tener una función protectora contra la inflamación.

En cuanto a los probióticos se han demostrado algunos beneficios en ensayos que involucran cepas bacterianas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium infantis*^{41,80}, pero han sido ensayos pequeños y no controlados. Mientras esperamos evidencia de mayor calidad para respaldar este enfoque es probable que la microflora sea un objetivo importante para la terapia en pacientes con EDCNCS en los próximos años.

Factores genéticos

La EDCNCS se relaciona con trastornos hereditarios del tejido conectivo como el síndrome de Marfan, el de Ehlers-Danlos, Coffin-Lowry y Williams-Beuren^{24,81-84}. En países occidentales existe mayor prevalencia de EDCNCS asociada probablemente a una base genética subyacente.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA Y CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL?

La EDCNCS es un cuadro clínico caracterizado por dolor recurrente y malestar abdominal en cuadrante inferior izquierdo, moderado o severo, de larga evolución, acompañado de distensión abdominal y alteración del hábito intestinal con estreñimiento o diarrea, en ausencia de semiología inflamatoria (clínicos, de laboratorio y radiológicos) y alteraciones macroscópicas de la mucosa del colon^{25,35}. Annibale *et al* 2012⁸ consideraron necesario una periodicidad de la sintomatología de al menos una vez por semana, durante los últimos 6 meses para su diagnóstico.

Aunque sometido a un intenso debate, se considera un síndrome clínico diferenciado atribuido a la presencia de divertículos en el colon²¹.

El cuadro puede surgir tras un episodio de diverticulitis aguda, complicada o no. Tras recuperarse, el paciente presenta síntomas crónicos como dolor en FII. Este cuadro se denomina EDCNCS post-diverticulitis aguda^{21,22}.

Sin embargo, debemos excluir a todos los pacientes con antecedentes clínicos en los últimos tres meses de diverticulitis aguda complicada (absceso, perforación, hemorragia y estenosis), diagnosticada por la presencia de fiebre, aumento de la sedimentación eritrocitaria, aumento de la proteína C reactiva y/o aumento del recuento de leucocitos, y por tomografía computarizada, cirugía colónica previa, y enfermedad inflamatoria intestinal coexistente. Asimismo debemos excluir a todos los pacientes con recuento diverticular inferior a 5 por endoscopia o radiología⁸.

La EDCNCS puede ser difícil de distinguir de otros trastornos gastrointestinales funcionales, sobre todo el síndrome de intestino irritable (SII). Para ello, las siguientes características son claves para diferenciar la EDCNCS:

- El dolor se localiza en fosa ilíaca izquierda (FII), es persistente y suele durar más de 24h.
- No se alivia con la defecación.
- Es más frecuente en varones.

- Su prevalencia aumenta con la edad, siendo menos frecuente en menores de 40 años.
- La ausencia de divertículos excluye la enfermedad.

Para diagnosticar el SII se siguen los criterios de Roma III: dolor abdominal o malestar recurrente durante al menos 3 meses en los 6 meses previos, junto con dos o más de los siguientes síntomas: alivio tras la defecación; inicio de los síntomas asociado a un cambio en la frecuencia de las deposiciones; inicio de los síntomas coincidiendo con un cambio en la consistencia de las heces⁸⁵⁻⁸⁷. El SII excluye la presencia de cualquier alteración orgánica o estructural que pudiera ser la causa de los síntomas. Por ello, en presencia de diverticulosis y un cuadro clínico con las características anteriores se habla de SII-like^{27,41,72}. A continuación mostramos una tabla resumen del artículo de Tursi Am J Gastroenterol 2019¹⁸ que compara las principales diferencias de la EDCNCS con el SII.

Tabla 1. Comparación de las principales diferencias de la EDCNCS con el SII.

	EDCNCS	SII
Dolor Abdominal	SI	SI
Difuso	NO	SI
Dolor en fosa ilíaca izquierda	SI	NO
Duración >24h	SI	NO
Leve-moderado	NO	SI
Moderado-severo	SI	NO
Alivio con la defecación	NO	SI
Elevación calprotectina fecal	SI	NO
Cambios en la microbiota		
Sobrecimiento de Clostridium clase IV	SI	NO
Sobrecimiento de Akkermansia M.	SI	NO
Déficit de lactobacillus	SI	NO
Cambios metabólicos		
Cambios metabolismo urinario	SI	NO
Cambios metabolismo defecatorio	SI	NO

Para diagnosticar la EDCNCS es necesario confirmar la existencia de divertículos sin datos de complicación. La tomografía computarizada (TC) y la colonoscopia son esenciales para ello. La ecografía, enema opaca y colonografía virtual también podrán ser útiles, en función de las características del paciente y la disponibilidad del centro¹². Por lo general la colonoscopia es la prueba más utilizada. Sin embargo, las

descripciones endoscópicas pueden adolecer de subjetividad y gran variabilidad. Para obviar este problema, Tursi et al⁸⁸ desarrollaron la denominada clasificación endoscópica DICA ("Diverticular Inflammation and Complication Assessment") estableciendo unos parámetros endoscópicos objetivos, simples y reproducibles en los pacientes con divertículos. Se valora la localización de los divertículos, su número, la presencia de inflamación y de complicaciones, y se establecen tres estadios de gravedad (Tursi et al., Dig Dis 2015).

