

Campana, Juan Pablo

Recurrencia y factores de riesgo de diverticulitis aguda post lavado peritoneal laparoscópico en peritonitis diverticular Hinchey III

Maestría en Investigación Clínica

Tesis 2021

Cita sugerida: Campana JP. Recurrencia y factores de riesgo de diverticulitis aguda post lavado peritoneal laparoscópico en peritonitis diverticular Hinchey III [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 76 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20211117095814/tesis-campana-juan.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Maestría de Investigación Clínica
Instituto Universitario Hospital Italiano

Recurrencia y factores de riesgo de diverticulitis aguda post
lavado peritoneal laparoscópico en peritonitis diverticular
Hinchey III

Cohorte 2017

Maestrando: Juan Pablo Campana ¹

Tutora de tesis: Cristina Elizondo ²

Director de tesis: Gustavo Rossi ¹

¹ Sección de cirugía colorrectal, Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fecha de Entrega: 19 de abril de 2021

Tabla de contenido

Resumen	2
Introducción	3
Pregunta	4
Objetivos	4
Objetivo primario	4
Objetivos secundarios	4
Métodos	4
Población	4
Procedimiento clínico-quirúrgico del episodio índice	4
Seguimiento de los pacientes	5
Outcomes	6
Análisis Estadístico	6
Resultados	7
Discusión	8
Conclusión	11
Agradecimientos	11
Financiamiento	11
Referencias bibliográficas	12
Figuras y Tablas	16
Anexo 1. Protocolo	25
Anexo 2. Manual Operativo de Procedimientos	36
Anexo 3.A. Aprobación CEPI 2018	46
Anexo 3.B. Resumen de cambios - Enmienda Protocolo 3490	50
Anexo 3.C. Aprobación de enmienda al protocolo 3490	51
Anexo 4.A. Ficha laparoscopia	53
Anexo 4.B. Laparoscopic-lavage Observational Study - ClinicalTrials.gov	55
Anexo 4.C. protocolo_LLO study	60
Anexo 5. Descripción de plan de análisis estadístico detallado	65

Resumen

INTRODUCCIÓN: El lavado peritoneal laparoscópico (LPL) es una alternativa a la resección sigmoidea en pacientes seleccionados que presentan peritonitis purulenta por diverticulitis perforada. Entre 2–25% de los LPL pueden fracasar, siendo necesaria la resección quirúrgica de urgencia durante la misma internación. La evolución a largo plazo de aquellos pacientes cuyo LPL es exitoso, es poco conocida. El objetivo de este trabajo fue determinar el índice de recurrencia de diverticulitis aguda posterior a un LPL exitoso y los factores de riesgo asociados a la misma.

MÉTODOS: Se incluyeron todos los pacientes a los que se les realizó un LPL entre junio 2006 y diciembre 2019 en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Los fracasos de LPL y aquellos pacientes con diagnóstico postoperatorio de cáncer de colon fueron excluidos. La recurrencia fue analizada según el método de Kaplan-Meier y log-rank test, censurando por muerte, pérdida de seguimiento o cirugía colónica resectiva en ausencia de recurrencia. Los factores asociados a la misma fueron evaluados mediante un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox.

RESULTADOS: Un total de 69 pacientes tuvieron un LPL exitoso (edad promedio: 62,9 años; 53,6% mujeres). Cuatro pacientes recibieron una cirugía resectiva en forma electiva en ausencia de recurrencias. La recurrencia fue de 42% (n = 29) luego de una mediana de seguimiento de 63 meses. La recurrencia global acumulada a 1, 3 y 5 años fue de 30% (IC 95%, 20%–43%), 37,5% (IC 95%, 27%–51%) y 48,9% (IC 95%, 36%–64%), respectivamente. El tabaquismo (HR, 2,87; IC 95%, 1,22–6,5; p = 0,016) y los episodios de diverticulitis previos al LPL (HR, 5,2; IC 95%, 2,11–12,81; p < 0,001) se asociaron a un aumento del riesgo de recurrencia independientemente del resto de las variables analizadas.

CONCLUSIONES: La recurrencia de diverticulitis posterior a un LPL exitoso es frecuente, aunque disminuye luego del primer año de seguimiento. El tabaquismo y los episodios previos de diverticulitis aguda aumentan en forma independiente el riesgo de nuevos episodios de diverticulitis en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: lavado diverticular, diverticulitis aguda, recurrencia, factores de riesgo

Introducción

La enfermedad diverticular del colon es una patología frecuente en las sociedades occidentales. Entre el 65–80% de los pacientes presentan diverticulosis a los 80 años [1] y alrededor del 15–25% de éstos presentarán al menos un episodio de diverticulitis aguda [2], de los cuales a su vez 25% requerirán de tratamiento quirúrgico [3].

La diverticulitis aguda complicada ha sido estratificada en cuatro estadios según la clasificación propuesta por Hinchey en el año 1978 [4]. El estadio I de esta clasificación corresponde a un flemón diverticular o pequeño absceso pericólico, mientras que el estadio II representa un absceso de mayor tamaño o pelviano. En ambos casos, el tratamiento antibiótico endovenoso, asociado o no a la colocación de un drenaje percutáneo guiado bajo imágenes, ha sido y continúa siendo la conducta terapéutica más aceptada [5,6]. El estadio III corresponde a una peritonitis purulenta generalizada, mientras que el estadio IV hace referencia a una peritonitis fecal. Mientras que en esta última la operación de Hartmann es la conducta más aceptada, para la peritonitis purulenta las opciones terapéuticas son más variadas e incluyen desde la resección del segmento afectado con anastomosis primaria (asociada o no a una ostomía de derivación), hasta la operación de Hartmann [5–7]. Sin embargo, la morbilidad asociada a estos procedimientos en un medio séptico ha sido históricamente elevada [8].

En 1996, O'Sullivan y cols. reportaron su experiencia con un procedimiento mínimamente invasivo “no resectivo” para el tratamiento de la diverticulitis Hinchey III, conocido como lavado peritoneal laparoscópico (LPL) [9]. Este método consiste en realizar una laparoscopia exploradora en la cual se constata el tipo y magnitud de la peritonitis, para luego realizar el lavado profuso de la cavidad peritoneal. Según esta propuesta, el lavado y drenaje permite controlar el foco séptico abdominal evitando, de esta manera, la resección colónica y la potencial confección de una ostomía. Este procedimiento ha ido ganando terreno como alternativa al tratamiento quirúrgico resectivo debido a que ha sido asociado a un menor tiempo operatorio, menor morbilidad y menor tasa de pacientes ostomizados que la cirugía resectiva [10–12]. Sin embargo, entre 2–25% de los LPL fracasan y los pacientes deben ser reoperados y sometidos a una colectomía durante la misma internación [13–19].

El manejo a largo plazo de aquellos pacientes cuyo LPL fue exitoso, es controversial. Algunos autores realizan una sigmoidectomía electiva en forma sistemática a todos los pacientes luego del alta [13], mientras que otros sólo la indican en aquellos casos que se presentan con complicaciones crónicas de la enfermedad diverticular (fístulas o estenosis) o debido a episodios recurrentes [20,21].

Actualmente, existe consenso en que la indicación de una sigmoidectomía electiva posterior a una diverticulitis aguda tratada en forma conservadora, debe ser individualizada según cada caso [5,7,22]. Uno de los principales factores que determinan esta decisión es la aparición de nuevos episodios de diverticulitis aguda, o sea, de episodios recurrentes. Éstos ocurren en el 5-40% de los casos, siendo más frecuentes en aquellos pacientes que requirieron drenajes percutáneos de abscesos intraabdominales [23–25]. Otros factores de riesgo asociados a recurrencia han sido descritos, tales como la edad avanzada, el sexo femenino, el tabaquismo y la obesidad [26].

A pesar de que el LPL es un procedimiento descrito hace más de 20 años, los resultados a largo plazo de esta estrategia terapéutica han sido escasamente reportados. Conocer el índice de recurrencia de la enfermedad luego de un lavado exitoso e identificar los factores asociados a su aparición, resulta de gran relevancia, al momento de seleccionar los pacientes que realmente se beneficien de una sigmoidectomía electiva.

El objetivo de este trabajo es conocer el índice de recurrencia de diverticulitis aguda luego de un LPL exitoso por peritonitis diverticular Hinchey III, y determinar los factores de riesgo asociados a este evento.

Pregunta

¿Cuál es la recurrencia de diverticulitis aguda posterior al LPL y cuáles son los factores de riesgo asociados?

Objetivos

Objetivo primario

- Determinar la tasa de recurrencia de diverticulitis aguda en pacientes que tuvieron un LPL exitoso por una peritonitis diverticular Hinchey III.

Objetivos secundarios

- Identificar factores de riesgo asociados a la aparición de recurrencia de diverticulitis post LPL exitoso.
- Determinar la tasa de resección colónica posterior a un LPL exitoso.

Métodos

Población

A partir de una base de datos específica, mantenida de forma prospectiva, se seleccionaron pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico intraoperatorio de peritonitis purulenta de origen diverticular (Hinchey III), a los que se les realizó un LPL entre junio 2006 y diciembre 2019. Fueron excluidos los fracasos de LPL y aquellos pacientes en los que se realizó el diagnóstico de cáncer en el segmento de colon afectado luego del lavado. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Protocolos de Investigación de la institución.

Procedimiento clínico-quirúrgico del episodio índice

Luego de la evaluación clínica inicial, todos los casos sospechosos de diverticulitis aguda fueron confirmados mediante una tomografía computada (TC) abdominopelviana. Los pacientes fueron reanimados con cristaloides y antibióticos endovenosos (500 mg de

ciprofloxacina y 1000 mg de ornidazol). A aquellos pacientes que presentaron un cuadro compatible con abdomen agudo y sospecha de peritonitis generalizada, se les indicó la cirugía. En quirófano, los pacientes fueron colocados en posición de litotomía modificada, con sonda nasogástrica y vesical. La laparoscopia exploradora se realizó a través de un puerto umbilical de 12 mm. Además, se colocaron dos trócares de 5 mm en los cuadrantes superior e inferior derecho. Se utilizó un tercer trocar adicional según la preferencia del cirujano en el cuadrante inferior izquierdo. Una vez dentro de la cavidad abdominal, se realizó una meticolosa exploración para descartar otras causas de peritonitis. Las estructuras pélvicas y las asas intestinales fueron removidas de la pelvis usando disección roma. El lavado laparoscópico fue iniciado por la pelvis. El colon sigmoideo se dejó en su sitio sin movilización adicional, y se realizó una revisión cuidadosa para identificar la presencia de una perforación. De no detectarse una perforación manifiesta, se realizó una prueba hidroneumática, que se basó en el clampeo del colon proximal al segmento afectado, la irrigación de la pelvis con abundante solución salina, y la posterior insuflación del colon a través del ano mediante un rectoscopio rígido. La introducción de aire se realizó hasta observar la completa insuflación del segmento colónico de interés. La prueba hidroneumática fue considerada positiva cuando, sumergido el segmento comprometido, se evidenció salida de burbujas de aire. A todos los pacientes con prueba positiva se les indicó la resección colónica. De no detectarse una perforación, se procedió a completar el lavado laparoscópico de toda la cavidad peritoneal, incluyendo sistemáticamente ambos espacios parietocólicos y subfrénicos, hasta obtener un líquido claro (Fig. 1). Una vez finalizado el lavado, se colocaron drenajes de succión. Al menos un drenaje fue colocado en el fondo de saco de Douglas en todos los pacientes. La decisión de colocar más drenajes adicionales y su ubicación fue decisión del cirujano actuante. El tratamiento antibiótico endovenoso continuó durante 5 a 7 días. La alimentación enteral fue iniciada de acuerdo con el progreso clínico y la tolerancia de cada paciente.

Todos los pacientes fueron seguidos durante su internación posterior al procedimiento hasta el alta hospitalaria. Se consideró como éxito del LPL a aquellos casos que presentaron resolución completa de los síntomas (dolor abdominal, fiebre o distensión abdominal) durante los 30 días posteriores al LPL y que no requirieron de una colectomía ni fallecieron durante ese periodo. Estos pacientes fueron incluidos en el seguimiento de la cohorte de estudio.

Seguimiento de los pacientes

Todos los pacientes fueron controlados en consultorios externos a la semana y al mes del alta del LPL y, posteriormente, cada 6 meses. En caso de no haber realizado el control de la manera estipulada, los pacientes fueron contactados telefónicamente para completar los datos de seguimiento. En todos los casos se realizó un colon por enema o videocolonoscopía de control según decisión del cirujano actuante. El diagnóstico de cáncer en el segmento colónico afectado fue confirmado mediante biopsia endoscópica, y estos pacientes fueron excluidos.

A aquellos pacientes con sospecha de un nuevo episodio de diverticulitis aguda se les realizó TC abdominopélvica (ver definición recurrencia de diverticulitis en apartado outcomes). Según la gravedad del episodio y los antecedentes clínicos del paciente, se decidió tratamiento ambulatorio o internación. La decisión de cirugía resectiva de urgencia y

el tipo de cirugía (resección y anastomosis primaria con o sin ostoma u operación de Hartmann) fue definida según la severidad del proceso séptico de la recurrencia. La indicación de cirugía resectiva electiva posterior a la recurrencia fue definida según cada caso en particular, en el que se consideraron fundamentalmente tres aspectos claves: el número y gravedad de los episodios, las características demográficas del paciente y sus comorbilidades [27,28].

Outcomes

La recurrencia de diverticulitis aguda fue definida como un nuevo episodio de diverticulitis aguda luego de un intervalo de 30 días sin síntomas posteriores a un LPL exitoso, considerado este último como el episodio índice. Los síntomas que aparecieron dentro de los 30 días posteriores al LPL fueron atribuidos al episodio índice y no fueron considerados como recurrencia. Los pacientes fueron diagnosticados por sospecha clínica (dolor abdominal en fosa ilíaca izquierda, fiebre, leucocitosis) y confirmados nuevamente mediante hallazgos tomográficos previamente descriptos [29]. Los nuevos episodios de diverticulitis aguda posterior al LPL fueron clasificados según se tratara de episodios complicados (con formación absceso, aire extraluminal o peritonitis asociada) y según requirieran o no de internación. La mediana de tiempo a primera recurrencia, es decir el periodo en el que la mitad de la población desarrolló un nuevo evento, también fue evaluada. Se definió como tasa de recurrencia (densidad de incidencia) a la relación entre el número de nuevos casos y la suma de los períodos de riesgo de cada uno de los individuos durante el seguimiento. Será expresada por cada 100 personas/año.

La tasa de resección colónica fue definida como el número de pacientes que fueron resecados de urgencia o electivamente luego de un LPL exitoso, sobre el total de pacientes incluidos.

Para determinar los factores de riesgo asociados a la recurrencia se analizaron variables sociodemográficas como edad, sexo, IMC [índice de masa corporal], tabaquismo, alcoholismo y comorbilidades según la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) y de Charlson. La obesidad fue definida como un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ y la corticoterapia crónica como el uso de corticoides sistémicos durante al menos tres meses consecutivos previos a la recurrencia. Además, se evaluaron los episodios de diverticulitis previos al LPL, considerado como variable categórica (al menos un episodio de diverticulitis previa al LPL) y de conteo (número de episodios previos). Los episodios previos fueron divididos según hubieran sido manejados mediante internación o de forma ambulatoria. Se consideraron variables clínico-quirúrgicas y tomográficas del episodio índice. Las primeras incluyeron el Mannheim peritonitis index (MPI) [30], estadía hospitalaria y morbilidad definida como la presencia de complicaciones de cualquier tipo dentro de los 30 días posteriores al LPL y clasificada según Clavien-Dindo [31]. Cualquier complicación mayor o igual a un grado 3 fue considerada una complicación mayor. Los hallazgos tomográficos del episodio índice fueron definidos según la clasificación de la World Society of Emergency Surgery (WSES) [32].

Análisis Estadístico

Las variables categóricas fueron reportadas como proporciones y las continuas como medias con sus respectivos desvíos estándar o medianas con sus rangos intercuartiles,

según distribución. Dado que la diverticulitis Hinchey III es una patología poco frecuente, y que el LPL es una técnica quirúrgica cuyas indicaciones son específicas y limitadas, se determinó incluir a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el periodo de estudio. La recurrencia fue evaluada como variable de tiempo al evento y fue analizada según el método de Kaplan-Meier y el log-rank test, censurando por muerte, pérdida de seguimiento o cirugía colónica resectiva en ausencia de recurrencia. Se realizó un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para ajustar por distintas covariables que fueron incorporadas por significancia estadística según modelos univariados o por su relevancia clínica. Dada la baja incidencia de la enfermedad y, por consiguiente, de eventos, hemos decidido relajar la regla del pulgar basándonos en la publicación de Vittinghoff y McCulloch [33]. El supuesto de riesgos proporcionales fue verificado mediante el test de Schoenfeld y el gráfico de log-log. Todos los tests estadísticos fueron a dos colas y un valor de p menor a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el software STATA® versión 13 (StataCorp LLC, Texas, Estados Unidos) para todos los análisis.

Resultados

Se realizaron 84 LPL en el periodo analizado (Fig. 2), de los cuales 70 resolvieron el cuadro séptico agudo sin necesidad de cirugía resectiva, lo que representa una tasa de éxito del LPL del 83,3%. Los 14 pacientes en que fracasó el LPL, sumado a un paciente en que se detectó un cáncer de colon durante el seguimiento, fueron excluidos.

En total, 69 pacientes constituyen la población analizada (edad promedio de 62,9 años y 53,6% mujeres). Las características sociodemográficas y preoperatorias se detallan en la Tabla 1, mientras que los hallazgos intraoperatorios y la evolución postoperatoria se describen en la Tabla 2.