En cuanto al diagnóstico mediante marcadores biológicos, no hay ninguno lo suficientemente sensible y específico para recomendarse en el diagnóstico de la EDCNCS¹⁸. La Proteína C Reactiva no está aumentada en la EDCNCS ni en EDCNCS-PD, ni en el SII. Unas cifras superiores a 150 mg/l indican una diverticulitis aguda complicada.

La calprotectina fecal se encuentra elevada en la EDCNCS no así en el SII. Junto con la clínica puede ser útil para diferenciar ambos cuadros. La calprotectina es una proteína producida por los neutrófilos y su elevación en heces indica inflamación en la mucosa intestinal. Es un test poco específico y puede detectarse en múltiples procesos como la enfermedad inflamatoria intestinal, las colitis bacterianas, la enfermedad celíaca, el cáncer colorrectal, la fibrosis quística intestinal o la entelocolitis necrotizante^{12,21,88}.

Para finalizar, mostramos las principales declaraciones presentadas en el 3er Simposio Internacional sobre Enfermedad Diverticular respecto al diagnóstico de la EDCNCS y su nivel de evidencia (Tursi 2019 (21)):

La EDCNCS se caracteriza por dolor abdominal recurrente atribuido a divertículos en ausencia de semiología inflamatoria. (Nivel de evidencia 1c, Grado de recomendación B).

En casos con historia previa de enfermedad diverticular aguda no complicada con inflamación crónica se catalogará como EDCNCS-PD. (Nivel de evidencia 2c, Grado de recomendación B).

Ningún biomarcador es suficientemente sensible y específico para el diagnóstico de EDCNCS exclusivamente (Nivel de evidencia 1a, Grado de recomendación A).

La calprotectina fecal podría ser útil para distinguir EDCNCS del SII, pero es necesario identificar un nivel de corte. (Nivel de evidencia 3c, Grado de recomendación C).

¿HAY INDICACIÓN QUIRÚRGICA PARA LA EDCNCS?

El primer paso para abordar el tratamiento de la EDCNCS será su correcta identificación y diferenciación, sobre todo del SII. Posteriormente se plantearán tres objetivos: alivio de los síntomas y mejora de la calidad de vida; prevención de la progresión o aparición de diverticulitis aguda y la prevención de la recurrencia⁶⁸.

La EDCNCS es la única forma de ED en la que tenemos regímenes terapéuticos eficaces, capaces de controlar los síntomas y prevenir la aparición de diverticulitis aguda^{6,24}. En general, el tratamiento consistirá en la combinación de diferentes medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas pero no hay evidencia que respalde una estrategia u otra^{27,56,68}.

En el estudio de Tursi *et al*⁷ sobre 185 pacientes con EDCNCS se describieron las siguientes pautas terapéuticas farmacológicas en frecuencia decreciente (% de pacientes): rifaximina (25%), mesalazina (19,5%), mesalazina y rifaximina (10,5%), mesalazina y probióticos (6,5%), probióticos (13%), espasmolíticos (9,5%), nutracéuticos (5,3%) y antibióticos sistémicos (2,4%).

Los resultados disponibles en la literatura son controvertidos y no disponemos de un algoritmo claro y definido para el tratamiento de la EDCNCS aunque hay algunas propuestas como la de Saavedra *et al*⁵⁶. Según la revisión de Cuomo *et al*²³, los mejores resultados parecen obtenerse con terapias combinadas y en particular con la rifaximina asociada a una dieta alta en fibra. No apreciaron evidencias claras sobre la eficacia de la mesalazina y los probióticos.

Tras revisar la bibliografía proponemos la siguiente secuencia terapéutica:

Primer escalón terapéutico: No se recomienda como primera medida el uso de fármacos⁸⁵. Las principales medidas higiénico-dietéticas recomendadas son el ejercicio físico, control del peso así como la abstención de tabaco. En cuanto a la dieta, se recomienda la ingesta de una dieta rica en fibra no soluble, de al menos 30 gramos al día, pudiendo utilizarse suplementos. Existen pocos estudios, pero parece que el beneficio de la ingesta elevada de fibra reduce las complicaciones⁵⁶.

Segundo escalón terapéutico: farmacológico. No existen unas terapias específicas por lo que debemos individualizar y ajustar el tratamiento según las características del paciente y la clínica predominante.

Antibióticos: su uso se justifica para controlar el sobrecrecimiento luminal bacteriano ocasionado por la disbiosis intestinal. Ha demostrado mayor eficacia para la prevención secundaria⁸⁹. Se recomienda el uso de antibióticos no absorbibles como la Rifaximina 400mg c/12h durante 7 días al mes durante un año.^{25,56,68}

Mesalazina: el uso de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) en dosis 800mg dos veces al día durante 2 años parece que disminuye la recurrencia de recidivas pero faltan estudios concluyentes.^{25,47,89,90} Otros autores recomiendan 800-3000mg/día durante cuatro semanas al año. Aun está por determinar la posología adecuada.