Cuatro pacientes recibieron una cirugía resectiva en forma electiva sin haber presentado nuevos episodios: dos por estenosis diverticular, uno por fístula colónica crónica con requerimiento de drenaje percutáneo y otro por decisión del paciente. Ninguno de estos pacientes había presentado síntomas relacionados a estenosis o fístula previos al LPL. La mediana de tiempo desde el LPL a la cirugía electiva en estos cuatro pacientes fue de 4 meses (rango: 2–7 meses).

Luego de una mediana de seguimiento de 63 meses (RIQ: 35–97), 29 pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad, lo que constituye un 42% (IC 95%, 30,8%–54,2%) de recurrencia posterior a un LPL exitoso. De ellos, 14 (48,3%) debieron ser readmitidos para el manejo de los nuevos episodios, y 5 (17,2%) presentaron un cuadro de diverticulitis complicada, por lo que debieron ser operados de urgencia.

La recurrencia global acumulada a 1, 3 y 5 años fue de 30% (IC 95%, 20%–43%), 37,5% (IC 95%, 27%–51%) y 48,9% (IC 95%, 36%–64%), respectivamente (Fig. 3). La mediana de tiempo a la recurrencia fue de 74 meses (IC 95%, 24–no alcanzado), y la tasa de recurrencia de 13,8 casos por cada 100 pacientes/año (IC 95%, 9,6–20,4).

Cuatro pacientes sin recurrencia y 19 pacientes adicionales fueron sometidos a una colectomía, sólo 5 de ellas de emergencia (una operación de Hartmann, una resección con anastomosis primaria sin ostoma de protección y 3 resecciones con anastomosis primaria y ostoma de protección). Esto representa una tasa de resección colónica del 33,3% (IC 95%, 23%–45%). El riesgo acumulado de colectomía a 1, 3 y 5 años fue de 27,8% (IC 95%,

18%–40%), 34,5% (IC 95%, 24%–48%) y 34,5% (IC 95%, 24%–48%), respectivamente (fig. 4).

El tabaquismo (HR, 2,87; IC 95%, 1,22–6,5; $p = 0,016$) y los episodios de diverticulitis previos al LPL (HR, 5,2; IC 95%, 2,11–12,81; $p < 0,001$) se asociaron a un aumento del riesgo de recurrencia independientemente del resto de las variables analizadas (Tabla 3). El 47,3% de los pacientes con antecedentes de tabaquismo y el 68,2% de los que habían tenido episodios previos de diverticulitis presentaron recurrencia durante el primer año de seguimiento (Fig. 5 y 6).

Discusión

En esta cohorte retrospectiva, el 42% de los pacientes presentaron al menos un nuevo episodio de diverticulitis aguda posterior a un LPL exitoso, luego de una mediana de seguimiento de 63 meses. Más de la mitad de estos pacientes requirieron de una cirugía resectiva en algún momento del seguimiento, aunque sólo el 13,8% fueron operados de urgencia. A su vez, los episodios de diverticulitis aguda previos al LPL y el tabaquismo fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de nuevos episodios.

Pocos estudios han reportado los resultados a largo plazo de pacientes sometidos a LPL por un cuadro de diverticulitis aguda Hinchey III, por lo que el índice de recurrencia en estos pacientes es aún desconocido. Luego de un año de seguimiento del ensayo clínico DILALA [16], 16,3% de los pacientes del grupo de LPL presentaron recurrencia con requerimiento de internación. Recientemente, fueron publicados los resultados a dos años del mismo estudio [34], donde se reportan 8 recurrencias más con internación, 5 de ellas diverticulitis complicadas. Sin embargo, no se aclara cuántas recurrencias corresponden individualmente a cada paciente. El LLO study [35], un estudio multicéntrico, publicó una tasa de recurrencia de diverticulitis post LPL del 26,7% luego de una mediana de seguimiento de 22 meses. En nuestra serie, la tasa de readmisión por nuevos episodios fue de 20,3%, un valor similar al presentado por estos autores. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, los episodios ambulatorios no fueron contemplados en ninguno de ellos, lo que podría estar subestimando la verdadera recurrencia.

Una cuestión relevante es determinar si los nuevos episodios son de mayor o menor gravedad que el caso índice. Un estudio poblacional de Países Bajos evaluó los resultados alejados de 38 pacientes sometidos a un LPL en 10 hospitales universitarios entre 2008 y 2010 [21]. Luego de una mediana de seguimiento de 46 meses, 12 pacientes (31,6%) tuvieron una recurrencia. Siete de ellos tuvieron una diverticulitis complicada y requirieron de una cirugía de urgencia. Sin embargo, a diferencia de este estudio, en nuestra serie sólo 5 pacientes tuvieron diverticulitis complicada y debieron ser operados de urgencia.

En el congreso anual de la European Society of Coloproctology (ESCP) de Viena de 2019, se presentaron los resultados alejados del estudio SCANDiV [36]. Los resultados preliminares muestran que luego de una mediana de seguimiento de 59 meses, el grupo de LPL tuvo menor índice de ostoma y, previsiblemente, una mayor tasa de recurrencia que el grupo de sigmoidectomía. El 21% de los pacientes sometidos a LPL tuvieron nuevos episodios en el periodo analizado, aunque en los datos disponibles no queda claro si esto incluye también los casos tratados en forma ambulatoria, así como tampoco hace referencia

a la gravedad de los nuevos episodios. Llamativamente, el 27% de los pacientes fueron resecados, lo que indica que incluso bajo las condiciones de seguimiento más estrictas, como son las de un ensayo clínico, aún no están definidas las indicaciones de resección posteriores a un LPL exitoso.

Un reciente estudio italiano que incluyó pacientes con diverticulitis Hinchey II y III, reportó una tasa de recurrencia de 27% (6 de 22) luego de 6 meses de seguimiento en el grupo de LPL. Cuatro de estos pacientes fueron operados en forma electiva. A pesar del corto seguimiento de esta serie, podemos establecer algunas similitudes con nuestros hallazgos. Al igual que en nuestro estudio, la tasa de recurrencia en los primeros meses de seguimiento ronda el 30%. Sin embargo, luego del primer año de seguimiento, el riesgo de recurrencia en nuestra serie disminuye ostensiblemente, manteniéndose estable de allí en adelante. A partir del segundo año de seguimiento, cada año aporta sólo un 5% de aumento en el riesgo de recurrencia. Otros autores también han observado que el riesgo de recurrencia disminuye a medida que nos alejamos del episodio índice. Un estudio poblacional que incluyó 3148 casos de diverticulitis complicada con un absceso, determinó que la tasa de recurrencia en el grupo que requirió de drenaje percutáneo fue de 23,6%, y más de la mitad de los casos ocurrieron en el primer año de seguimiento [37]. En un estudio poblacional canadiense de 14.124 pacientes el índice de recurrencia global fue de 8% y 55% de las mismas ocurrieron durante el primer año [24]. Del mismo modo, en otro estudio en el que las tasas de recurrencia fueron aún más altas, 66% de las mismas ocurrieron en los primeros 6 meses de seguimiento y 82% durante el primer año posterior al episodio índice [38].

Aunque las tasas de recurrencia pueden ser altas en pacientes que han tenido una diverticulitis complicada, como es el caso de los pacientes que requieren de un LPL, la cirugía resectiva podría omitirse en ciertas situaciones. Un estudio retrospectivo incluyó pacientes con importantes comorbilidades que fueron tratados con drenaje percutáneo por abscesos diverticulares y que no se sometieron a una colectomía posterior [39]. Luego de más de 7 años de seguimiento, el 16% pacientes tuvieron recurrencias no complicadas y el 13% tuvieron abscesos recurrentes que fueron tratados exitosamente mediante un drenaje percutáneo. Dicho estudio concluye que el manejo conservador de pacientes con episodios recurrentes puede ser seguro en casos seleccionados. Otro estudio más reciente [40] evaluó los resultados alejados de 107 pacientes que habían sido tratados de forma conservadora por abscesos diverticulares. El 20% de los pacientes tuvieron recurrencia luego de una mediana de seguimiento de 110 meses. Sólo 4 de estos pacientes requirieron de tratamiento quirúrgico para el manejo de los nuevos episodios. Un pequeño estudio aleatorizado evaluó el manejo conservador versus la cirugía resectiva en pacientes que habían tenido un episodio de diverticulitis con aire extraluminal en los estudios por imágenes [41]. Al igual que los anteriores, la mayoría de los pacientes del grupo de observación no requirieron cirugía electiva. En una serie heterogénea que incluyó pacientes con Hinchey II, III y IV a los que se les realizó un LPL, demostró que luego de una mediana de seguimiento de 54 meses, sólo 7% de los pacientes debieron ser operados en forma electiva por episodios recurrentes de diverticulitis [42]. En este mismo sentido, en el LLO study [35] menos de la mitad de los pacientes que presentaron recurrencia requirieron de una cirugía resectiva posterior al LPL exitoso. Estos valores son levemente inferiores al 65,5% presentado en nuestra serie, aunque esto podría explicarse por el menor tiempo de seguimiento en el estudio multicéntrico. A pesar de estas diferencias, con estos datos

resulta evidente que un subgrupo de pacientes se beneficiaría de una conducta conservadora durante el seguimiento.

Una pregunta relevante es si es posible predecir qué pacientes van a tener mayor riesgo de recurrencia y si el manejo conservador debería omitirse en estos casos. Los factores asociados a recurrencia han sido evaluados con anterioridad. Los autores de un estudio inglés [26] con más de 65.000 pacientes tratados de forma no operatoria para su primer episodio de diverticulitis, encontraron una tasa de recurrencia de alrededor del 11,2% tras 4 años de seguimiento. El sexo femenino, la juventud, el tabaquismo, la obesidad y la diverticulitis complicada inicial fueron factores de riesgo para recurrencia y para cirugía de emergencia. La asociación entre tabaquismo y enfermedad diverticular ya ha sido descrita por otros autores. Una revisión sistemática [43] que incluyó seis estudios prospectivos epidemiológicos, encontró que los fumadores actuales y exfumadores tenían un mayor riesgo de enfermedad diverticular, con más complicaciones asociadas y que este riesgo aumentaba ante un mayor número de cigarrillos diarios. El mecanismo subyacente podría ser multifactorial. El tabaquismo es un agente proinflamatorio que disminuye la formación de colágeno, aumenta la motilidad intestinal y la presión intraluminal, altera la irrigación y aumenta la permeabilidad colónica [44–46]. Estudios recientes han demostrado que el tabaquismo altera el microbioma intestinal [47] y que estos cambios también podrían contribuir a una mayor incidencia de diverticulitis [48].

El número de episodios previos ha sido asociado con mayor recurrencia por otros autores. Una revisión sistemática que incluyó 35 estudios con más de 390.000 pacientes, encontró que el riesgo de recurrencia se duplica después de dos episodios previos y el riesgo aumenta aún más con cada nuevo episodio [49]. Los autores concluyen que la resección electiva puede ser una opción factible luego de múltiples episodios considerando los factores de riesgo y las preferencias del paciente. En el LLO study [35], la edad, el sexo masculino y la ausencia de episodios de diverticulitis previos al LPL fueron factores protectores para la aparición de recurrencia posteriores a dicho tratamiento. El riesgo de recurrencias de diverticulitis no complicadas aumenta ante un mayor número de diverticulitis previas, aunque podría no aumentar el riesgo de eventos más severos que requieran de una resolución quirúrgica de urgencia [50]. Incluso, la morbimortalidad asociada al nuevo episodio parece ser similar entre pacientes con múltiples episodios y aquellos con 1 o 2 ataques previos [51].

La identificación de factores de riesgo que predisponen a recurrencia resulta clínicamente relevante. En base a los hallazgos descritos anteriormente, podríamos considerar que, en un paciente con un cuadro de diverticulitis aguda Hinchey III con antecedentes de episodios previos y/o tabaquismo, superado el LPL exitoso, debería considerarse firmemente la cirugía resectiva electiva superado el evento agudo. Incluso, ante esta situación podría plantearse una cirugía resectiva en agudo en vez del LPL. Futuros trabajos deberían enfocarse en abordar esta población en particular.

Este trabajo tiene algunas limitaciones que es relevante mencionar. En primer lugar, se trata de una cohorte retrospectiva por lo que no pueden descartarse sesgos de información, especialmente referentes a episodios de diverticulitis subclínicos por los que el paciente pudiera no haber consultado. A pesar de ello, la población seleccionada para el estudio forma parte de un grupo mayor, cuyos datos son recolectados de manera prospectiva en un base de datos especialmente dedicada, lo que exige un seguimiento exhaustivo en todos los casos. En segundo lugar, el número de pacientes incluidos en el análisis puede resultar

pequeño para encontrar diferencias significativas entre los grupos. Esto podría deberse a que esta es una técnica quirúrgica que tiene indicaciones muy precisas para una población reducida de pacientes con peritonitis diverticular. En tercer lugar, en el presente trabajo no se realizó una evaluación de calidad de vida de los pacientes, considerando si ésta podría verse alterada por la recurrencia, el número de episodios y la gravedad de los mismos. En cuarto lugar, debido a que los LPL son procedimientos de urgencia que en nuestra serie han sido llevados a cabo durante un periodo de tiempo prolongado (más de 10 años), el número de cirujanos intervinientes es elevado. Esto podría generar variabilidad en la técnica quirúrgica y, secundariamente, en los resultados postoperatorios. En quinto lugar, el número limitado de eventos puede condicionar el uso de regresión de Cox para el análisis de los datos. Sin embargo, observamos que el número de pacientes en riesgo recién disminuye a partir del mes 36 de seguimiento. Si bien a partir de ese momento la estimación podría no tener la fortaleza necesaria, es en el primer año donde la recurrencia ocurre con mayor frecuencia.

Por otro lado, este trabajo presenta fortalezas que caben destacar. En primer lugar, la presente es una de las series de centro único más numerosas y, hasta el momento, de mayor seguimiento de la bibliografía. En segundo lugar, este estudio incluye una población homogénea, ya que en todos los casos los LPL fueron realizados en pacientes con diverticulitis Hinchey III, lo que la diferencia de muchas otras series publicadas que incluyen distintos grados de diverticulitis aguda complicada. Por último, la definición de recurrencia exige una confirmación tomográfica, lo que le da más objetividad al diagnóstico, descartando otras causas de dolor abdominal que semejen una diverticulitis.

Conclusión

La recurrencia de diverticulitis posterior a un LPL exitoso es frecuente, aunque disminuye luego del primer año de seguimiento. La gran mayoría de los nuevos episodios responden favorablemente al tratamiento no operatorio. El tabaquismo y los episodios previos de diverticulitis aguda aumentan en forma independiente el riesgo de nuevos episodios de diverticulitis en estos pacientes. Estas dos variables deben ser consideradas para indicar una cirugía electiva después de un LPL exitoso y deben ser discutidas de inmediato con el paciente luego del alta.

Agradecimientos

Agradezco a los médicos residentes, fellows y administrativos del servicio de cirugía que han colaborado en la recopilación de datos para el presente trabajo.

Financiamiento

El presente estudio no cuenta con financiamiento externo. Los gastos de recurso necesarios para la investigación fueron contemplados por el servicio de Cirugía General.

Los investigadores no presentan conflicto de interés en la presente investigación

Referencias bibliográficas

1. Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Can J Gastroenterol*. 2011;25: 385–389.
2. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA*. 2014;311: 287–297.
3. Li D, Baxter NN, McLeod RS, Moineddin R, Wilton AS, Nathens AB. Evolving practice patterns in the management of acute colonic diverticulitis: a population-based analysis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57: 1397–1405.
4. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*. 1978;12: 85–109.
5. 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;63: 728–747.
6. 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. *World J Emerg Surg*. 2020;15: 32.
7. Binda GA, Cuomo R, Laghi A, Nascimbeni R, Serventi A, Bellini D, et al. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol*. 2015;19: 615–626.
8. Oberkofler CE, Rickenbacher A, Raptis DA, Lehmann K, Villiger P, Buchli C, et al. A multicenter randomized clinical trial of primary anastomosis or Hartmann's procedure for perforated left colonic diverticulitis with purulent or fecal peritonitis. *Ann Surg*. 2012;256: 819–26; discussion 826–7.
9. O'Sullivan GC, Murphy D, O'Brien MG, Ireland A. Laparoscopic management of generalized peritonitis due to perforated colonic diverticula. *Am J Surg*. 1996;171: 432–434.
10. Myers E, Hurley M, O'Sullivan GC, Kavanagh D, Wilson I, Winter DC. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg*. 2007;95: 97–101.
11. Rogers AC, Collins D, O'Sullivan GC, Winter DC. Laparoscopic lavage for perforated diverticulitis: a population analysis. *Dis Colon Rectum*. 2012;55: 932–938.
12. Rossi GL, Mentz R, Bertone S, Ojea Quintana G, Bilbao S, Im VM, et al. Laparoscopic peritoneal lavage for Hinchey III diverticulitis: is it as effective as it is applicable? *Dis Colon Rectum*. 2014;57: 1384–1390.
13. Karoui M, Champault A, Pautrat K, Valleur P, Cherqui D, Champault G. Laparoscopic peritoneal lavage or primary anastomosis with defunctioning stoma for Hinchey 3 complicated diverticulitis: results of a comparative study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:

609–615.

14. Swank HA, Mulder IM, Hoofwijk AGM, Nienhuijs SW, Lange JF, Bemelman WA, et al. Early experience with laparoscopic lavage for perforated diverticulitis. *Br J Surg*. 2013;100: 704–710.
15. Vennix S, Musters GD, Mulder IM, Swank HA, Consten EC, Belgers EH, et al. Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: a multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2015;386: 1269–1277.
16. Thornell A, Angenete E, Bisgaard T, Bock D, Burcharth J, Heath J, et al. Laparoscopic Lavage for Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016;164: 137–145.
17. Angenete E, Thornell A, Burcharth J, Pommergaard H-C, Skullman S, Bisgaard T, et al. Laparoscopic Lavage Is Feasible and Safe for the Treatment of Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: The First Results From the Randomized Controlled Trial DILALA. *Ann Surg*. 2016;263: 117–122.
18. Schultz JK, Yaqub S, Wallon C, Blecic L, Forsmo HM, Folkesson J, et al. Laparoscopic Lavage vs Primary Resection for Acute Perforated Diverticulitis: The SCANDIV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314: 1364–1375.
19. Cirocchi R, Trastulli S, Vettoreto N, Milani D, Cavaliere D, Renzi C, et al. Laparoscopic peritoneal lavage: a definitive treatment for diverticular peritonitis or a “bridge” to elective laparoscopic sigmoidectomy?: a systematic review. *Medicine* . 2015;94: e334.
20. White SI, Frenkiel B, Martin PJ. A ten-year audit of perforated sigmoid diverticulitis: highlighting the outcomes of laparoscopic lavage. *Dis Colon Rectum*. 2010;53: 1537–1541.
21. Sneider D, Lambrichts DPV, Swank HA, Blanken-Peeters CFJM, Nienhuijs SW, Govaert MJPM, et al. Long-term follow-up of a multicentre cohort study on laparoscopic peritoneal lavage for perforated diverticulitis. *Colorectal Dis*. 2019;21: 705–714.
22. Schultz JK, Azhar N, Binda GA, Barbara G, Biondo S, Boermester MA, et al. European Society of Coloproctology: guidelines for the management of diverticular disease of the colon. *Colorectal Dis*. 2020. doi:10.1111/codi.15140
23. Rose J, Parina RP, Faiz O, Chang DC, Talamini MA. Long-term Outcomes After Initial Presentation of Diverticulitis. *Ann Surg*. 2015;262: 1046–1053.
24. Li D, de Mestral C, Baxter NN, McLeod RS, Moineddin R, Wilton AS, et al. Risk of readmission and emergency surgery following nonoperative management of colonic diverticulitis: a population-based analysis. *Ann Surg*. 2014;260: 423–30; discussion 430–1.
25. Kaiser AM, Jiang J-K, 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: 910–917.
26. El-Sayed C, Radley S, Mytton J, Evison F, Ward ST. Risk of Recurrent Disease and Surgery Following an Admission for Acute Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2018;61:

382–389.

27. Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S, Morris AM. Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review. *JAMA Surg.* 2014;149: 292–303.
28. Klarenbeek BR, Samuels M, van der Wal MA, van der Peet DL, Meijerink WJ, Cuesta MA. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease. *Ann Surg.* 2010;251: 670–674.
29. Ambrosetti P. Acute diverticulitis of the left colon: value of the initial CT and timing of elective colectomy. *J Gastrointest Surg.* 2008;12: 1318–1320.
30. Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. [The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis]. *Chirurg.* 1987;58: 84–92.
31. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250: 187–196.
32. Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, Di Saverio S, Coccolini F, Griffiths EA, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World J Emerg Surg.* 2015;10: 3.
33. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol.* 2007;165: 710–718.
34. Kohl A, Rosenberg J, Bock D, Bisgaard T, Skullman S, Thornell A, et al. Two-year results of the randomized clinical trial DILALA comparing laparoscopic lavage with resection as treatment for perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2018;105: 1128–1134.
35. Binda GA, Bonino MA, Siri G, Di Saverio S, Rossi G, Nascimbeni R, et al. Multicentre international trial of laparoscopic lavage for Hinchey III acute diverticulitis (LLO Study). *Br J Surg.* 2018;105: 1835–1843.
36. N. Azhar, A. Johanssen, T. Sundström, S. Yaqub, J. Folkesson, F. Dahl, C. Wallon, H. Körner, L. Blesic, H. Forsmo, T. Øresland, P. Buchwald & J. K. Schultz. Laparoscopic lavage versus primary resection for acute perforated purulent diverticulitis: Long-term outcomes from the Scandinavian randomised trial (SCANDIV). Abstracts of the 14th Scientific and Annual Meeting of the European Society of Coloproctology, Austria Centre, 25–27 September 2019. *Colorectal Disease*; 2019. p. 3 (B1).
37. Gregersen R, Andresen K, Burcharth J, Pommergaard H-C, Rosenberg J. Long-term mortality and recurrence in patients treated for colonic diverticulitis with abscess formation: a nationwide register-based cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33: 431–440.
38. Mueller MH, Glatzle J, Kasperek MS, Becker HD, Jehle EC, Zittel TT, et al. Long-term outcome of conservative treatment in patients with diverticulitis of the sigmoid colon. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2005. pp. 649–654. doi:10.1097/00042737-200506000-00009
39. Gaertner WB, Willis DJ, Madoff RD, Rothenberger DA, Kwaan MR, Belzer GE, et al. Percutaneous drainage of colonic diverticular abscess: is colon resection necessary?

Dis Colon Rectum. 2013;56: 622–626.

40. Buchwald P, Dixon L, Wakeman CJ, Eglinton TW, Frizelle FA. Hinchey I and II diverticular abscesses: long-term outcome of conservative treatment. *ANZ J Surg.* 2017;87: 1011–1014.
41. You K, Bendl R, Taut C, Sullivan R, Gachabayov M, Bergamaschi R, et al. Randomized clinical trial of elective resection versus observation in diverticulitis with extraluminal air or abscess initially managed conservatively. *Br J Surg.* 2018;105: 971–979.
42. Sorrentino M, Brizzolari M, Scarpa E, Malisan D, Bruschi F, Bertozzi S, et al. Laparoscopic peritoneal lavage for perforated colonic diverticulitis: a definitive treatment? Retrospective analysis of 63 cases. *Tech Coloproctol.* 2015;19: 105–110.
43. Aune D, Sen A, Leitzmann MF, Tonstad S, Norat T, Vatten LJ. Tobacco smoking and the risk of diverticular disease—a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Colorectal Dis.* 2017;19: 621–633.
44. Thomas GAO, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of Disease: nicotine—a review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2: 536–544.
45. Turunen P, Wikström H, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P, Kruuna O, Scheinin T. Smoking increases the incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon. *Scand J Surg.* 2010;99: 14–17.
46. Papagrigroriadis S, Macey L, Bourantas N, Rennie JA. Smoking may be associated with complications in diverticular disease. *Br J Surg.* 1999;86: 923–926.
47. Huang C, Shi G. Smoking and microbiome in oral, airway, gut and some systemic diseases. *J Transl Med.* 2019;17: 225.
48. Skowron KB, Shogan BD, Rubin DT, Hyman NH. The New Frontier: the Intestinal Microbiome and Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2018;22: 1277–1285.
49. Hupfeld L, Burcharth J, Pommergaard H-C, Rosenberg J. Risk factors for recurrence after acute colonic diverticulitis: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32: 611–622.
50. Sallinen V, Mali J, Leppäniemi A, Mentula P. Assessment of risk for recurrent diverticulitis: a proposal of risk score for complicated recurrence. *Medicine.* 2015;94: e557.
51. Chapman JR, Dozois EJ, Wolff BG, Gullerud RE, Larson DR. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? *Ann Surg.* 2006;243: 876–830; discussion 880–3.

Figuras y Tablas

Figura 1. Algoritmo de la estrategia intraoperatoria de pacientes con peritonitis de origen diverticular

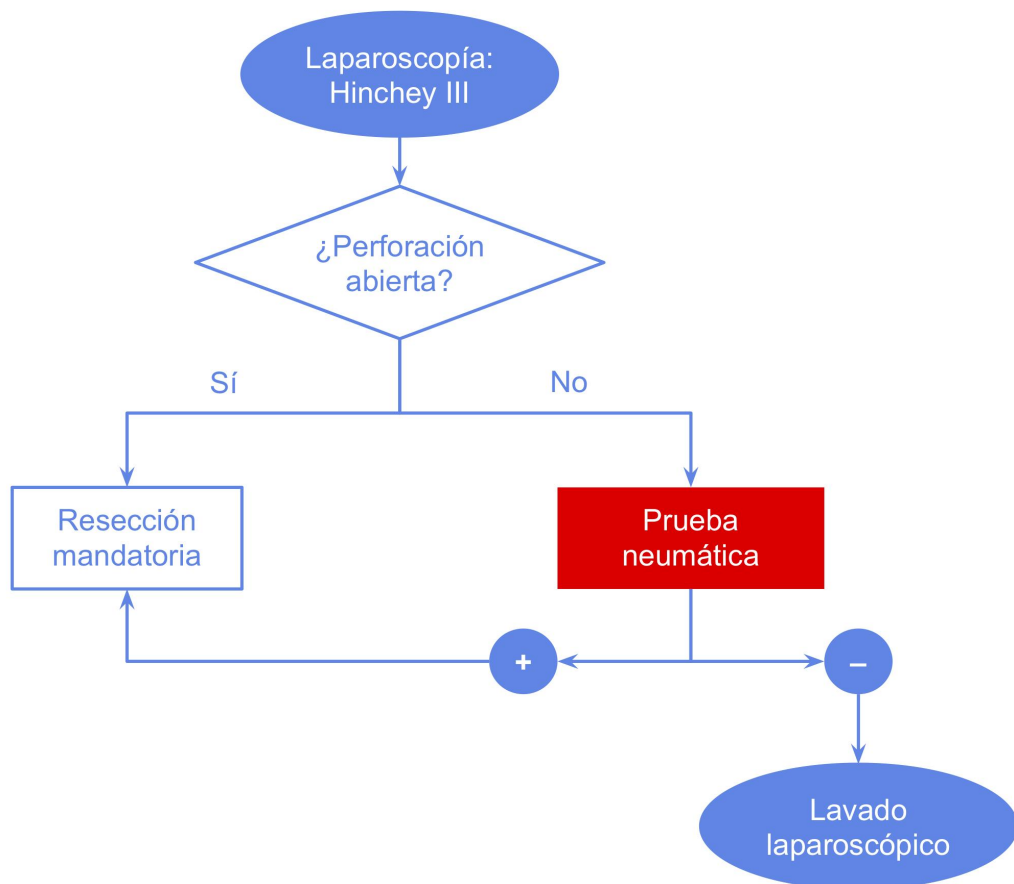


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio, que muestra los resultados del lavado laparoscópico para la diverticulitis aguda Hinchey III a largo plazo

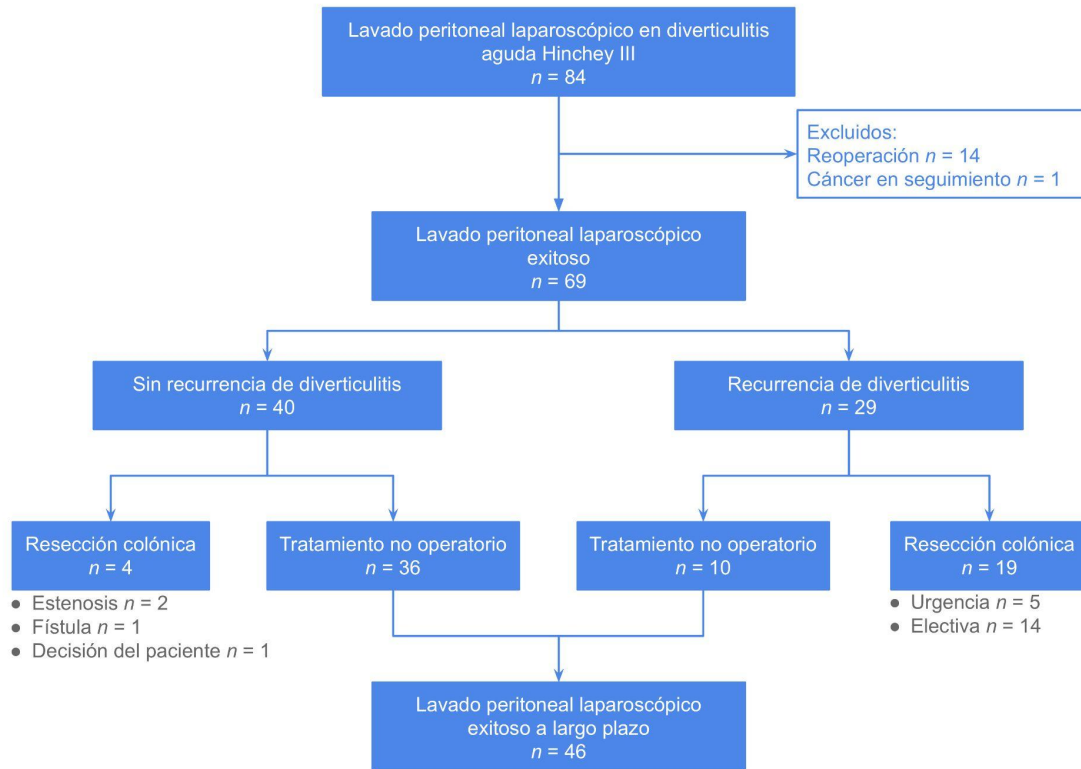


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia acumulada en pacientes sometidos a lavado peritoneal laparoscópico

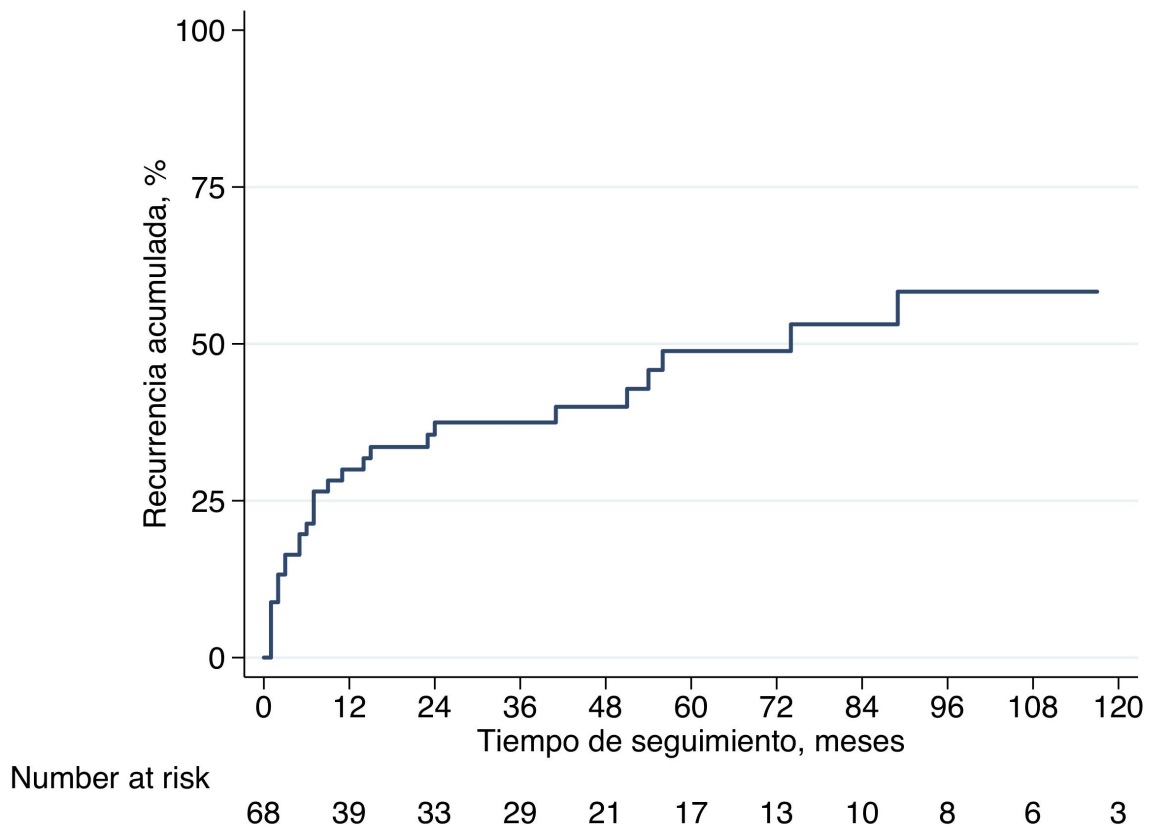


Figura 4. Tasa de resección colónica posterior a LPL exitoso debido a recurrencia.