Suplementos nutracéuticos: En los últimos años los productos nutracéuticos (asociación de productos naturales con propiedades antiinflamatorias) han sido aceptados como una alternativa o suplemento al tratamiento de estos pacientes⁹¹. Reducen la sintomatología incluido el dolor abdominal. DIVER® es el fármaco recomendado, su equivalencia española es ELDICET® (Bromuro de pinaverio, inulina, niacina, arándanos, B1, B2, B6 Zn y ácido fólico). El tratamiento recomendado es durante un año, con una posología de 2 cápsulas cada 24h durante 10 días al mes⁵⁶.

Probióticos: su uso se apoya en el efecto antiinflamatorio y su potenciación del sistema inmune. La eficacia del Lactobacillus Casei DG 24 billones/ día parece mejorar síntomas como la diarrea, mucorrea y estreñimiento aunque faltan estudios concluyentes para su recomendación de forma rutinaria. Su uso combinado con mesalazina presenta mejores resultados disminuyendo el dolor abdominal^{11,56}.

Tercer escalón: ¿Cuándo hay indicación quirúrgica?

En la actualidad no hay consenso en cuanto al tratamiento quirúrgico de la EDCNCS. Es más, en el 3er Simposio Internacional sobre Enfermedad Diverticular celebrado en Madrid en 2019, no se estableció ninguna recomendación quirúrgica para la EDCNCS²¹.

El tratamiento quirúrgico debe individualizarse según el riesgo relativo de presentar complicaciones y/ o el nivel de afectación de la calidad de vida, habiendo fracasado el tratamiento médico durante un tiempo mínimo que podría variar entre los 6 y los 12 meses^{17,36}. El tratamiento quirúrgico de elección siempre que no existan contraindicaciones, será la sigmoidectomía laparoscópica.

El antecedente de un episodio de diverticulitis complicada podría, de alguna manera, ayudar a establecer la indicación quirúrgica, pero muchos pacientes no tienen tal antecedente y, por otra parte, siempre se corre el riesgo de realizar una intervención innecesaria³⁵.

Rennie *et al*⁹² con su serie de 88 pacientes sometidos a colectomía electiva por enfermedad no complicada, observó la persistencia de síntomas en el 86% de los pacientes. Es más, en aquellos pacientes con síntomas de intestino irritable la cirugía tuvo un peor resultado funcional⁹³.

Parece importante señalar la prevalencia de la entidad clínica que estamos tratando y por tanto la repercusión que puede llegar a tener su indicación quirúrgica así como la dificultad del diagnóstico diferencial con el SII.

Sólo un 6,81% de la cohorte de 5451 pacientes con diverticulosis diagnosticada por colonoscopia de Tursi *et al*⁶ presentaron EDCNCS frente al 6,38% de los pacientes con diverticulosis que se diagnosticaron de SII-like. Por otro lado, un pequeño pero no despreciable porcentaje de pacientes (1,89%) sufrieron EDCNCS después de un episodio de diverticulitis aguda (EDCNCS-PD). Consideradas en conjunto, la EDCNCS "primaria" y la EDCNCS-PD, la EDCNCS afecta aproximadamente al 10% de la población con diverticulosis. Este resultado es significativamente menor del esperado y de lo informado por otros autores 20%⁷ y 24,7%⁹⁴.

Cómo se puede indicar la cirugía a un paciente con enfermedad crónica sintomática seguirá siendo una situación difícil de resolver. Será fundamental valorar la intensidad de los síntomas y su repercusión en la calidad de vida, y nunca se podrá estar seguro que la cirugía resolverá los síntomas. No obstante, un grupo relativamente pequeño de pacientes con síntomas que presenten una reducción considerable de su calidad de vida, podría considerarse subsidiario de indicación quirúrgica, siempre que se excluya el SII. La guía alemana para la Enfermedad Diverticular/Diverticulitis y la German Society of General Surgery and Visceral Surgery establecen un Grado de Recomendación C¹⁵.

Las únicas 3 series encontradas que presentan resultados clínicos de pacientes sometidos a sigmoidectomía de forma programada por EDCNCS suman 153 pacientes en total y se resumen en la siguiente tabla 2.

Horgan *et al*³⁶ publicaron una serie de 47 pacientes con criterios de EDCNCS (smoldering diverticulitis) sometidos a sigmoidectomía. Todos habían seguido tratamiento médico al menos 6 meses. Solo 34

Tabla 2. Resultados clínicos de pacientes sometidos a sigmoidectomía de forma programa por EDCNCS.

	N	Indicación quirúrgica	Resultados a 12 meses
Horgan, 2001 ³⁶	47	Diagnóstico clínico, endoscópico y radiológico: ausencia de inflamación	76,5% mejoría completa (*)
Boostrom, 2012 ⁹⁵	54	Diagnóstico clínico, endoscópico y radiológico: ausencia de inflamación. Duración de los síntomas: ≥ 3 meses. Tratamiento médico previo: Antibiótico orales todos (4 ciclos de media)	92,5% (†)
Mari, 2020 ¹⁷	52	Diagnóstico clínico, endoscópico y radiológico: ausencia de inflamación. Duración de los síntomas: ≥ 5 años. Tratamiento médico previo: Mesalazina ≥ 1 año sin respuesta.	Calidad de Vida media significativamente mejor a la basal a los 12 meses (‡)

[fn] (*) 34 pacientes completaron un seguimiento ≥12 meses. (†) No se especifica el seguimiento medio de este grupo de pacientes, solo el general: 1,68 años mediana (rango 2 días a 6,36 años). (‡) 36,5% de los pacientes requirió consultas médicas u hospitalización y al 17,3% se le reinstauró el tratamiento con Mesalazina.

lograron completar el cuestionario de seguimiento a 12 meses siendo la tasa de resolución completa de los síntomas del 76,5%.