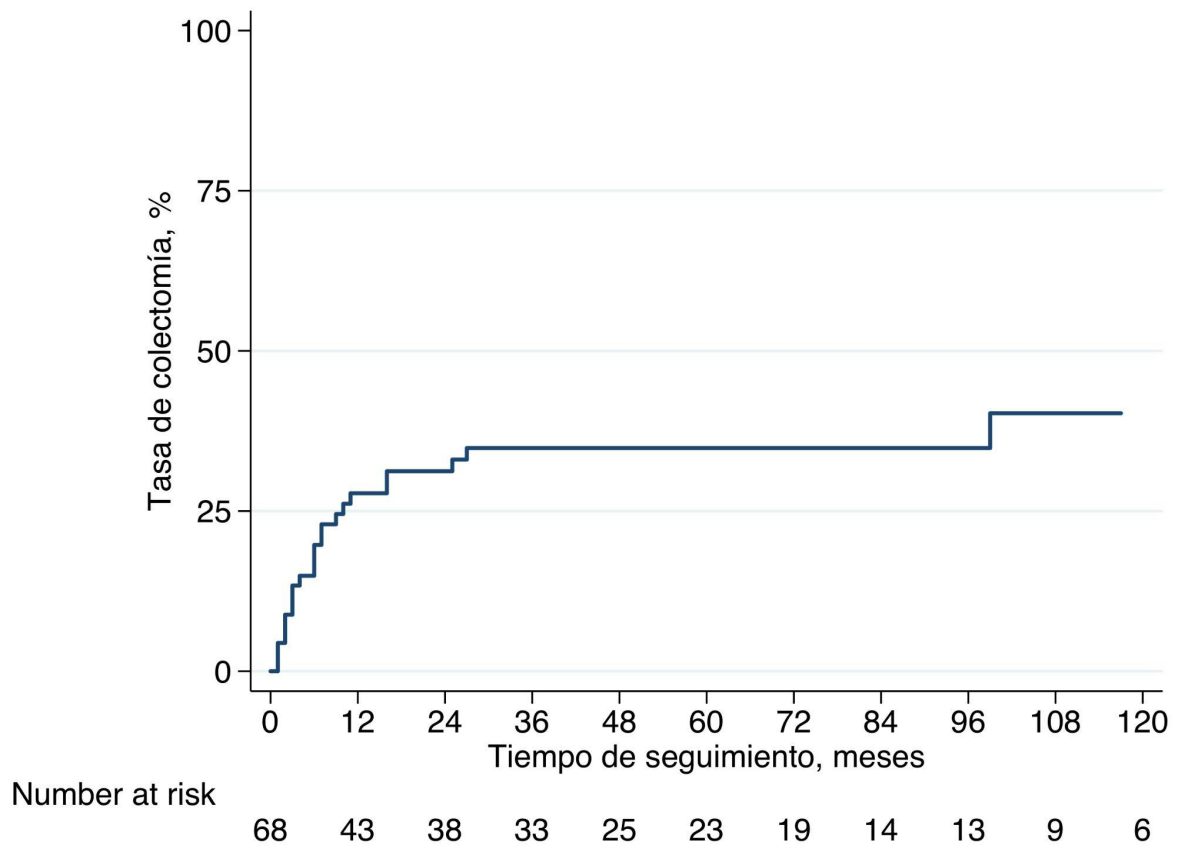


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia acumulada en pacientes sometidos a lavado peritoneal laparoscópico según antecedentes de tabaquismo.

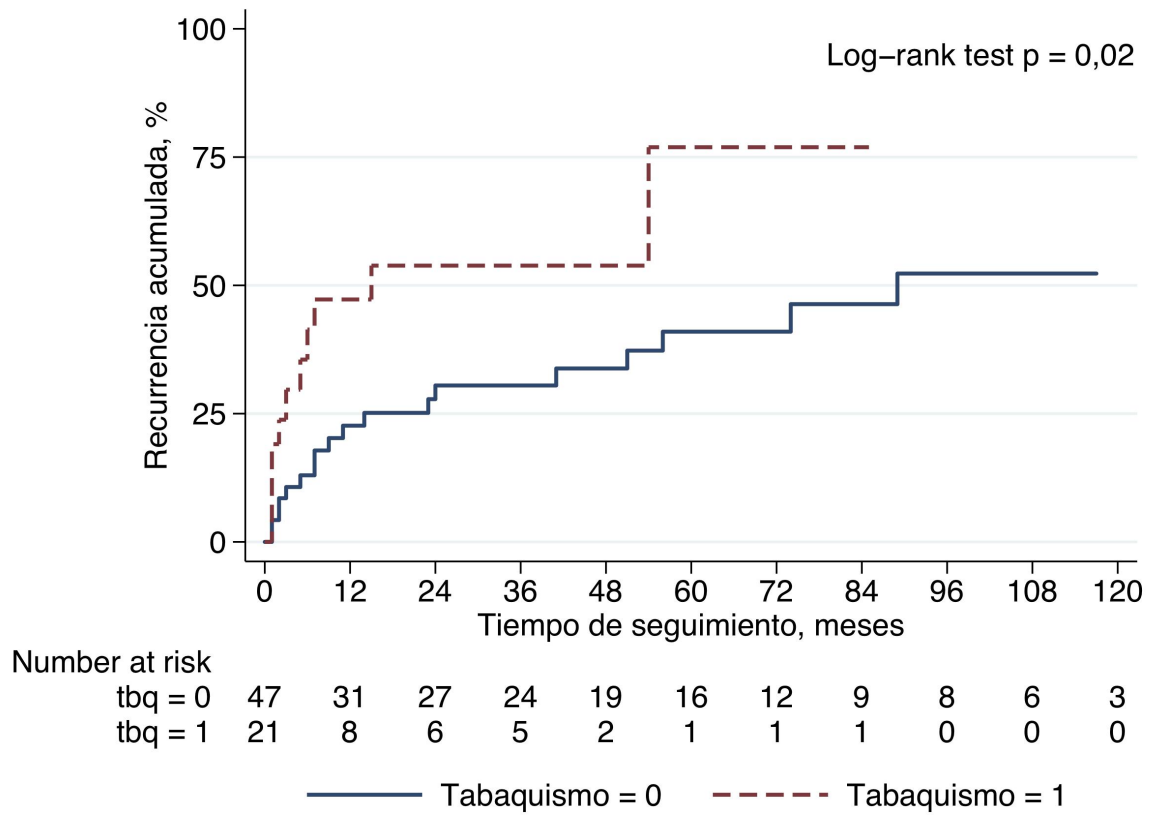
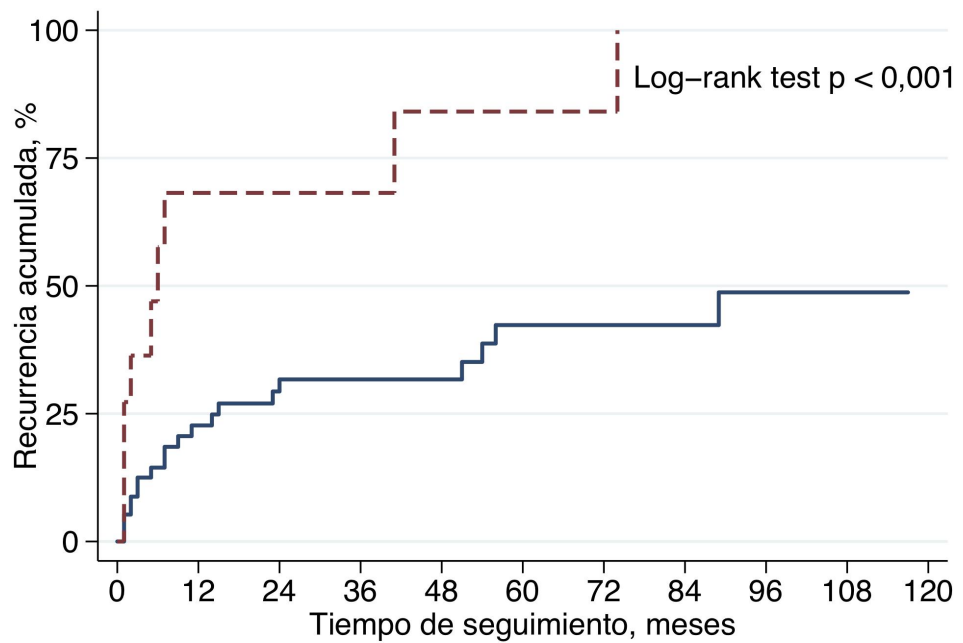


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para recurrencia acumulada en pacientes sometidos a lavado peritoneal laparoscópico según antecedentes de episodios previos de diverticulitis aguda.



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
epis_prev_global = 0	57	36	30	27	20	16	12	10	8	6	3	
epis_prev_global = 1	11	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	

— Episodios previos = 0 - - - Episodios previos = 1

Tabla 1. Datos demográficos y preoperatorios de pacientes sometidos a lavado peritoneal laparoscópico por diverticulitis Hinchey III

Lavado peritoneal laparoscópico en Hinchey III (n = 69)	
Edad, media (DS)	62,9 (15,4)
Mujeres, n (%)	37 (53,6)
IMC (kg/m ²), media (DS)	27,9 (5,4)
Clasificación de ASA, n (%)	
1	3 (4,3)
2	35 (50,7)
3	31 (44,9)
Charlson \geq 3, n (%)	35 (50,7)
Antecedentes personales, n (%)	
Cardiológicos	37 (53,6)
Pulmonares	19 (27,5)
Renales	4 (5,80)
Neurológicos	9 (13,0)
Diabetes	8 (11,6)
Inmunosupresión	1 (1,45)
Corticoterapia crónica	6 (8,70)
Tabaquismo	21 (30,4)
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	21 (30,4)
Alcoholismo	6 (8,70)
Episodio previo de diverticulitis, n (%)	12 (17,4)
Al menos uno con internación	6 (8,70)
Episodios previos, mediana (rango)	0 (0–5)
Clasificación de WSES (TC previa al LPL), n (%)*	
1A-1B	8 (12,9)
2A-2B	5 (8,06)
3	8 (12,9)
4	41 (66,1)

DS: desvío estándar; IMC: índice de masa corporal; ASA: American Society of Anesthesiologists; WSES: World Society of Emergency Surgery; TC: tomografía computada; LPL: lavado peritoneal laparoscópico.

*Corresponde a 62 pacientes con TC.

Tabla 2. Hallazgos intraoperatorios y evolución postoperatorios de pacientes sometidos a lavado peritoneal laparoscópico por diverticulitis Hinchey III

Lavado peritoneal laparoscópico en Hinchey III (n = 69)	
MPI, mediana (RIQ)	22 (17–26)
Volumen lavado (L), mediana (RIQ)	3 (2,5–3,5)
Número de drenajes, mediana (rango)	2 (1–4)
Morbilidad, n (%)	
Global	15 (21,7)
Mayor	6 (8,70)
Drenaje percutáneo postoperatorio, n (%)	6 (8,70)
Estadía hospitalaria (días), mediana (rango)	6 (3–41)
Admisiones a UTI, n (%)	24 (34,7)

MPI: Mannheim peritonitis index; RIQ: rango intercuartílico; UTI: unidad de terapia intensiva

Tabla 3. Análisis univariable y multivariable de riesgos proporcionales de Cox. Test del supuesto de riesgos proporcionales para el análisis multivariable según Shoenfeld (test global, $p = 0,64$).

	Análisis univariable			Análisis multivariable		
	HR	IC 95%	p-valor	HR	IC 95%	p-valor
Edad, cada 1 año	0,99	0,96 – 1	0,32	0,99	0,95 – 1,03	0,7
Sexo						
Hombre	1,00					
Mujer	0,88	0,4 – 1,76	0,74	0,92	0,4 – 2,2	0,84
Clasificación de ASA						
1	1,00					
2	0,49	0,1 – 2,2	0,35			
3	0,38	0,08 – 1,77	0,22			
Índice de Charlson						
Charlson < 3	1,00					
Charlson ≥ 3	0,84	0,41 – 1,8	0,65	0,79	0,26 – 2,37	0,68
Antecedentes personales						
Cardiológicos	0,75	0,36 – 1,56	0,45			
Pulmonares	1,04	0,44 – 2,48	0,92			
Renales	0,58	0,08 – 4,27	0,59			
Neurológicos	0,55	0,17 – 1,83	0,33			
Diabetes	1,47	0,5 – 4,3	0,48			
Inmunosupresión	0,00	NA	NA			
Corticoterapia crónica	0,72	0,17 – 3	0,65			
Tabaquismo	2,37	1,09 – 5,15	0,03	2,9	1,23 – 6,87	0,015
Obesidad	1,03	0,47 – 2,28	0,93	0,65	0,27 – 1,54	0,33
Alcoholismo	0,34	0,05 – 2,6	0,3			
Episodios previos						
Global	4,1	1,84 – 9,2	0,001	5,38	2,19 – 13,21	<0,001
Internación	3,2	1,22 – 8,5	0,02			
Clasificación de WSES						
1A-1B	1					
2A-2B	2,6	0,56 – 12,1	0,22			
3	0,68	0,15 – 3	0,61			
4	0,76	0,25 – 2,28	0,63			
Estadía hospitalaria, cada 1 día	1,00	0,93 – 1,07	0,93			
Morbilidad global	1,16	0,47 – 2,9	0,75			
Morbilidad mayor	1,70	0,5 – 5,74	0,39			
Drenaje percutáneo	1,70	0,5 – 5,74	0,39			

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ASA: American Society of Anesthesiologists; WSES: World Society of Emergency Surgery; NA: no analizable según el método

Anexo 1. Protocolo

Protocolo 3490

Versión 2

Fecha de aceptación original: junio 2018

Enmienda número 1

Fecha de enmienda: diciembre 2020

Recurrencia y factores de riesgo de diverticulitis aguda post lavado peritoneal laparoscópico en peritonitis diverticular Hinchey III

Maestrando: Juan Pablo Campana

Tutora de tesis: Cristina Elizondo

Director de tesis: Gustavo Rossi

Introducción

La enfermedad diverticular es una patología frecuente en las sociedades occidentales. Entre 65–80% de los pacientes presentan diverticulosis a los 80 años (1). Alrededor del 15–25% de los pacientes con diverticulosis presentarán al menos un episodio de diverticulitis (2), de los cuales un 25% requerirán de tratamiento quirúrgico (3). La diverticulitis complicada se clasifica según la clasificación de Hinchey en grados I a IV (4). El estadio I de Hinchey corresponde al flemón diverticular o al pequeño absceso pericólico y el II al absceso de mayor tamaño o pelviano. Por otro lado, los estadios III y IV hacen referencia a la peritonitis diverticular (purulenta o fecal, respectivamente), en los cuales la cirugía cumple un papel crítico para su tratamiento.

Desde su descripción en 1996 (5), el lavado peritoneal laparoscópico (LPL) ha ido ganando terreno como alternativa para el tratamiento quirúrgico de pacientes con diverticulitis Hinchey III, debido a que ha sido asociada a menor tiempo operatorio, menor morbimortalidad y menor tasa de ostomas que la cirugía resectiva (6–8). Entre el 2–25% de los LPL fracasan y deben someterse a una colectomía con o sin anastomosis durante la internación (9–14). Sin embargo, el manejo alejado más adecuado para los pacientes cuyo LPL fue exitoso es aún desconocido.

Actualmente, existe consenso en que la indicación de sigmoidectomía electiva posterior a una diverticulitis tratada en forma conservadora debe ser individualizada según cada caso (15,16). Uno de los principales factores que determinan esta decisión es la diverticulitis recurrente. Ésta ocurre en el 5-40% de los casos, siendo más frecuente en aquellos pacientes que requirieron drenajes percutáneos (17–19). Algunos estudios han identificado factores de riesgo asociados a recurrencia, tales como edad, sexo femenino, tabaquismo, obesidad y diverticulitis aguda complicada (20).

Debido a que el LPL es un procedimiento recientemente descrito, los resultados a largo plazo son aún poco conocidos. Identificar el índice de recurrencia y sus factores asociados resulta de gran relevancia, dado que es probable que sean solamente estos pacientes los que requieran de una cirugía resectiva en última instancia.

El objetivo de este trabajo es conocer el índice de recurrencia de diverticulitis aguda en pacientes que han sido sometidos a LPL por diverticulitis Hinchey III, y determinar los factores de riesgo para dicha recurrencia.

Pregunta

¿Cuál es la recurrencia de diverticulitis aguda posterior al LPL y cuáles son los factores de riesgo asociados?

Objetivo primario

- Determinar la tasa de recurrencia de diverticulitis aguda en pacientes que tuvieron un LPL exitoso por una peritonitis diverticular Hinchey III.

Objetivos secundarios

- Identificar factores de riesgo asociados a la aparición de recurrencia de diverticulitis post LPL exitoso.
- Determinar la tasa de sigmoidectomía posterior a un LPL exitoso.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio de tipo analítico, observacional de cohorte retrospectivo

Ámbito

Centro de referencia de tercer nivel de atención (Hospital Italiano de Buenos Aires)

Población

Se analizarán todos los pacientes que ingresaron al Hospital Italiano de Buenos Aires con diagnóstico presuntivo de diverticulitis Hinchey III entre junio 2006 y diciembre 2019.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico intraoperatorio de diverticulitis Hinchey III a los que se les realizó LPL en el Hospital Italiano de Buenos Aires en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes en quienes el LPL fracasó
- Pacientes a los que se les realizó colectomía electiva sin haber tenido recurrencia en el intervalo entre LPL y dicha cirugía electiva.

Definiciones

Éxito: Se entiende por LPL exitoso a aquel en el que el paciente no requiere de ninguna cirugía resectiva de colon en los 30 días posteriores al mismo.

Fracaso: Se entiende por fracaso a aquellos casos que requirieron de una cirugía colónica resectiva o que fallecieron luego de un LPL en los primeros 30 días posteriores a la cirugía. Los pacientes que requieran de drenajes percutáneos de abscesos posteriores al LPL no serán considerados fracasos del tratamiento.

Recurrencia: Se define como un nuevo episodio de diverticulitis aguda luego de un intervalo sin síntomas de 30 días posteriores a la cirugía de LPL. Los pacientes que fueran

programados para resección electiva no serán considerados para la recurrencia a menos que experimenten un episodio nuevo antes del procedimiento.

2. Operacionalización de variables

Variables de resultado

- **Recurrencia** (recurrencia): Definida como la presencia de al menos un episodio de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación 30 días posteriores a la cirugía de LPL o al DPA. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Fecha de primera recurrencia** (f_1ra_recurr)
- **Número de episodios** (nro_epis_post): Total de eventos de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación posteriores a la cirugía de LPL o al DPA. Variable cuantitativa discreta.
- **Cirugía posterior** (cirug_post): Se considerará positiva si el caso fuera operado de colectomía en forma electiva o de urgencia, luego 30 días posteriores al LPL/DPA. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí=1.
- **Cirugía electiva o de urgencia** (cirug_E/U): Variable cualitativa dicotómica. Electiva= 1; Urgencia= 0.
- **Ostomía en cirugía posterior** (ostoma): Necesidad de la realización de una ileostomía o colostomía en la cirugía. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Fecha de cirugía** (f_cirug)
- **Anatomía patológica de la colectomía** (ap_colect): Histología de la pieza de resección. Variable dicotómica. Diverticular= 0, Cáncer= 1.
- **Fecha de último seguimiento** (f_seg): Fecha de último contacto con el paciente, identificada a través de evolución en HCE o llamado telefónico al paciente.

Variables de exposición

Demográficas

- **Sexo** (sexo): Se define según sexo registrado en el empadronamiento de la historia clínica electrónica al momento del diagnóstico. Variable cualitativa dicotómica. Femenino= 0; Masculino= 1.
- **Edad** (edad): Se define como la edad del paciente al momento de la cirugía. Construida desde la fecha de nacimiento a la fecha de la cirugía de LPL. Variable cuantitativa discreta (años).
- **Índice de masa corporal** (bmi): Índice de masa corporal registrado al momento de la cirugía, constatado en el parte anestésico. Variable cuantitativa continua (kg/m^2).
- **Riesgo quirúrgico ASA** (asa): Definida como el riesgo anestesiológico según la *American Society of Anesthesiologists* (21) antes de la cirugía de LPL. Variable cualitativa ordinal (escala de 1 a 6).

- **Índice de Comorbilidad de Charlson** (charlson): Definida como el valor del índice de comorbilidad de Charlson (22) al momento del ingreso. Dicha escala se encuentra disponible en el Anexo 1. Variable cuantitativa discreta. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>
- **Enfermedad cardiológica** (cardio): Definida como cualquier enfermedad cardiovascular crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Enfermedad pulmonar** (pulm): Definida como cualquier enfermedad pulmonar crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Tabaquismos** (tbq): Definida como antecedentes de consumo de tabaco en los últimos 10 años. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Enfermedad renal** (renal): Definida como cualquier enfermedad renal crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Enfermedad neurológica** (neuro): Definida como cualquier enfermedad neurológica crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Diabetes** (dbt): Diagnóstico de DBT tipo 1 o 2 previo a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Inmunosupresión** (inmuno_sup): Definida por la presencia de cualquiera de los siguiente: diagnóstico positivo de HIV, uso de medicación inmunosupresora (al momento del ingreso o en el mes previo), uso de quimioterapia (al momento del ingreso o en el mes previo) o enfermedad oncológica activa. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Corticoterapia crónica** (corticoides): Uso de corticoterapia durante al menos dos semanas consecutivas en el mes previo a la cirugía, administrada por vía oral o endovenosa, independientemente de la dosis. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Pérdida de peso** (perd_peso): Pérdida de peso involuntaria en los 3 meses previos a la cirugía. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Episodios previos de diverticulitis** (epis_prev): Definida como la presencia de al menos un episodio previo de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación al menos 30 días previos a la cirugía de LPL o DPA. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Número de episodios previos** (nro_epis): Total de eventos de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación previos a la cirugía de LPL o DPA. Variable cuantitativa discreta.
- **Tiempo desde el último episodio** (t_epis): Tiempo desde el último de episodio de diverticulitis aguda previa a la actual, medida en meses. Se calculará mediante la fecha del último episodio y la fecha de la cirugía de LPL o DPA. Variable cuantitativa discreta (meses).
- **Cirugías abdominales previas** (ciru_prev): Al menos una cirugía abdominal previa a la cirugía de LPL o DPA, independientemente de la vía de abordaje. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.

Clínicas y tomográficas preoperatorias

- **Duración de los síntomas** (dur_sintomas): Definida como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la cirugía de LPL. Este tiempo será consignado a partir del interrogatorio del paciente. Variable cuantitativa discreta (horas).
- **Tomografía al ingreso** (TC_ingreso): Características de la TC de ingreso definidas según la clasificación de WSES (23): Variable cualitativa ordinal (escala de 1 a 4)
 1. Burbujas de aire pericólicas o poco líquido pericólico sin absceso y/o absceso ≤ 4 cm
 2. Absceso > 4 cm y/o aire lejano (> 5 cm del segmento del intestino inflamado)
 3. Líquido libre sin aire libre distante (sin agujero en el colon)
 4. Líquido libre con aire libre distante (agujero persistente en el colon)
- **Falla de órgano** (falla_org): Adaptado del Score de SOFA. Se tomará en cuenta el tiempo desde que el paciente ingresa al hospital hasta que se opera. Se considerará positiva si en dicho intervalo de tiempo el paciente sufriera la disfunción de alguno de los órganos mencionados a continuación. Estos datos serán recabados de los laboratorios realizados en dicho intervalo de tiempo y de las evoluciones de la HCE. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **cardiovascular** (falla_cv): Hipotensión que requiere de drogas vasoactivas. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **neurológica** (falla_neuro): Disminución del nivel de conciencia definida como Glasgow < 15 . Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **respiratoria** (falla_resp): PaO_2/FiO_2 ratio < 300 . Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **renal** (falla_renal): Creatinina > 2 mg/dL. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **hepática** (falla_hep): Bilirrubina total > 2 mg/dL. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **hematológica** (falla_hemato): Recuento de plaquetas < 100.000 /mm³. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.

Intraoperatorias

- **Localización del plastrón** (plastron_pelvis): Definida según si el plastrón se localiza en la pared lateral de la pelvis o centroabdominal. Variable categórica dicotómica. Pelvis= 1; Centroabdominal= 0.
- **Complicaciones intraoperatorias** (compl_io): Definida por la presencia de cualquier complicación intraoperatoria durante la cirugía de LPL o el DPA. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.

Procedimientos del Estudio

Recolección de datos

Los datos serán recogidos en una base de datos realizada por el grupo investigador con el fin específico de este estudio. Los datos serán obtenidos de bases de datos secundarias y de la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio. La base secundaria utilizada es una base de recolección de datos prospectiva completada por el cirujano actuante incluidos en el Laparoscopic-lavage Observational Study (LLOS) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02662088). En la misma se recolectan todas las cirugías de LPL contemplando variables preoperatorias, de tratamiento, postoperatorias, complicaciones intrahospitalarias, complicaciones ambulatorias y seguimiento. Contar con esta bases asegurará la calidad de los datos. Se revisarán los videos de las cirugías que estén disponibles y se hablará con cada uno de los cirujanos actuantes en cada caso para obtener datos adicionales.

Procedimiento clínico-quirúrgico

Luego de la evaluación clínica y de los análisis de laboratorio, todos los pacientes fueron reanimados con cristaloides y antibióticos endovenosos (500 mg de ciprofloxacina y 1000 mg de ornidazol). Todos fueron evaluados con una tomografía computada (TC) al ingreso. A aquellos pacientes con sospecha de peritonitis generalizada se les indicó la cirugía. Los pacientes fueron colocados en una posición de litotomía modificada, con sonda nasogástrica y vesical. La laparoscopia exploradora se realizó a través de un puerto umbilical de 12 mm. Además, se colocaron dos trócares de 5 mm en los cuadrantes superior e inferior derecho. Se utilizó un tercer trocar adicional según la preferencia del cirujano en el cuadrante inferior izquierdo. Una vez dentro de la cavidad abdominal, se realizó una meticulosa exploración para descartar otras causas de peritonitis. Las estructuras pélvicas y las asas intestinales se movilizaron lejos de la pelvis usando disección roma. El lavado laparoscópico fue iniciado por la pelvis. El colon sigmoidees se dejó en su sitio sin movilización adicional, y se realizó una revisión cuidadosa para identificar la presencia de una perforación. Si no hubo evidencia de perforación manifiesta, se realizó una prueba hidroneumática, que se basó en la insuflación del colon a través del recto con un rectoscopio rígido, pinzando el colon descendente proximal al segmento afectado e irrigando la pelvis con solución salina. En aquellos pacientes con prueba positiva, es decir, con perforación evidente, la resección fue obligatoria y fueron excluidos de la población analizada. Si no se detectó perforación, se procedió a completar el lavado laparoscópico, incluyendo sistemáticamente el lavado de los espacios parietocólicos y subfrénicos. El lavado continuó hasta obtener un líquido de lavado transparente. Una vez finalizado el lavado, se colocaron drenajes de succión. Al menos un drenaje en el fondo de saco de Douglas fue colocado en todos los pacientes. La decisión de colocar más drenajes y el sitio adicional fue decisión personal del cirujano actuante. Los pacientes acudieron a la unidad de cuidados intensivos en el postoperatorio. El tratamiento antibiótico endovenoso continuó durante 5 a 7 días. La alimentación enteral fue iniciada de acuerdo con el progreso clínico y la tolerancia de cada paciente. La alimentación parenteral total solo se utilizó en los casos de íleo prolongado.

Consideraciones estadísticas

Muestreo y Estimación de Tamaño Muestral

Debido a que la diverticulitis Hinchey III es una entidad poco frecuente y a que la presente investigación es de naturaleza retrospectiva, los investigadores incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo 2006-2019.

Análisis Estadístico

Se utilizarán estadísticas descriptivas para resumir los datos en general. Se presentarán las variables continuas como medias con sus respectivos desvíos estándar y medianas con sus intervalos intercuartiles, según su distribución. Se presentarán las proporciones como porcentajes con sus intervalos de confianza del 95%. Se realizarán comparaciones con el test de *t* o Mann-Whitney para variables continuas y Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para las proporciones según corresponda. Se calcularán las diferencias de medias y los odds ratios con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. La recurrencia será evaluada como una variable de tiempo al evento y será analizada según el método de Kaplan-Meier y el log-rank test. Se realizará un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para ajustar por distintas covariables que serán incorporadas por su significancia estadística según modelos univariados o por su relevancia clínica. Todos los tests estadísticos serán a dos colas y un valor de *p* menor a 0,05 será considerado significativo. Se utilizará en software STATA® versión 13 (StataCorp LLC, Texas, Estados Unidos).

Consideraciones Éticas

Las guías de Buenas Prácticas Clínicas (*Good Clinical Practice – GCP*) de la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonization – ICH*) estipulan que el protocolo clínico y todos los demás documentos de información para el sujeto relacionados con el estudio y cualquier otro documento necesario, deberán ser evaluados y aprobados por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación [CEPI] del Hospital Italiano de Buenos Aires. Toda enmienda al protocolo deberá ser aprobada por el CEPI antes de implementar cualquier cambio en el diseño del estudio. Todo acontecimiento adverso, que reúna los criterios para ser notificado de acuerdo con las reglamentaciones locales, se notificará al CEPI. Durante la realización del estudio, el investigador deberá proporcionar sin demoras informes escritos al CEPI, acerca de todo cambio que afecte la realización del estudio y/o aumente los riesgos para los sujetos.

El presente trabajo de investigación cumplirá con las guías éticas internacionales vigentes para la realización de estudios con seres humanos redactadas en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1964, última actualización 2013), las guías de GCP de ICH y las leyes regulatorias locales (Disposición ANMAT 6677/10 y Resolución Ministerial 1480/11) e internacionales (Código de Núremberg, Declaración de Helsinki y sus modificaciones, Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos aprobada por la Conferencia General de la UNESCO, del 11 de noviembre de 1997) y con la Ley 3301/2009 de la Ciudad de Buenos Aires. Además, el proyecto se ajustará a la normativa legal vigente

de Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326 (Ley de Habeas Data) para proteger la identidad y los datos del paciente, garantizando el absoluto anonimato y confidencialidad de toda la información que se produzca a raíz de este protocolo.

Consentimiento informado

Por tratarse de un estudio retrospectivo de base secundaria, se solicita la excepción de consentimiento informado. Se respetará la confidencialidad de los datos personales según se expresa en el apartado "Consideraciones éticas".

Cronograma

Actividades	Año 1 - Meses									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Confección de protocolo	■									
Entrega del protocolo al CEPI	■									
Diseño de base datos		■								
Recolección de datos			■	■	■	■				
Validación de la base de datos					■		■			
Análisis estadístico								■	■	
Informe final de resultados										■

Financiamiento

El presente estudio no cuenta con financiamiento externo. Los gastos de recurso necesario para la investigación serán contemplados por el servicio de Cirugía General.

Los investigadores no presentan conflicto de interés en la presente investigación

Referencias bibliográficas

1. Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Can J Gastroenterol*. 2011 Jul;25(7):385–9.
2. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA*. 2014 Jan 15;311(3):287–97.
3. Li D, Baxter NN, McLeod RS, Moineddin R, Wilton AS, Nathens AB. Evolving practice patterns in the management of acute colonic diverticulitis: a population-based analysis.

- Dis Colon Rectum. 2014 Dec;57(12):1397–405.
4. Hinchey EJ, Schaal PG, Richards GK. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg.* 1978;12:85–109.
 5. O'Sullivan GC, Murphy D, O'Brien MG, Ireland A. Laparoscopic management of generalized peritonitis due to perforated colonic diverticula. *Am J Surg.* 1996 Apr;171(4):432–4.
 6. Myers E, Hurley M, O'Sullivan GC, Kavanagh D, Wilson I, Winter DC. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2007;95(1):97–101.
 7. Rossi GL, Mentz R, Bertone S, Ojea Quintana G, Bilbao S, Im VM, et al. Laparoscopic peritoneal lavage for Hinchey III diverticulitis: is it as effective as it is applicable? *Dis Colon Rectum.* 2014 Dec;57(12):1384–90.
 8. Rogers AC, Collins D, O'Sullivan GC, Winter DC. Laparoscopic lavage for perforated diverticulitis: a population analysis. *Dis Colon Rectum.* 2012 Sep;55(9):932–8.
 9. Rossi GL, Mentz R, Bertone S, Ojea Quintana G, Bilbao S, Im VM, et al. Laparoscopic peritoneal lavage for Hinchey III diverticulitis: is it as effective as it is applicable? *Dis Colon Rectum.* 2014 Dec;57(12):1384–90.
 10. Swank HA, Mulder IM, Hoofwijk AGM, Nienhuijs SW, Lange JF, Bemelman WA, et al. Early experience with laparoscopic lavage for perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2013 Apr;100(5):704–10.
 11. Karoui M, Champault A, Pautrat K, Valleur P, Cherqui D, Champault G. Laparoscopic peritoneal lavage or primary anastomosis with defunctioning stoma for Hinchey 3 complicated diverticulitis: results of a comparative study. *Dis Colon Rectum.* 2009 Apr;52(4):609–15.
 12. Myers E, Hurley M, O'Sullivan GC, Kavanagh D, Wilson I, Winter DC. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2007;95(1):97–101.
 13. Liang S, Russek K, Franklin ME Jr. Damage control strategy for the management of perforated diverticulitis with generalized peritonitis: laparoscopic lavage and drainage vs. laparoscopic Hartmann's procedure. *Surg Endosc.* 2012 Oct;26(10):2835–42.
 14. Rogers AC, Collins D, O'Sullivan GC, Winter DC. Laparoscopic lavage for perforated diverticulitis: a population analysis. *Dis Colon Rectum.* 2012 Sep;55(9):932–8.
 15. Feingold D, Steele SR, Lee S, Kaiser A, Boushey R, Buie WD, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2014 Mar;57(3):284–94.
 16. Binda GA, Cuomo R, Laghi A, Nascimbeni R, Serventi A, Bellini D, et al. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Tech Coloproctol.* 2015 Oct;19(10):615–26.
 17. Rose J, Parina RP, Faiz O, Chang DC, Talamini MA. Long-term Outcomes After Initial Presentation of Diverticulitis. *Ann Surg.* 2015 Dec;262(6):1046–53.

18. Li D, de Mestral C, Baxter NN, McLeod RS, Moineddin R, Wilton AS, et al. Risk of readmission and emergency surgery following nonoperative management of colonic diverticulitis: a population-based analysis. *Ann Surg.* 2014 Sep;260(3):423–30; discussion 430–1.
19. Kaiser AM, Jiang J-K, 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 Apr;100(4):910–7.
20. El-Sayed C, Radley S, Mytton J, Evison F, Ward ST. Risk of Recurrent Disease and Surgery Following an Admission for Acute Diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2018 Mar;61(3):382–9.
21. ASA Physical Status Classification System - American Society of Anesthesiologists (ASA) [Internet]. [cited 2018 Oct 8]. Available from: <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>
22. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
23. Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, Di Saverio S, Coccolini F, Griffiths EA, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World J Emerg Surg.* 2015 Feb 19;10:3.
24. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 2009;250(2):187–96.

Recurrencia y factores de riesgo de diverticulitis aguda post lavado peritoneal laparoscópico en peritonitis diverticular Hinchey III

Maestrando: Juan Pablo Campana

Tutora de tesis: Cristina Elizondo

Director de tesis: Gustavo Rossi

Introducción

El tratamiento de la peritonitis de origen diverticular ha sido históricamente la operación de Hartmann, y menos frecuentemente, la resección colónica y anastomosis primaria con o sin ostomía de protección (1). Mientras que la resección colónica se impone ampliamente ante una peritonitis fecal (Hinchey IV), la conducta más adecuada en el tratamiento de la peritonitis purulenta (Hinchey III) continúa siendo actualmente motivo de discusión. El lavado peritoneal laparoscópico (LPL) ha emergido como una alternativa menos invasiva para el manejo de estos pacientes, demostrando menor tiempo operatorio, menor morbilidad y menor formación de ostomas que la cirugía resectiva (2–4). Sin embargo, entre 2–18% de los LPL fracasan y los pacientes deben ser reintervenidos, ya sea mediante drenaje percutáneo o cirugía resectiva (2–7). La evolución a largo plazo de los pacientes cuyo LPL fue exitoso, es desconocida. A pesar de que el LPL es un procedimiento descrito hace más de 20 años, los resultados a largo plazo de esta estrategia terapéutica han sido escasamente reportados. Conocer el índice de recurrencia de la enfermedad luego de un lavado exitoso e identificar los factores asociados a su aparición, resulta de gran relevancia, al momento de seleccionar los pacientes que realmente se benefician de una sigmoidectomía electiva.