Boostrom *et al*⁹⁵ presentaron un estudio retrospectivo de pacientes intervenidos (sigmoidectomía) de forma electiva por diverticulitis no complicada. En su análisis distinguieron tres tipos clínicos de diverticulitis no complicada, siendo el tercero el compatible con la EDCNCS (N=54). En 50 pacientes (92,5%) se consiguió la desaparición de los síntomas, principalmente el dolor. Sin embargo, en 4 la mejoría fue mínima. Es preciso indicar que estos cuatro pacientes fueron catalogados como SII antes de la intervención. El seguimiento general de los tres grupos fue 1,68 años de mediana (rango 2 días a 6,36 años) después de la intervención quirúrgica.

Por último, Mari *et al*¹⁷ publicaron en 2020 un estudio retrospectivo de 52 pacientes sometidos a sigmoidectomía por EDCNCS en 3

centros italianos de cirugía colorrectal con el objetivo de analizar la calidad de vida tras la resección. La indicación se realizó caso a caso, en pacientes con un mínimo de 5 años de síntomas y haber completado, al menos, un año de tratamiento con mesalazina. No se perdió ninguno en el seguimiento y los cuestionarios de calidad de vida (GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index) mostraron una mejoría estadísticamente significativa, en comparación al estado basal, a los 12 meses de la intervención. Sin embargo, el 36,5% requirió alguna consulta médica posterior, asistencia en urgencias o reingreso hospitalario. El 17,3% tuvieron que retomar el tratamiento con mesalazina.

En resumen, el tratamiento de primera línea de la EDCNCS es inicialmente conservador, comenzando con medidas higiénico-dietéticas seguido de tratamiento farmacológico para aquellos casos refractarios adaptando los fármacos utilizados a la clínica predominante. Habría que considerar el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico durante al menos 6-12 meses y que han sufrido una reducción importante de su calidad de vida. La indicación de una sigmoidectomía programada se debe hacer "caso por caso" en pacientes de bajo riesgo quirúrgico, habiéndose descartado el SII y siempre dirigida a prevenir la aparición de diverticulitis aguda y minimizar la recurrencia de los síntomas.

Pensamos que el esquema de tratamiento que proponen Saavedra *et al* podría ser una buena referencia:

En la primera visita establecer el diagnóstico: colonoscopia o colonografía-TAC, PCR y calprotectina fecal. Indicar una dieta rica en fibra o suplementos orales de fibra diarios.

Según la evolución, al mes, si persisten los síntomas se añadirá rifaximina los primeros 7 días de cada mes, durante 12 meses, con controles semestrales. Se combinará con la fibra.

Si a los 6 meses el control de los síntomas no es bueno se añadirá al tratamiento nutracéuticos (12 meses) si predomina el dolor, o probióticos con o sin mesalazina (24 meses) si predomina la alteración del hábito intestinal.

Si a pesar de todo continúa los síntomas se considerará la cirugía teniendo en cuenta lo siguiente: no hay consenso para la indicación de la intervención electiva e la EDCNCS y la decisión será individualizada con un enfoque multidisciplinar teniendo en cuenta el nivel de alteración de la calidad de vida.

COMENTARIOS Y DISCUSIÓN

La EDCNCS, aunque bajo un intenso debate, parece considerarse mayoritariamente como una entidad clínica diferenciada y un subtipo de la enfermedad diverticular del colon (ED) y numerosos autores la defienden^{6,8,10-12,15,18,21,23,25,35,40,41,68}.

Sin embargo, hay cierta confusión terminológica y de clasificación. Esto incluye los términos *smoldering* diverticulitis, diverticulitis no complicada atípica y EDCNCS post-Diverticulitis. Mientras que la mayoría de clasificaciones la distinguen como un tipo de ED^{8,10-12,68,96}, otras, como la guía alemana para la Enfermedad Diverticular/Diverticulitis y la German Society of General Surgery and Visceral Surgery, la subclasifican dentro del grupo enfermedad diverticular

crónica como (tipo 3a) que incluye dos tipos más de diverticulitis aguda recurrente¹⁵.

El término *smolgering* diverticulitis lo introdujeron Horgan et al (Horgan 2001) con una descripción clínica idéntica a la referida posteriormente como EDCNCS. Sin embargo, se ha utilizado para subclasificaciones clínicas de diverticulitis, al igual que el de "diverticulitis atípica", refiriéndose de forma confusa e intercambiable a la EDCNCS como diverticulitis sintomática no complicada^{53,95}. El término "Enfermedad Diverticular No-inflamatoria" se ha utilizado también como EDCNCS³⁷.

Reuniendo los criterios diagnósticos de EDCNCS parecen distinguirse dos grupos claros de pacientes. Uno sin antecedentes de episodios previos de diverticulitis aguda y otro que ha sufrido uno o más ataques con anterioridad.