El objetivo de este trabajo es conocer el índice de recurrencia de diverticulitis aguda luego de un LPL exitoso por peritonitis diverticular Hinchey III, y determinar los factores de riesgo asociados a este evento.

Responsables, actividades y certificación

Responsable	Actividades	Certificación/Entrenamiento
Investigador principal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Redacción de protocolo 2. Presentación al CEPI 3. Diseño CRF 4. Selección de casos 5. Control de calidad 6. Validación de datos 7. Resolución de problemas de recolección del dato 8. Cargado de datos 9. Análisis estadístico 10. Presentación de resultados 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Médico especialista en Cirugía General 2. Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas 3. Procedimientos Operativos estándar del Área de investigación en Medicina Interna <ol style="list-style-type: none"> a) Llenado y manejo del CRF POE 005 b) Rechequeo o Navajeo POE 006.
Sub-investigador	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recolección de datos y llenado de CRF 2. Resolución de problemas de recolección del dato 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Médico 2. Entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas 3. Procedimientos Operativos estándar del Área de investigación en Medicina Interna <ol style="list-style-type: none"> a) Llenado y manejo del CRF POE 005 b) Rechequeo o Navajeo POE 006.

Detección de los casos

Se analizarán todos los pacientes que ingresaron al Hospital Italiano de Buenos Aires con diagnóstico presuntivo de diverticulitis Hinchey III entre junio 2006 y junio 2019. Serán incluidos los pacientes mayores de 18 años a los que se les haya realizado un LPL. Se excluirán los pacientes cuyo LPL fracasó y aquellos a los que se les realizó una colectomía electiva sin haber tenido recurrencia en el intervalo comprendido entre el LPL y dicha cirugía electiva.

Los casos serán detectados de las siguientes bases secundarias:

- a) Base de datos del servicio de cirugía general. Se realizará una consulta solicitando las siguientes palabras clave como diagnóstico: "perforación diverticular", "diverticulitis aguda", "diverticulitis complicada", "peritonitis diverticular", "abdomen agudo", "dolor abdominal". De estos casos, serán descartados aquellos pacientes que no hayan sido operados durante el episodio de internación. Luego de revisar los partes quirúrgicos en la Historia Clínica Electrónica, sólo se seleccionarán aquellos casos en los que el procedimiento realizado sea alguno de los siguientes: "laparoscopia exploradora + drenaje de peritonitis", "lavado peritoneal", "lavado diverticular". Se descartará cualquier caso en el que en el parte quirúrgico indique que se haya realizado una resección colónica.
- b) Base de datos de cirugía laparoscópica del sector de coloproctología (Anexo 4.A. Ficha laparoscopia). En dicha base se registran todos los pacientes operados por vía laparoscópica independientemente del diagnóstico. Se realizará una consulta mediante la cual se seleccionarán sólo los pacientes que fueron operados con diagnóstico de "Diverticular", codificada con la letra "r", en el ítem "Indicación". Una vez obtenidos todos los pacientes operados por enfermedad diverticular, serán seleccionados sólo aquellos en los que en el ítem "Cirugía", se les haya realizado un lavado de cavidad, codificado como "t- LavCav". Serán descartados aquellos pacientes que asociados a este procedimiento, también se les haya realizado algún tipo de resección colónica.
- c) Registro internacional del Laparoscopic-lavage Observational Study (LLOS) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02662088. Anexo 4.B. Laparoscopic-lavage Observational Study - ClinicalTrials.gov y Anexo 4.C. protocolo_LLO study). En dicha base de datos se recolectan todas las cirugías de lavado peritoneal laparoscópico contemplando variables preoperatorias, de tratamiento, postoperatorias, complicaciones intrahospitalarias, complicaciones ambulatorias y seguimiento. Se descargará la lista de pacientes correspondientes al Hospital Italiano de Buenos Aires.

Se obtendrán listas validadas de casos en 2 etapas. En la primera etapa se generará la lista cruda de potenciales casos, y en la segunda se confeccionará la lista definitiva validada. Los listados de este estudio estarán disponibles solo para los investigadores, a los fines del

estudio y protegido por clave. De esta manera sólo el investigador tendrá acceso a los datos de los pacientes y los tratará con máxima confidencialidad.

Primera etapa	Se utilizarán las estrategias de recuperación de casos de las tres bases de datos mencionadas anteriormente. Se solicitará el número de ID y fecha de episodios de internación de los sujetos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.
Segunda etapa	La lista cruda será ordenada en una tabla en la que figure la identificación del paciente y las distintas fuentes en las que ha sido encontrado. Posteriormente se ordenarán los potenciales casos teniendo en cuenta la cantidad de veces que aparece en cada fuente colocando los que aparecen con mayor frecuencia en las primeras filas y posteriormente el resto en orden decreciente. El investigador principal revisará de manera sistemática cada episodio de internación en la HCE de los potenciales casos, validando la lista mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Se iniciará por los potenciales casos que aparecieron en la mayor cantidad de fuentes y luego se continuará en orden decreciente según el número de fuentes que apareció el potencial caso hasta que no se detecte ningún caso. Con la información obtenida se generará una lista completa validada de los casos y se registrarán los pacientes excluidos con sus criterios de exclusión.

Recolección de datos

El investigador principal construirá un formulario CRF en papel especialmente diseñado para el protocolo. El sub-investigador completará los formularios con la información obtenida de la HCE y de las bases de datos mencionadas. Se evitará dejar espacios vacíos en el formulario a través del doble chequeo de los mismos por parte del investigador principal. Será el investigador principal quien revise la información en caso de inconsistencias, letra no legible o borrada. En el caso de que no se encuentre la información en la HCE o en alguna de las bases de datos, se completará el casillero con la frase "no sabe" y el investigador principal en reuniones de investigación evaluará la necesidad de contactar al paciente o familiares por vía telefónica en los casos en que la información sea de vital importancia para el estudio. Además, de estar disponibles, se revisarán los videos de las cirugías para la extracción de datos del momento intraoperatorio y se hablará con cada uno de los cirujanos actuantes en cada caso para obtener datos adicionales. Los formularios serán almacenados en el área de investigación en el servicio de cirugía general por el investigador principal bajo llave. Sólo el investigador principal podrá tener acceso a los mismos para resguardar la confidencialidad de la información.

Verificación/Cargado de datos

El cargado de los datos estará a cargo de los recolectores y el investigador principal y será realizado en forma semanal. El investigador principal verificará la completitud, coherencia y ausencia de errores de los formularios semanalmente. En caso de que surjan datos faltantes o dudas, las mismas serán discutidas en reuniones de investigación que se realizarán cada semana para tal fin. Con el objetivo de mantener la confidencialidad, sólo el investigador principal del estudio y los recolectores tendrán acceso a la historia clínica del paciente. Cada error e inconsistencia será corregido con revisión de la historia clínica nuevamente por el ID del paciente. Así mismo, se utilizará cada error e inconsistencia como ejemplo y compartido entre el grupo de investigadores para generar oportunidades de mejora.

Operacionalización de variables

Variables de resultado

- **Recurrencia** (recurrencia): Definida como la presencia de al menos un episodio de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación 30 días posteriores a la cirugía de LPL o al DPA. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Fecha de primera recurrencia** (f_1ra_recurr)
- **Número de episodios** (nro_epis_post): Total de eventos de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación posteriores a la cirugía de LPL o al DPA. Variable cuantitativa discreta.
- **Cirugía posterior** (cirug_post): Se considerará positiva si el caso fuera operado de colectomía en forma electiva o de urgencia, luego 30 días posteriores al LPL/DPA. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí=1.
- **Cirugía electiva o de urgencia** (cirug_E/U): Variable cualitativa dicotómica. Electiva= 1; Urgencia= 0.
- **Ostomía en cirugía posterior** (ostoma): Necesidad de la realización de una ileostomía o colostomía en la cirugía. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Fecha de cirugía** (f_cirug)
- **Anatomía patológica de la colectomía** (ap_colect): Histología de la pieza de resección. Variable dicotómica. Diverticular= 0, Cáncer= 1.
- **Fecha de último seguimiento** (f_seg): Fecha de último contacto con el paciente, identificada a través de evolución en HCE o llamado telefónico al paciente.

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

Demográficas

- **Sexo** (sexo): Se define según sexo registrado en el empadronamiento de la historia clínica electrónica al momento del diagnóstico. Variable cualitativa dicotómica. Femenino= 0; Masculino= 1.
- **Edad** (edad): Se define como la edad del paciente al momento de la cirugía. Construida desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la cirugía de LPL. Variable cuantitativa discreta (años).
- **Índice de masa corporal** (bmi): Índice de masa corporal registrado al momento de la cirugía, constatado en el parte anestésico. Variable cuantitativa continua (kg/m^2).
- **Riesgo quirúrgico ASA** (asa): Definida como el riesgo anestesiológico según la *American Society of Anesthesiologists* (8) antes de la cirugía de LPL. Variable cualitativa ordinal (escala de 1 a 6).
- **Índice de Comorbilidad de Charlson** (charlson): Definida como el valor del índice de comorbilidad de Charlson (9) al momento del ingreso. Dicha escala se encuentra disponible en el Anexo 1. Variable cuantitativa discreta. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>
- **Enfermedad cardiológica** (cardio): Definida como cualquier enfermedad cardiovascular crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Enfermedad pulmonar** (pulm): Definida como cualquier enfermedad pulmonar crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Enfermedad renal** (renal): Definida como cualquier enfermedad renal crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Enfermedad neurológica** (neuro): Definida como cualquier enfermedad neurológica crónica previa a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Diabetes** (dbt): Diagnóstico de DBT tipo 1 o 2 previo a la cirugía, consignada en las evoluciones de la HCE o en la lista de antecedentes. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Inmunosupresión** (inmuno_sup): Definida por la presencia de cualquiera de los siguientes: diagnóstico positivo de HIV, uso de medicación inmunosupresora (al momento del ingreso o en el mes previo), uso de quimioterapia (al momento del ingreso o en el mes previo) o enfermedad oncológica activa. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Corticoterapia crónica** (corticoides): Uso de corticoterapia durante al menos dos semanas consecutivas en el mes previo a la cirugía, administrada por vía oral o endovenosa, independientemente de la dosis. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Pérdida de peso** (perd_peso): Pérdida de peso involuntaria en los 3 meses previos a la cirugía. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.

- **Episodios previos de diverticulitis** (epis_prev): Definida como la presencia de al menos un episodio previo de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación previos a la cirugía de LPL. Variable cualitativa dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Número de episodios previos** (nro_epis): Total de eventos de diverticulitis aguda que requirió de tratamiento antibiótico y/o internación previos a la cirugía de LPL. Variable cuantitativa discreta.
- **Tiempo desde el último episodio** (t_epis): Tiempo desde el último de episodio de diverticulitis aguda previa a la actual, medida en meses. Se calculará mediante la fecha del último episodio y la fecha de la cirugía de LPL. Variable cuantitativa discreta (meses).
- **Cirugías abdominales previas** (ciru_prev): Al menos una cirugía abdominal previa a la cirugía de LPL, independientemente de la vía de abordaje. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.

Clínicas y tomográficas preoperatorias

- **Duración de los síntomas** (dur_sintomas): Definida como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la cirugía de LPL. Este tiempo será consignado a partir del interrogatorio del paciente. Variable cuantitativa discreta (horas).
- **Tomografía al ingreso** (TC_ingreso): Características de la TC de ingreso definidas según la clasificación de WSES (10): Variable cualitativa ordinal (escala de 1 a 4)
 1. Burbujas de aire pericólicas o poco líquido pericólico sin absceso y/o absceso ≤ 4 cm
 2. Absceso > 4 cm y/o aire lejano (> 5 cm del segmento del intestino inflamado)
 3. Líquido libre sin aire libre distante (sin agujero en el colon)
 4. Líquido libre con aire libre distante (agujero persistente en el colon)
- **Falla de órgano** (falla_org): Adaptado del Score de SOFA. Se tomará en cuenta el tiempo desde que el paciente ingresa al hospital hasta que se opera. Se considerará positiva si en dicho intervalo de tiempo el paciente sufriera la disfunción de alguno de los órganos mencionados a continuación. Estos datos serán recabados de los laboratorios realizados en dicho intervalo de tiempo y de las evoluciones de la HCE. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **cardiovascular** (falla_cv): Hipotensión que requiere de drogas vasoactivas. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **neurológica** (falla_neuro): Disminución del nivel de conciencia definida como Glasgow < 15 . Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **respiratoria** (falla_resp): $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300 . Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **renal** (falla_renal): Creatinina > 2 mg/dL. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **hepática** (falla_hep): Bilirrubina total > 2 mg/dL. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
 - **hematológica** (falla_hemato): Recuento de plaquetas < 100.000 /mm³. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.

Intraoperatorias

- **Experiencia de cirujano actuante** (ciru_especialista): Definida según el cirujano a cargo de la cirugía de LPL es un cirujano colorrectal o un cirujano general. Variable categórica dicotómica. Cirujano general= 0; Cirujano especialista= 1.
- **Prueba neumática** (p_neumatica): Se refiere a la realización o no de la prueba que consta de la insuflación del recto y a la evaluación de salida de burbujas por alguna perforación. Variable dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Tiempo operatorio** (t_operatorio): Duración de la cirugía de LPL. Variable cuantitativa continua (minutos).
- **Volumen de lavado** (vol_lavado): Definida como el volumen de solución fisiológica utilizada para hacer el lavado. Variable cuantitativa continua (litros).
- **Número de drenajes** (nro_drenajes): Definida como el número de drenajes colocados durante el LPL. Variable cuantitativa discreta.
- **Localización del plastrón** (plastron_pelvis): Definida según si el plastrón se localiza en la pared lateral de la pelvis o centroabdominal. Variable categórica dicotómica. Pelvis= 1; Centroabdominal= 0.
- **Complicaciones intraoperatorias** (compl_io): Definida por la presencia de cualquier complicación intraoperatoria durante la cirugía de LPL. Variable categórica dicotómica. No= 0; Sí= 1.
- **Sangrado intraoperatorio** (sangrado_io): Medida en ml. Variable cuantitativa continua.

Circuito de control de calidad

Selección de pacientes

El proceso de selección de los pacientes es realizado por el investigador principal a través de múltiples estrategias de búsqueda que tienen como objetivo la detección de los casos. El objetivo de la utilización de múltiples estrategias es minimizar el sesgo de selección de los participantes. Con este fin se utiliza de forma secuencial una estrategia sensible de búsqueda y posteriormente una estrategia específica. Para la estrategia sensible de búsqueda de participantes se utilizan distintas fuentes con el objetivo de capturar los potenciales participantes del estudio. Posteriormente, el investigador principal revisa en forma secuencial cada una de las historias clínicas seleccionadas para aumentar la especificidad de la búsqueda evaluando criterios de inclusión y de exclusión. El objetivo de la utilización de ambas estrategias es minimizar los falsos negativos y positivos. Se registra todo el proceso de selección de los participantes.

Monitoreo interno

Todas las variables se hallan pre-definidas, estandarizadas y operacionalizadas para este estudio como fuera descrito en el apartado anterior. Los formularios en papel y la base de datos se diseñarán en concordancia con estas definiciones. Los sub-investigadores que

recolecten los datos serán entrenados por el investigador principal en el protocolo, manual de procedimientos y el llenado de los formularios en dos reuniones destinadas para tal fin. Tanto el investigador principal como los sub-investigadores seguirán los Procedimientos Operativos estándar del Área de investigación en Medicina Interna del Hospital Italiano de Buenos Aires ([POE 005](#) y [POE 006](#)). El investigador principal revisará los formularios cada 15 días para detectar errores, inconsistencias o respuestas ilegibles en el llenado de cada campo del formulario previo al almacenado de los mismos. En caso de detectar un error o espacio vacío en el formulario el investigador principal revisará nuevamente la historia clínica para intentar corregir o completar el dato. Se realizarán reuniones mensuales para discutir los distintos errores detectados y prevenir que se cometan los mismos errores por otros integrantes del equipo. Durante las mismas se revisará el manual de procedimientos y se dará devolución a los sub-investigadores sobre los errores detectados y en caso de no detectarse ningún error se dará feedback positivo acerca de su trabajo. En caso de que un sub-investigador tuviese errores significativos en la recolección, se revisarán todos los formularios del recolector y se entrenará en los errores detectados.

Validación de la base de datos

El investigador principal se encargará de llenar la base de datos con la información de los formularios. Los sujetos de estudio serán reconocidos por ID Hospitalario. Para evitar errores y variables vacías en el cargado de los datos se construirá una base con restricciones en los campos de ingreso. Se ordenarán todas las variables de la base para detectar los datos faltantes y los valores extremos (*outliers*). Los valores extremos se verificarán, y los datos faltantes se buscarán en la historia clínica del paciente, en el formulario de papel o por contacto directo del paciente o familiares o cirujano actuante. Se corregirán los datos de la base según la información encontrada. En caso de no encontrar el dato faltante se analizará como dato vacío. En la creación de nuevas variables en la base de datos se revisarán los procesos y códigos que creen dichas variables. Se revisará con cálculo manual para asegurarse de que funcionen y se revisará la distribución de las variables. Al finalizar el proceso de validación de la base de datos, se cerrará la misma para analizarla, y se realizará un *backup* de la base de datos. En todos los procesos anteriores se mantendrá la confidencialidad de los datos. Para ello se encriptará la base con una contraseña sólo disponible para los investigadores del estudio. Se protegerán los datos según la ley de protección de datos personales (Ley 25.326). Todo lo descrito anteriormente será documentado en cada uno de sus pasos por el investigador principal. Se reportarán los responsables del cargado, los problemas detectados, la solución de los mismo, la fecha y las eventuales versiones modificadas.