El dolor abdominal y sus características parece ser el mejor punto de referencia para el diagnóstico⁹⁷. Sin embargo, el cuadro clínico se puede solapar con el del SII siendo difícil la diferenciación⁸.

Las bases fisiopatológicas de la EDCNCS no están claras aunque parece que son varios los factores implicados: hipersensibilidad visceral, alteración de la motilidad colónica, cambios en la microbiota e inflamación de bajo grado²⁵.

Aunque coexistan mecanismos complejos (disbiosis intestinal, alteraciones neuronales, inmunológicas, celulares o moleculares), en muchos de estos pacientes hay un proceso inflamatorio latente no sospechado como probable causa de los síntomas^{17,36}.

Sin embargo, algunos estudios han cuestionado la existencia de una base inflamatoria en estos pacientes y el síndrome en sí, como entidad clínica diferenciada^{19,46}.

Con la escasez de publicaciones y resultados y la confusión terminológica de alguna de ellas no se pueden extraer unas indicaciones quirúrgicas consistentes para la EDCNCS²¹.

Es más, como reflejo de esta confusión creemos importante señalar cómo diversos trabajos hacen referencia errónea al número de pacientes sometidos a cirugía por EDCNCS. En concreto la sobrevaloración de la serie de Horgan et al³⁶. Estos autores publicaron los resultados de 47 pacientes con característica de EDCNCS seleccionados entre 930 con ED. Pues bien, en al menos cuatro trabajos, se hace referencia a 930 pacientes intervenidos quirúrgicamente por EDCNCS^{12,25,41,96}. Qué duda cabe, que el lector de esos trabajos puede obtener unas impresiones erróneas creyendo que los resultados referenciados derivan de una serie tan grande.

No obstante, en base a casos muy concretos, los puntos clave que tendríamos que considerar para establecer una indicación quirúrgica en un paciente con EDCNCS serían:

- Diagnóstico riguroso, basado en la exclusión, sobre todo del SII. Seguir un cuestionario estructurado de síntomas y establecer un periodo mínimo de duración de los síntomas (3-6 meses).
- Establecer un periodo mínimo para considerar el fracaso de

un tratamiento médico escalonado: 12-18 meses.

- Valoración de la afectación de la calidad de vida con cuestionarios específicos.
- Decisión multidisciplinar durante el proceso diagnóstico y para intervenir quirúrgicamente: gastroenterólogos y cirujanos.

CONCLUSIONES

La EDCNCS parece ser mucho menos prevalente de lo que se pensaba y la mayoría de los pacientes con diverticulosis y síntomas abdominales tendrán un SII-like u otras causas. Por tanto, puede que sea un problema de escasa relevancia clínica.

La EDCNCS tiene una indicación quirúrgica difícil de establecer como lo demuestra el escaso número de publicaciones y pacientes intervenidos por ese diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuomo R, Barbara G, Pace F, Annese V, Bassotti G, Binda GA, et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. Vol. 2, United European Gastroenterology Journal. SAGE Publications Ltd; 2014. p. 413-42.
2. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BMR. Diverticular disease as a chronic illness: Evolving epidemiologic and clinical insights. Vol. 107, American Journal of Gastroenterology. 2012. p. 1486-93.
3. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part II: Lower Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741-54.
4. Tursi A. Diverticulosis today: Unfashionable and still under-researched. Vol. 9, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2016. p. 213-28.
5. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, Lanas A, Kruis W, Lahat A, et al. Colonic diverticular disease. Vol. 6, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2020.
6. Tursi A, Elisei W, Franceschi M, Picchio M, Mario F di, Brandimarte G. The prevalence of symptomatic uncomplicated diverticular disease could be lower than expected: a single-center colonoscopy-based cohort study. 2021; Available from: www.eurojgh.com
7. Tursi A, Franceschi M, Elisei W, Picchio M, di Mario F, Brandimarte G. The natural history of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A long-term follow-up study. *Annals of Gastroenterology*. 2021;34(2):208-13.
8. Annibale B, Lahner E, Maconi G, Usai P, Marchi S, Bassotti G, et al. Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A multicenter Italian survey. *International Journal of Colorectal Disease*. 2012 Sep;27(9):1151-9.
9. Scaioni E, Colecchia A, Marasco G, Schiumerini R, Festi D. Pathophysiology and

- Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. Vol. 61, Digestive Diseases and Sciences. Springer New York LLC; 2016. p. 673–83.
10. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular disease: An update on pathogenesis and management. Vol. 12, Gut and Liver. Editorial Office of Gut and Liver; 2018. p. 125–32.
 11. Elisei W, Tursi ASL, Roma AH, Laziale A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis [Internet]. Vol. 29, Ann Gastroenterol. 2016. Available from: www.annalsgastro.gr
 12. Maconi G. Diagnosis of symptomatic uncomplicated diverticular disease and the role of rifaximin in management. Acta Biomedica. 2017;88(1):25–32.
 13. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti GM, Brandimarte G. Moderate to Severe and Prolonged Left Lower-abdominal Pain is the Best Symptom Characterizing Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon A Comparison With Fecal Calprotectin in Clinical Setting [Internet]. 2014. Available from: www.jcge.com
 14. Scarpignato C, Barbara G, Lanas A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. Vol. 11, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2018.
 15. Lock JF, Galata C, Reißfelder C, Ritz JP, Schiedeck T. Operationsindikation und Operationszeitpunkt bei der Divertikelkrankheit. Vol. 117, Deutsches Arzteblatt International. Deutscher Arzte-Verlag GmbH; 2020. p. 591–6.
 16. Tursi A, Brandimarte G, di Mario F, Andreoli A, Annunziata ML, Astegiano M, et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA classification. Vol. 33, Digestive Diseases. S. Karger AG; 2014. p. 68–76.
 17. Mari GM, Crippa J, Borroni G, Cocozza E, Roscio F, Scandroglio I, et al. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease and Incidence of Unexpected Abscess during Sigmoidectomy: A Multicenter Prospective Observational Study. Digestive Surgery. 2020 May 1;37(3):199–204.
 18. Tursi A. Endoscopic Diagnosis of Diverticulosis and Diagnosis of Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon: If You Properly Classify, You Properly Make the Diagnosis. Vol. 114, American Journal of Gastroenterology. Wolters Kluwer Health; 2019. p. 1349–50.
 19. Peery AF, Keku TO, Addamo C, McCoy AN, Martin CF, Galanko JA, et al. Colonic Diverticula Are Not Associated With Mucosal Inflammation or Chronic Gastrointestinal Symptoms. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2018 Jun 1;16(6):884–891.e1.
 20. Järbrink-Sehgal ME, Rassam L, Jasim A, Walker MM, Talley NJ, Agréus L, et al. Diverticulosis, Symptoms and Colonic Inflammation: A Population-Based Colonoscopy Study. American Journal of Gastroenterology. 2019 Mar 1;114(3):500–10.
 21. Tursi A, Brandimarte G, di Mario F, Lanas A, Scarpignato C, Bafutto M, et al. International consensus on diverticulosis and diverticular disease. Statements from the 3rd international symposium on diverticular disease. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2019;28:57–65.
 22. Lahat A, Fidler HH, Ben-Horin S. Development and validation of a diverticular clinical score for symptomatic uncomplicated diverticular disease after acute diverticulitis in a prospective patient cohort. Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2020;13.
 23. Cuomo R, Barbara G, Pace F, Annese V, Bassotti G, Binda GA, et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. Vol. 2, United European Gastroenterology Journal. SAGE Publications Ltd; 2014. p. 413–42.
 24. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, Lanas A, Kruis W, Lahat A, et al. Colonic diverticular disease. Vol. 6, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2020.
 25. Scaiola E, Colecchia A, Marasco G, Schiumerini R, Festi D. Pathophysiology and Therapeutic Strategies for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. Vol. 61, Digestive Diseases and Sciences. Springer New York LLC; 2016. p. 673–83.
 26. Jung HK, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: A population-based study. American Journal of Gastroenterology. 2010;105(3):652–61.
 27. Cuomo R, Barbara G, Andreozzi P, Bassotti G, Casetti T, Grassini M, et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome. European Journal of Clinical Investigation. 2013 Nov;43(11):1147–55.
 28. Bolster LT, Papagrigroriadis S. Diverticular disease has an impact on quality of life—results of a preliminary study.
 29. Comparato G, Fanigliulo L, Aragona G, Cavestro GM, Cavallaro LG, Leandro G, et al. Quality of life in uncomplicated symptomatic diverticular disease: Is it another good reason for treatment? In: Digestive Diseases. 2007. p. 252–9.
 30. Spiegel BMR, Reid MW, Bolus R, Whitman CB, Talley J, Dea S, et al. Development and validation of a disease-targeted quality of life instrument for chronic diverticular disease: the DV-QOL. Quality of Life Research. 2015 Jan 1;24(1):163–79.
 31. van Dijk ST, Daniels L, de Korte N, Stockmann HB, Vrouwenraets BC, Consten ECJ, et al. Quality of life and persistent symptoms after uncomplicated acute diverticulitis. Diseases of the Colon and Rectum. 2019 May 1;62(5):608–14.
 32. Lanas A, Abad-Baroja D, Lanas-Gimeno A. Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? Vol. 11, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2018.
 33. Tursi A. Diverticulosis today: Unfashionable and still under-researched. Vol. 9, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2016. p. 213–28.
 34. Gargallo Puyuelo CJ, Sopeña F, Lanas Arbeloa A. Colonic diverticular disease. Treatment and prevention. Vol. 38, Gastroenterología y Hepatología. Ediciones Doyma, S.L.; 2015. p. 590–9.
 35. Salem TA, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Prospective, five-year follow-up study of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. Diseases of the Colon and Rectum. 2007 Sep;50(9):1460–4.
 36. Horgan AF, Ch B, Mcconnell EJ, Wolff BG, The S, Paterson C. Atypical Diverticular

Disease Surgical Results.

37. Thorson AG, Beaty JS. Diverticular Disease. In: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. New York, NY: Springer New York; 2011.
38. Hjern F, Wolk A, Hkansson N. Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: A prospective cohort study. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Feb;107(2):296–302.
39. Abraha I, Binda GA, Montedori A, Arezzo A, Cirocchi R. Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
40. Spiller R. Diverticular disease and IBS overlapping or misunderstanding? In: *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. S29–32.
41. Milasavljevic T, Brandimarte G, Stollman N, Barbara G, Lahat A, Scarpignato C, et al. Course of the diverticular disease: What is changing? *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2019;28:11–5.
42. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE*. 2010;5(5).
43. Yamada E, Inamori M, Uchida E, Tanida E, Izumi M, Takeshita K, et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: A multicenter study in Japan. *American Journal of Gastroenterology*. 2014 Dec 11;109(12):1900–5.
44. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Dec;11(12):1609–13.
45. Gatta L, di Mario F, Curlo M, Vaira D, Pilotto A, Lucarini P, et al. Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Internal and Emergency Medicine*. 2012 Apr;7(2):133–7.
46. Järbrink-Sehgal ME, Rassam L, Jasim A, Walker MM, Talley NJ, Agréus L, et al. Diverticulosis, Symptoms and Colonic Inflammation: A Population-Based Colonoscopy Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Mar 1;114(3):500–10.
47. Picchio M, Elisei W, Tursi A. Mesalazine to treat symptomatic uncomplicated diverticular disease and to prevent acute diverticulitis occurrence. A systematic review with meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Vol. 27, *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Romanian Society of Gastroenterology; 2018. p. 291–7.
48. Dahl C, Crichton M, Jenkins J, Nucera R, Mahoney S, Marx W, et al. Evidence for dietary Fibre modification in the recovery and prevention of reoccurrence of acute, uncomplicated diverticulitis: A systematic literature review. Vol. 10, *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
49. 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. *American Journal of Gastroenterology*. 2005 Apr;100(4):910–7.
50. Daniels L, Ünlü, de Korte N, van Dieren S, Stockmann HB, Vrouwenraets BC, et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *British Journal of Surgery*. 2017 Jan 1;104(1):52–61.
51. Lahat A, Necula D, Yavzori M, Picard O, Halperin S, Eliakim R, et al. Prolonged recurrent abdominal pain is associated with ongoing underlying mucosal inflammation in patients who had an episode of acute complicated diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019 May 1;53(5):E178–85.
52. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Damiano Inchingolo C, Nenna R, Picchio M, et al. Detection of Endoscopic and Histological Inflammation after an Attack of Colonic Diverticulitis is Associated with Higher Diverticulitis Recurrence. Vol. 22, *J Gastrointest Liver Dis*. 2013.
53. Mari GM, Crippa J, Roscio F, Scandroglio I, Cocozza E, Borroni G, et al. Quality of Life After Elective Laparoscopic Sigmoidectomy for Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease [Internet]. 2020. Available from: www.surgical-laparoscopy.com
54. Flum DR, Read TE. Evidence-Based Management of Diverticular Disease: What's New and What's Missing? *Diseases of the Colon and Rectum*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 715–7.
55. Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *British Journal of Surgery*. 2010 Jun;97(6):952–7.
56. Saavedra-Perez D, Curbelo-Peña Y, Sampson-Davila J, Albertos S, Serrano A, Ibañez L, et al. Management of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease: A systematic review of diagnosis and treatment. *Gastroenterología y Hepatología*. Ediciones Doyma, S.L.; 2021.
57. Heise CP. Epidemiology and pathogenesis of diverticular disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2008 Aug;12(8):1309–11.
58. Bassotti G, Battaglia E, de Roberto G, Morelli A, Tonini M, Villanacci V. Alterations in Colonic Motility and Relationship to Pain in Colonic Diverticulosis. 2005;
59. Bassotti G, Battaglia E, Bellone G, Dughera L, Fisogni S, Zambelli C, et al. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2005 Sep;58(9):973–7.
60. Deery SE, Hodin RA. Management of Diverticulitis in 2017. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017 Oct 1;21(10):1732–41.
61. Clemens CHM, Samsom M, Roelofs J, van Berge Henegouwen GP, Smout AJPM. Colorectal visceral perception in diverticular disease. *Gut*. 2004 May;53(5):717–22.
62. Wess L, Eastwood MA, Edwards CA, Busuttill A, Miller A, Eastwood M. Collagen alteration in an animal model of colonic diverticulosis. Vol. 38, *Gut*. 1996.
63. Lee KN, Lee OY. The role of mast cells in irritable bowel syndrome. Vol. 2016, *Gastroenterology Research and Practice*. Hindawi Limited; 2016.
64. Rosemar A, Ivarsson ML, Börjesson L, Holmdahl L. Increased concentration of tissue-degrading matrix metalloproteinases and their inhibitor in complicated diverticular disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2007;42(2):215–20.