Reporte de errores

Con la finalidad de mejorar la clasificación de los pacientes a través de la HCE y bases de datos hospitalarias, se generará una tabla en Excel con los pacientes mal clasificados de acuerdo a los criterios utilizados. La misma se reportará a los responsables de la entrega de datos del sistema hospitalario a través de un resumen de lo encontrado incluyendo los ID de los pacientes y la causa de error de la clasificación. Se guardará la tabla Excel con código de seguridad para protección de los datos.

Referencias

1. Feingold D, Steele SR, Lee S, Kaiser A, Boushey R, Donald Buie W, et al. Practice Parameters for the Treatment of Sigmoid Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(3):284–94.
2. Myers E, Hurley M, O’Sullivan GC, Kavanagh D, Wilson I, Winter DC. Laparoscopic peritoneal lavage for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis. *Br J Surg*. 2007;95(1):97–101.
3. Rossi GL, Mentz R, Bertone S, Ojea Quintana G, Bilbao S, Im VM, et al. Laparoscopic peritoneal lavage for Hinchey III diverticulitis: is it as effective as it is applicable? *Dis Colon Rectum*. 2014 Dec;57(12):1384–90.
4. Rogers AC, Collins D, O’Sullivan GC, Winter DC. Laparoscopic lavage for perforated diverticulitis: a population analysis. *Dis Colon Rectum*. 2012 Sep;55(9):932–8.
5. Swank HA, Mulder IM, Hoofwijk AGM, Nienhuijs SW, Lange JF, Bemelman WA, et al. Early experience with laparoscopic lavage for perforated diverticulitis. *Br J Surg*. 2013 Apr;100(5):704–10.
6. Karoui M, Champault A, Pautrat K, Valleur P, Cherqui D, Champault G. Laparoscopic peritoneal lavage or primary anastomosis with defunctioning stoma for Hinchey 3 complicated diverticulitis: results of a comparative study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Apr;52(4):609–15.
7. Liang S, Russek K, Franklin ME Jr. Damage control strategy for the management of perforated diverticulitis with generalized peritonitis: laparoscopic lavage and drainage vs. laparoscopic Hartmann’s procedure. *Surg Endosc*. 2012 Oct;26(10):2835–42.
8. ASA Physical Status Classification System - American Society of Anesthesiologists (ASA) [Internet]. [cited 2018 Oct 8]. Available from: <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>
9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
10. Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, Di Saverio S, Coccolini F, Griffiths EA, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World J Emerg Surg*. 2015 Feb 19;10:3.

Anexo 3.A. Aprobación CEPI 2018



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO N° 3490

Buenos Aires, 7 de junio de 2018.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha evaluado y aprobado el protocolo **“FACTORES ASOCIADOS AL FRACASO DEL LAVADO PERITONEAL LAPAROSCÓPICO EN DIVERTICULITIS HINCHEY III”**. Se aprueba la realización del estudio en este Hospital a cargo de **JUAN PABLO CAMPANA**, no requiere la aprobación de ANMAT.-----

[APROBADO EN REUNIÓN DEL 7 DE JUNIO DE 2018, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS N° 12, FOLIO 68]

**Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU. Comunidad Europea, Japón)*

IRB00010193

****El Consentimiento que se adjunta, con firma y sello de este Comité, es el que corresponderá fotocopiar para entregar a los pacientes enrolados en el Hospital Italiano.**
*****No se podrá enrolar pacientes en el estudio hasta que este Comité no reciba la aprobación de ANMAT del Protocolo, del Centro y del Consentimiento Informado (si lo hubiera).**

IMPORTANTE¹:

Los investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:

- 1- Copia de la aprobación del protocolo por la ANMAT
- 2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1° paciente)
- 3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
 - ✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese, una vez por año, (salvo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
 - ✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uds. mismos
 - ✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
 - ✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.
- 4- Comunicación de finalización de la investigación

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).

MIEMBROS DEL COMITE

Coordinador:

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DR. ANIBAL ARIAS
Médico

DR. JORGE BORETTO
Médico

DR. CARLOS BURGER
Abogado

DRA. PAOLA CASCIATO
Médica

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DRA. LUCRECIA PIÑEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E. SAHORES
Lego

DRA. PAULA SCIBONA
Médica

DRA. DEBORA SZEINMAN
Médica

DRA. JULIETA TRINKS
Médica

¹ Ver Plan de seguimiento de protocolo en página 3 de este documento



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN PROTOCOLO N° 3490

Fecha: 7 de junio de 2018.

SIN OBJECIONES ÉTICAS

Se respondieron las observaciones realizadas en el Informe de Evaluación previo.

Desde ya, muchas gracias.

CEPI
Comité de Ética de Protocolos de Investigación

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN PROTOCOLO N° 3490

PLAN DE SEGUIMIENTO

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, de acuerdo con la disposición 6677/10 de ANMAT, vigente desde el 1 día hábil del año 2011 realizará un seguimiento de este protocolo de investigación, a través de dos mecanismos:

1. El centro deberá remitir, siempre y en el caso que corresponda, completando los formularios adjuntos a la aprobación
 - a. El formulario de aprobación de ANMAT, con la fotocopia de la disposición correspondiente en el caso del protocolo y del centro, enmiendas y consentimientos informados.
 - b. Informe de inicio de la investigación, completando correctamente el formulario de incorporación del Primer paciente
 - c. El formulario de Remito de droga o dispositivo, debidamente acompañado del remito de la droga / dispositivo
 - d. Informes periódicos (cada 6 meses) e informe final, completando el formulario de este comité correctamente,
 - e. Informando sobre las inspecciones a realizarse en el centro a este comité, con el formulario correspondiente
 - f. Informe de desviaciones, en el formulario de este comité.
 - g. Informe final con el formulario de este comité debidamente completo
 - h. Informes de eventos adversos enviados al investigador en formato electrónico de acuerdo a normativa del mismo.

En caso de que de la documentación arriba mencionada se desprenda un alto reclutamiento de pacientes, un alto número de eventos adversos, y numerosas desviaciones, se procederá a realizar monitoreo y/o al menos una vez mientras este dure revisando, además de la documentación arriba mencionada, las historias clínicas de los pacientes, los consentimientos informados y toda otra documentación pertinente.

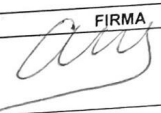


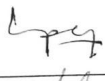
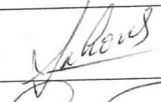
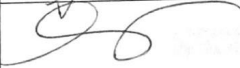

2. Y, acorde con la Disposición de ANMAT 690/05, (Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos)
 - a. Por involucrar el estudio Población vulnerable,
 - b. Por la Fase de investigación,
 - c. Por ser la Investigación con riesgo mayor,
 - d. Criterios de Selección de Centro,
 - e. Alto reclutamiento,
 - f. Por bajo/alto número de reportes de seguridad;
 - g. Antecedentes del investigador;
 - h. Elevado número de estudios por parte del investigador;
 - i. Cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad, y/o en los informes de avance, que a criterio de este Comité amerite un monitoreo

Este Comité, por cumplir con las normas de GCP para actuar como Comité Independiente, no acepta ingerencia de otro comité independiente para este protocolo

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACION DEL PROTOCOLO N° 3490

MIEMBROS DEL COMITÉ

NOMBRE Y APELLIDO	CARGO	SEXO	FIRMA
Dr. Aníbal ARIAS	Médico de planta del Servicio de Cardiología	Masculino	
Dr. Jorge BORETTO	Médico de Planta Sección de Patología del Miembro Superior Servicio de Ortopedia Integrante del Equipo de Trasplante del Sistema Muscoesquelético	Masculino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Carlos BURGER	Abogado Doctor en Ciencias Jurídicas y Sociales Prof. Jefe de Trabajos Prácticos Fac. Medicina UBA Prof. en Bioética Universidad Nacional Jauretche Director Maestría en Bioética UMSA Ex Prof. Adjunto Fac. de Derecho UBA	Masculino	
Dra. Paola CASIATO	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Hepatología	Femenino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Oscar MAZZA	Médico de Planta del Servicio de Cirugía General - Cirugía de hígado, vía biliar y páncreas	Masculino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dr. Augusto PÉREZ	Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Médico de Planta Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	Masculino	
Dra. Lucrecia PIÑEIRO	Dra. en Ciencias Químicas Profesor Titular Universidad Favaloro Investigador asociado al Laboratorio Proteoglicanos y Matriz Extracelular, IBYME-CONICET	Femenino	
Sra. María Elena SAHORES	Lego	Femenino	
Dra. Paula SCIBONA	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Farmacología Clínica	Femenino	
Dra. Débora SZEINMAN	Médico Asociado del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria	Femenino	NO PARTICIPÓ DE LA EVALUACIÓN NI DE LA APROBACIÓN
Dra. Julieta TRINKS	Investigadora CONICET ICBME-Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires Médica Doctora en Medicina Prof. Titular Fac. Medicina USAL	Femenino	

Anexo 3.B. Resumen de cambios - Enmienda Protocolo 3490

Resumen preciso de cambios realizados en el protocolo 3490

1. Objetivo primario: Determinar la tasa de recurrencia de diverticulitis aguda en pacientes que tuvieron un Lavado peritoneal laparoscópico (LPL) exitoso por una peritonitis diverticular Hinchey III.
2. Al cambiar el objetivo primario cambiamos el título del proyecto: Recurrencia y factores de riesgo de diverticulitis aguda post lavado peritoneal laparoscópico en peritonitis diverticular Hinchey III.
3. Se cambiaron los dos últimos párrafos de la introducción para dar un marco teórico acorde al nuevo objetivo primario.
4. Se agregaron dos objetivos secundarios relacionados:
 - a. Identificar factores de riesgo asociados a la aparición de recurrencia de diverticulitis post LPL exitoso.
 - b. Determinar la tasa de sigmoidectomía posterior a un LPL exitoso.
5. Se excluyen los pacientes en los que el LPL fracasó
6. Se excluyen los pacientes que fueron operados de sigmoidectomía post LPL en forma electiva sin haber tenido recurrencia
7. Se agrega definición de recurrencia: Se define como un nuevo episodio de diverticulitis aguda luego de un intervalo sin síntomas de 30 días posteriores a la cirugía de LPL. Los pacientes que fueran programados para resección electiva no serán considerados para la recurrencia a menos que experimenten un episodio nuevo antes del procedimiento.

Las otras definiciones, fracaso y éxito, ya estaban detalladas en el protocolo original. En control de cambios aparecen como un cambio dado la modificación del orden de los párrafos.
8. Se agregan las siguientes variables:
 - a. Recurrencia
 - b. Fecha de primera recurrencia
 - c. Número de episodios posteriores al LPL
 - d. Cirugía posterior al LPL
 - e. Fecha de cirugía posterior al LPL
 - f. Fecha de último seguimiento

Las otras variables, demográficas, intra y postoperatorias inmediatas, son las mismas del protocolo original. En control de cambios aparecen como un cambio dado la modificación del orden de los párrafos.

9. Se agrega en Análisis Estadístico el cálculo de variables de tiempo al evento. *La recurrencia será evaluada como variable de tiempo al evento y será analizada según el método de Kaplan-Meier y el log-rank test, censurando por muerte, pérdida de seguimiento o cirugía colónica resectiva en ausencia de recurrencia. Se realizará un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox para ajustar por distintas covariables que fueron incorporadas por significancia estadística según modelos univariados o por su relevancia clínica. El supuesto de riesgos proporcionales será verificado mediante el test de Schoenfeld y el gráfico de log-log. Todos los tests estadísticos serán a dos colas y un valor de p menor a 0,05 será considerado estadísticamente significativo.*

Anexo 3.C. Aprobación de enmienda al protocolo 3490



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN DE ENMIENDA AL PROTOCOLO N° 3490

Buenos Aires, 7 de enero de 2021.

MIEMBROS DEL COMITE

Coordinador:

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DR. ANIBAL ARIAS
Médico

DR. JORGE BORETTO
Médico

DR. CARLOS BURGER
Abogado

DRA. PAOLA CASCIATO
Médica

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DRA. LUCRECIA PIÑEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E. SAHORES
Lego

DRA. PAULA SCIBONA
Médica

DRA. DEBORA SZEINMAN
Médica

DRA. JULIETA TRINKS
Médica

FACTORES ASOCIADOS AL FRACASO DEL LAVADO PERITONEAL LAPAROSCÓPICO EN DIVERTICULITIS HINCHEY III

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha **evaluado** y **aprobado** el **PROTOCOLO DEL ESTUDIO** (Versión 2 Fecha Junio 2018 el cual incorpora la Enmienda 1 Fecha Diciembre 2020)

[APROBADO EN REUNIÓN DE 1 DE OCTUBRE DE 2020, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS N° 15, FOLIO 267]

**Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU, Comunidad Europea, Japón)*

IRB00010193

IMPORTANTE: Los investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:

- 1- Copia de la aprobación del protocolo y de enmiendas (si las hubiera) por la ANMAT
- 2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1° paciente)
- 3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
 - ✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiese, una vez por año, (salvo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
 - ✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uds. mismos.
 - ✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
 - ✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.
- 4- Comunicación de finalización de la investigación

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).
En caso que el estudio requiriese la aprobación de ANMAT, el presente documento deberá contar con la aprobación de dicho organismo **antes** de su implementación, según disposición 6677/10.



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACION DE ENMIENDA AL PROTOCOLO N° 3490

MIEMBROS DEL COMITÉ

NOMBRE Y APELLIDO	CARGO	SEXO	FIRMA
Dr. Aníbal ARIAS	Médico de planta del Servicio de Cardiología	Masculino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dr. LUIS CATOGGIO	Médico Honorario Sección de Reumatología Servicio de Clínica Médica	Masculino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dr. Carlos BURGER	Abogado Doctor en Ciencias Jurídicas y Sociales Prof. Jefe de Trabajos Prácticos Fac. Medicina UBA Prof. en Bioética Universidad Nacional Jauretche Director Maestría en Bioética UMSA Ex Prof. Adjunto Fac. de Derecho UBA	Masculino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dra. Paola CASCIATO	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Hepatología	Femenino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dra. Karin KOPITOWSKI	Jefa del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria Directora del Departamento de Investigación del Instituto Universitario del Hospital Italiano	Femenino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dr. Augusto PÉREZ	Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Médico de Planta Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	Masculino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dra. Lucrecia PÍNEIRO	Dra. en Ciencias Químicas Profesor Titular Universidad Favaloro Investigador asociado al Laboratorio Proteoglicanos y Matriz Extracelular, IBYME-CONICET	Femenino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Sra. María Elena SAHORES	Lego	Femenino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dra. Paula SCIBONA	Médico de Planta del Servicio de Clínica Médica, Sección Farmacología Clínica	Femenino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dra. Débora SZEINMAN	Médico de Planta del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria	Femenino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147
Dra. Julieta TRINKS	Investigadora IMTIB-CONICET, Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires Médica Doctora en Medicina Prof. Titular Fac. Medicina USAL	Femenino	MIEMBRO PRESENTE POR REUNION VIRTUAL ZOOM 83095347147

CEPI | Juan D. Perón 4190 - 4192 Capital Federal, (C1199ABB) | Av. Pte. Perón 2231 - B1754AZK San Justo
TEL: (005411) 4959-0200 int. 8425
e-mail: cepi@hospitalitaliano.org.ar | www.hospitalitaliano.org.ar

Página 2 de 2

Anexo 4.A. Ficha laparoscopia

Laparoscopia Colorrectal Ficha N°
 Apellido y Nombre:..... ID..... HC:.....
 Edad:.....años **Peso:**.....Kg **Talla:**.....m **BMI:**..... **ASA:**.....
 TE:..... Sexo: M F
 Fecha Ingreso:/...../..... **Fecha Alta:**/...../..... **Días Internación:**.....

Factores de riesgo: a- C-V; b- Pulm.; c- Renal; d- Neurol.; e- Hematol.; f- Endóc.; g- HIV

Cirugías Previas: a- Apendicectomía; b- Colectomía; c- Anexectomía/Endometriosis; d- Cx renal; e- Histerectomía/Cesárea; f- Anexohisterectomía; g- Colectomía derecha; h- Colectomía izquierda; i- Colectomía segmentaria; j- Colectomía total; k- Resección anterior; l- Cx de Nissen; m- Hepatectomía; n- Esplenectomía; o- DPC/ Espenopancreatectomía; p- Dje percutáneo; q- Resección intestinal; r- Op. Hartmann/Reconstr. Tránsito; s- Ostomías; t- Gastrectomía; u- Lisis de bridas; v- Laparotomía exploradora; w- Laparoscopia exploradora; y- Prostatectomía/Cx de Vejiga; z- Plástica de pared.

Cirugías Prev. Incisión: a- Med Supra; b- Med Infra; c- Subcost D; d- Subcost I; e- Param D; f- Param I; g- Mc Burney; h- Laparoscópica; i- Phanstiel; j- Otros.