65. Humes DJ, Simpson J, Smith J, Sutton P, Zaitoun A, Bush D, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterology and Motility*. 2012 Apr;24(4).
66. Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D, Scaiola E, Veneziano A, Marasco G, et al. Nerve fiber overgrowth in patients with symptomatic diverticular disease. *Neurogastroenterology and Motility*. 2019;31(9).
67. Bode MK, Karttunen TJ, Mäkelä J, Risteli L, Risteli J. Type I and III Collagens in Human Colon Cancer and Diverticulosis. 2000.
68. Scarpignato C, Barbara G, Lanas A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd; 2018.
69. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti GM, Brandimarte G. A Comparison With Fecal Calprotectin in Clinical Setting [Internet]. 2014. Available from: www.jcge.com
70. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: A case-control study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2009;24(1):49-55.
71. Tursi A, Elisei W, Brandimarte G, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, et al. Musosal tumour necrosis factor α in diverticular disease of the colon is overexpressed with disease severity. *Colorectal Disease*. 2012 May;14(5).
72. Tursi A. Biomarkers in diverticular diseases of the colon. *Digestive Diseases*. 2012;30(1):12-8.
73. Tursi A. A critical appraisal of advances in the diagnosis of diverticular disease. Vol. 12, *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 791-6.
74. Daniels L, Philipszoon LE, Boermeester MA. A hypothesis: Important role for gut microbiota in the etiopathogenesis of diverticular disease. Vol. 57, *Diseases of the Colon and Rectum*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 539-43.
75. Barbara G, Scaiola E, Barbaro MR, Biagi E, Laghi L, Cremon C, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017 Jul 1;66(7):1252-61.
76. Tursi A, Mastromarino P, Capobianco D, Elisei W, Miccheli A, Capuani G, et al. Assessment of fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. In: *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. S9-12.
77. Kvasnovsky CL, Leong LEX, Choo JM, Abell GCJ, Papagrigoriadis S, Bruce KD, et al. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: A pilot study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018 Jan 1;30(1):107-12.
78. Kruis W, Meier E, Schumacher M, Mickisch O, Greinwald R, Mueller R. Randomised clinical trial: Mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon - A placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2013 Apr;37(7):680-90.
79. Campanini A, de Conto U, Cavasin F, Bastiani F, Camarotto A, Gardini L, et al. A primary-care interventional model on the diverticular disease: Searching for the optimal therapeutic schedule. In: *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. S93-6.
80. Scarpignato C, Bertele A, Tursi A. Probiotics for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease: Rationale and current evidence. In: *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. S70-3.
81. Schultz JK, Azhar N, Binda GA, Barbara G, Biondo S, Boermeester MA, et al. European Society of Coloproctology: guidelines for the management of diverticular disease of the colon. *Colorectal Disease*. 2020 Sep 1;22(S2):5-28.
82. Beighton PH, Murdoch JL, Votteler T. Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. Vol. 10, *Gut*. 1969.
83. Stagi S, Lapi E, Chiarelli F, de Martino M. Incidence of diverticular disease and complicated diverticular disease in young patients with Williams syndrome. Vol. 26, *Pediatric Surgery International*. 2010. p. 943-4.
84. Hjern F, Johansson C, Mellgren A, Baxter NN, Hjern A. Diverticular disease and migration - The influence of acculturation to a Western lifestyle on diverticular disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006 Mar;23(6):797-805.
85. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process.
86. Squella FB, Indisa C, Squella Boerr F. Clasificaciones en Gastroenterología Clasificación de Roma III para Síndrome de Intestino Irritable Rome III Classification for IBS Tabla 1. Criterios diagnósticos de Roma III del SII. Vol. 23, *Gastroenterol. latinoam*. 2012.
87. Mostafa R. Rome III: The functional gastrointestinal disorders, third edition, 2006. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(13):2124.
88. Tursi A, Brandimarte G, di Mario F, Andreoli A, Annunziata ML, Astegiano M, et al. Development and validation of an endoscopic classification of diverticular disease of the colon: The DICA classification. Vol. 33, *Digestive Diseases*. S. Karger AG; 2014. p. 68-76.
89. Cuomo R, Cargiolli M, Cassarano S, Carabotti M, Annibale B. Treatment of diverticular disease, targeting symptoms or underlying mechanisms. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018 Dec 1;43:124-31.
90. Parente F, Bargiggia S, Prada A, Bortoli A. Intermittent treatment with mesalazine in the prevention of diverticulitis recurrence: a randomised multicentre pilot double-blind placebo-controlled study of 24-month duration.
91. Vaira D, d'Amico F, Fiorini G, Tursi A, Saracino IM, Pavoni M, et al. Efficacy of a New Nutraceutical Formulation in Patients with Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD): a Prospective Observational Study. *J Gastrointest Liver Dis* [Internet]. 2019;28:49-52. Available from: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld-560>
92. Rennie. Results of Resection for Diverticular Disease and its Complications. 1975. 1975 Sep;575.

93. Thörn M, Graf W, Pählman L. Scientific paper Clinical and functional results after elective colonic resection in 75 consecutive patients with diverticular disease. 2002.
94. Carabotti M, Cuomo R, Barbara G, Pace F, Androozzi P, Cremon C, et al. Demographic and clinical features distinguish subgroups of diverticular disease patients: Results from an Italian nationwide registry. *United European Gastroenterology Journal*. 2018 Jul 1;6(6):926–34.
95. Boostrom SY, Wolff BG, Cima RR, Merchea A, Dozois EJ, Larson DW. Uncomplicated Diverticulitis, More Complicated than We Thought. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012 Sep;16(9):1744–9.
96. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BMR. Diverticular disease as a chronic illness: Evolving epidemiologic and clinical insights. Vol. 107, *American Journal of Gastroenterology*. 2012. p. 1486–93.
97. Tursi A, Scarpignato C. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease: Chronic Abdominal Pain in Diverticulosis Is Not Enough to Make the Diagnosis. Vol. 16, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 2001–2.