Eventración: 0- No; 1- Sí **Malla previa:** 0- No; 1- Sí

Oportunidad: a- Electiva; b- Urgencia; c- Urgencia programada

Indicación: a- CaColon; b- CaRecto; c- CaAño; d- Crohn; e- CU; f- CI; g- Dismotilidad; h- FAP; i- Endometriosis; j- InerciaColónica; k- PólipoColon/recto; l- ProlapsoRectal; m- Rectocele; n- Peutz-Jeghers; o- Vólvulo; p- ReconstrHartmann; q- Paliativo; r- Diverticular; s- Ca de ovario; t- Otros; u- Isquemia colónica; v- Linfoma; w- Perforac. por VCC; y- Tumor presacro; z- Sepsis perineal.

Paliativo: 0- No; 1- Sí

Diverticular: 0- No; 1- Sí; **Diverticulitis:** 0- No; 1- Sí; **FístCV:** 0- No; 1- Sí; **Estenosis:** 0- No; 1- Sí;

EpisPreviosN°:..... ;

Hinchey 1 2 3 4

HDB: 0- No; 1- Sí;

EpisPreviosN°:.....

Localización Lesión: a- CA; b- AH; c- T; d- AE; e- DS; f- S; g- RS; h- RS; i- RM; j- RI; k- Año; l- Apex; m- Presacro; n- Retroperitoneo; o- Pancolónico; p- Rectocolónico; q- Periné

Tatuaje: 0- No; 1- Sí

Alt T.....cm

Estudios Preoperatorios: a- VCC; b- CXE; c- ECO; d- TAC; e- RMN; f- VCC Virtual; g- PET; h- Angiografía; i- Centellograma; j- Doppler hepático; k- Defecograma; l- Test de aire espirado

Neoadyuvancia: 0- No; 1- Sí

Cirugía: a- HCD; b- HCI; c- Sigmoidect; d- RAA; e- RAB; f- RAUB; g- ColectTotal; h- Miles; i- Protec; j- ColectTransv; k- ResecSegment; l- Colostomía; m- Ileostomía; n- Colorrafia; o- OpHartmann; p- ReconstrHartmann; q- Rectopromontopexia; r- Proctocollect+; s- Proctocollect+Pouch; t- LavCav; u- Resec Ileon; v- Tiflectomía; w- derivación interna; y- protectomía+pouch.

Altura Anastomosis:.....Cm

Proc.Asoc.: a- Colecticestomía; b- Apendicectomía/Tiflectomía; c- Ooforectomía; d- Anexectomía; e- Histerectomía/Miomectomía; f- Metastasectomía hepática; g- Hepatectomía; h- Resección intestinal; i- Gastrectomía; j- Rafia duodenal; k- Rafia colónica; l- Rafia intestinal; m- Esplenectomía; n- Hernioplastia; o- Lisis de bridas; p- Plástica de pared con malla; q- Biopsia hepática; r- Plástica de pared sin malla; s- Cistorrafia; t- VCC; u- Pouch en J; v- Resección transanal; w- Destechamiento de quiste hepático; y- Nefrectomía; z- Otros.

Cirujano: **Categoría de cirujano:** a- Staff; b- Fellow1; c- Fellow2; d- Médico interno; e- JR; f- R4; g- R3; h- R2; i- R1; j- Otro.

Ayudante:..... **Categoría de ayudante:** a- Staff; b- Fellow1; c- Fellow2; d- Médico interno; e- JR; f- R4; g- R3; h- R2; i- R1; j- Otro.

Fecha Cirugía:/...../.....

Tiempo Cirugía Total:.....min **Tiempo Abierta:**.....min **Tiempo Lap:**.....min

Neumop: A- Abierto; C- Cerrado **Nro.Tróc:**..... **Tróc5mm:**..... **Tróc10mm:**..... **Tróc12:**.....

Adherencias: a- No; b- Pared Abdominal; c- Pelvis; d- Intestinales

Tipo: L- Laxas; F- Firmes

Hallazgo Intraop.: a- Estenosis; b- Plastrón; c- Fístula desconocida; d- Carcinomatosis; e- Adenopatías.

Absceso: a- No; b- Pelviano; c- Psoas; d- Interasas; e- Peritonitis; f- Retroperitoneal; g- Otra localización.

Discección: M- Medial; L- Lateral **Ident.Uréter:** 0- No; 1- Sí **Divis.Mesenterio:** a- Adentro; b- Afuera

Pediculos Ligados: a- ileocólica; b- cól.der; c- rama der.cól.med; d- cól.med; e- rama izq.cól.med; f- m.inf.raíz; g- m.inf.después cól. Izq; h- hdal. Sup; i- vena m.inf.raíz; j- Cólica izquierda

Movilización Ang. Esplénico: 0- No; 1- Sí

Protección Parietal: 0- No; 1- Sí

Mano Asist.: 0- No; 1- Sí

Cierre brecha: 0- No; 1- Sí

Sangrado Intraop.:CC

Control Vasc.: a- LT-300; b- Haemolock; c- LigaSure; d- Ultracision; e- Endo-Loop; f- Staplers; g- Hook; h- Ligadura de vicryl o lino

Anastomosis: 0- Adentro; 1- Afuera, 2- Adentro y afuera **Incisión:**.....cm

Localización Incisión: a- Med supra; b- Med Infra; c- FID; d- FI; e-Phanestiel; f- Flanco D; g- Flanco I; h- Ostomía previa; i- Transversa; j- Perineal.

Anastomosis: 0- Manual; 1- Mecánica; 2- Manual y mecánica

Endo GIA#:.....mm **Circular Stapler#:**.....mm

ECO Hep. Lap.: 0- No; 1- Sí **HallazgoECO**..... **Tto. Simult. Lap.:** 0- No; 1- Sí

Complicaciones Intraop: a- Lesión de uréter; b- lesión de vejiga; c- lesión de uretra; d- Lesión de delgado; e- Lesión de colon; f- Lesión de recto; g- Lesión de bazo; h- Lesión de vasos; i- Sangrado de vasos del pedículo; j- Sangrado del meso; k- Sangrado del epilón; l- Sangrado presacro; m- Sangrado de otros vasos; n- Apertura del muñón rectal; o- Falla de la sutura mecánica; p- Margen insuficiente; q- Fuga en la prueba neumática; r- Dificultad para pasar la sutura mecánica; s- Lesión hepática; t- Rotación del asa descendida; u- Rotación de la ostomía; v- Isquemia del asa descendida; w- Sangrado del Pouch.

Conversión: 0- No; 1- Sí **Conversión Precoz:** 0- No; 1- Sí

Causa Conversión: a- Hipercapnia; b- Anatómica; c- Instrumental; d- Sangrado; e- Lesión de órgano; f- Bidas; g- Obesidad; h- Oncológica; i- HallazgoECO; j- Isquemia del asa descendida.

Eliminación de Gases:.....día po **Tránsito de MF:**.....día po

Complicaciones Postop. Rel: a- Inf.herida; b- Fístula anast.; c- Sangrado anast.; d- Ileo; e- Hemoperitoneo; f- Absceso abdominal o pelviano; g- Peritonitis; h- Disfunción de la ostomía; i- Hernia sitio trócar; j- Oclusión Intest.; k- Isquemia del cabo descendido; l- Hematoma pelviano; m- Retención urinaria; n- Fístula urinaria; o- Fístula colovaginal; p- Eventración; q- Evisceración; r- Eyaculación retrógrada; s- Impotencia.

Complicaciones Postop. No Rel.: a- Inf.Urinaria; b- Cardíaca; c- Respiratoria/Neumonía; d- TEP; e- TVP; f- Sme confusional.

Clasificación de Stroc:

Longitud de la pieza en fresco:.....Cm

Anatomía Patológica

Histología: a- AdenoCA; b- Adenoma; c- Diverticulitis; d- Diverticulosis; e- CU; f- Crohn; g- PAF; h- Carcinoma; i- Endometriosis; j- Normal; k- Linfoma; l- Teratoma; m- Poliposis múltiple; n- Pseudopólipo inflamatorio; o- Pólipo Juvenil

Nº GL/ Nº GLMet:...../..... T:..... N:..... M:..... Estadío:..... Dukes:.....

Nº Nódulos de Meso Met:.....

Readmisión: 0- No; 1- Sí **Fecha Readmisión:**...../...../.....

Causa: a- Inf.herida; b- Fístula anast.; c- Sangrado anast.; d- Ileo; e- Hemoperitoneo; f- Absceso/Hematoma abdominal o pelviano; g- Peritonitis; h- Hernia sitio trócar; j- Oclusión Intest.; k- Isquemia del cabo descendido; l- Deshidratación; m- Fiebre; n- Fístula urinaria; o- Fístula colovaginal; p- Eventración; q- Evisceración; r- Infec urinaria; s- Cardíaca; t- TEP/TVP; u- Sme Confusional; v- Renal; w- Endócrina; z- Respiratoria.

Reoperación: 0- No; 1- Sí **Fecha Reoperación:**...../...../.....

Causa: a- Peritonitis; b- Hemoperitoneo; c- Neumoperitoneo; d- Oclusión intestinal; e- Sangrado de la anastomosis; f- Fístula colovaginal/vesical; g- Fístula de la anastomosis; h- Isquemia del colon descendido; i- Evisceración


Comentario (aclarar en todos los casos en los que no figura la opción en los ítems anteriores):.....

.....
.....
.....
.....

Anexo 4.B. Laparoscopic-lavage Observational Study - ClinicalTrials.gov



Laparoscopic-lavage Observational Study (LLOS)

 The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02662088

Recruitment Status : Completed
First Posted : January 25, 2016
Last Update Posted : April 17, 2019

Sponsor:

University of Turin, Italy

Information provided by (Responsible Party):

Alberto Arezzo, University of Turin, Italy

[Study Details](#)

[Tabular View](#)

[No Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

Study Description

Go to

Brief Summary:

The purpose of this study is to collect a multi-institutional database including all relevant data regarding the surgical and clinical features of patients underwent to laparoscopic lavage for complicated colic diverticulitis. The main objectives are:

- To determine the surgical and clinical outcomes, in the short and long term.
- To compare results according to the different type of techniques, device used and manner of execution of the different surgical steps.
- To relate results of different surgeries with baseline characteristics of patients and stage of disease.

<u>Condition or disease</u>	<u>Intervention/treatment</u>
Diverticulitis	Procedure: laparoscopic-lavage

▶ Show detailed description

Study Design

Go to

Study Type :

Observational [Patient Registry]

Actual Enrollment :

404 participants

Observational Model:

Cohort

Time Perspective:

Cross-Sectional

Target Follow-Up Duration:

5 Years

Official Title:

Laparoscopic-lavage Observational Study

Actual Study Start Date :

June 2016

Actual Primary Completion Date :

January 2017

Actual Study Completion Date :

January 2018

Resource links provided by the National Library of Medicine



MedlinePlus related topics: [Diverticulosis and Diverticulitis](#)

[U.S. FDA Resources](#)

Groups and Cohorts

Go to

<u>Group/Cohort</u>	<u>Intervention/treatment</u>
Laparoscopic-lavage Patients with colonic diverticulitis submitted to laparoscopic lavage	Procedure: laparoscopic-lavage

Outcome Measures

Go to

Primary Outcome Measures :

1. success rate [Time Frame: 12 months]

the success rate of laparoscopic peritoneal lavage, defined as the rate of patients alive with no need of further surgical treatment for recurrent attacks of diverticulitis

Secondary Outcome Measures :

1. conversion to any form of laparoscopy [Time Frame: intraoperative]

conversion to any form of laparoscopy different from peritoneal lavage (with or without bowel resection)

2. conversion to laparotomy [Time Frame: intraoperative]

conversion to laparotomy (with or without bowel resection)

3. 30 days post-operative mortality [Time Frame: 30 days]

4. 30 days post-operative surgical re-interventions rate [Time Frame: 30 days]

5. 30 days post-operative percutaneous drainage rate [Time Frame: 30 days]

6. hospital readmission rate for recurrence of diverticulitis [Time Frame: 30 days]

7. visualisation of colonic perforation [Time Frame: intraoperative]

rate of visualisation of colonic perforation during laparoscopic peritoneal lavage

8. visceral adhesiolysis [Time Frame: intraoperative]

consistency, if any, of visceral adhesiolysis performed during the procedure

9. duration of follow-up [Time Frame: 12]

10. post-lavage elective resection rate (lavage "bridge" to resection) [Time Frame: 12 months]

Eligibility Criteria

Go to

Information from the National Library of Medicine



Choosing to participate in a study is an important personal decision. Talk with your doctor and family members or friends about deciding to join a study. To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contacts provided below. For general information, [Learn About Clinical Studies.](#)

Ages Eligible for Study:

18 Years and older (Adult, Older Adult)

Sexes Eligible for Study:

All

Accepts Healthy Volunteers:

No

Sampling Method:

Non-Probability Sample

Study Population

Each patient is required to meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria

Criteria

Inclusion criteria Patients with colonic diverticulitis submitted to laparoscopic lavage

Exclusion criteria Patients with occasional finding of colo-rectal cancer

Contacts and Locations

Go to

Information from the National Library of Medicine

To learn more about this study, you or your doctor may contact the study research staff using the contact information provided by the sponsor.

*Please refer to this study by its ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): **NCT02662088***

Locations**Italy**

Gian Andrea Binda
Genova, Italy

Sponsors and Collaborators

University of Turin, Italy

Investigators

Principal Investigator: Gian Andrea Binda, MD Ospedali Galliera, Genova, Italy
Principal Investigator: Roberto Ciocchi, MD University of Perugia - Terni
Principal Investigator: Salomone Di Saverio, MD Maggiore Hospital, AUSL Bologna, Italy
Principal Investigator: Nereo Vettoreto, MD Ospedale Montichiari, Italy

More Information

Go to

Additional Information:

Responsible Party:

Alberto Arezzo, Associate Professor of Surgery, University of Turin, Italy

ClinicalTrials.gov Identifier:

[NCT02662088](#) [History of Changes](#)

Other Study ID Numbers:

LLOSTUDY-1

First Posted:

January 25, 2016 [Key Record Dates](#)

Last Update Posted:

April 17, 2019

Last Verified:

April 2019

Individual Participant Data (IPD) Sharing Statement:

Plan to Share IPD:

Yes

Additional relevant MeSH terms:

Diverticulitis
Diverticular Diseases
Intraabdominal Infections
Infection
Gastroenteritis
Gastrointestinal Diseases
Digestive System Diseases

Anexo 4.C. protocol_LLO study

Dear Colleague

during the last year we have worked on a Systematic Review on the use of laparoscopic peritoneal lavage for diverticular peritonitis: "*Cirocchi R, Trastulli S, Vettoretto N, Milani D, Cavaliere D, Renzi C, Adamenko O, Desiderio J, Burattini MF, Parisi A, Arezzo A, Fingerhut A. Laparoscopic peritoneal lavage: a definitive treatment for diverticular peritonitis or a "bridge" to elective laparoscopic sigmoidectomy?: a systematic review. Medicine (Baltimore). 2015 Jan;94(1):e334*".

When performing this review we have encountered significant biases because some authors failed to report relevant data. Now we would like to investigate further this topic by collecting enough data to be merged and analyzed. For this reason we have written to some authors of the studies included in the previous systematic review. We are also planning to request further data from their personal case series, to other surgeons having a well-known experience on this topic.

We would like to invite you to cooperate in our study. For your invaluable contribution and efforts, we would like to offer you the possibility to revise the final draft of the paper and add your name as co-author. Possibly some one from your collaborators may also be listed among the authors.

Any data would be kept under strict confidentiality.

We would appreciate your collaboration to this project and your reply **within January 30th**, if possible.

We will be pleased to help you for anything you would need,

Our best regards

Gian Andrea Binda MD
Roberto Cirocchi MD, PhD
Alberto Arezzo MD, PhD
Nereo Vettoretto MD
Salomone Di Saverio MD, FACS, FRCS

Design of the study

The purpose of this study is to collect a multi-institutional database including all relevant data regarding the surgical and clinical features of patients underwent to laparoscopic lavage for complicated colic diverticulitis. The main objectives are:

- To determine the surgical and clinical outcomes, in the short and long term.
- To compare results according to the different type of techniques, device used and manner of execution of the different surgical steps.
- To relate results of different surgeries with baseline characteristics of patients and stage of disease.

This “ad hoc” registry will allow centers to retrospectively fill in the data of their patients; the information will be obtained from existing records, diagnostic tests and surgical intervention descriptions. Data will be collected and recorded by all institutions through a specific online shared system.

To facilitate and standardize data collection through a shared database and to ensure the safety of sensitive data, a special online computerized web system has been developed.

Investigators have to provide the required data as fully as possible; however, the lack of certain data does not preclude from sending the remaining data.

Specific aims

- Analyze general outcome
- Analyze the different techniques of laparoscopic lavage
- Analyze the different inclusion criteria
- Analyze the different follow-up

Primary outcome for this retrospective observational study is:

the success rate of laparoscopic peritoneal lavage, defined as the rate of patients alive with no need of further surgical treatment for recurrent attacks of diverticulitis.

Secondary outcomes are:

- conversion to any form of laparoscopy different from peritoneal lavage (with or without bowel resection)
- conversion to laparotomy (with or without bowel resection)
- 30 days post-operative mortality;
- 30 days post-operative surgical re-interventions rate;
- 30 days post-operative percutaneous drainage rate;
- hospital readmission rate for recurrence of diverticulitis;
- - rate of visualisation of colonic perforation during laparoscopic peritoneal lavage;
- surgical strategies used in case of detection of a colonic perforation;
- consistency, if any, of visceral adhesiolysis performed during the procedure;
- duration of follow-up

- post-lavage elective resection rate (lavage “bridge” to resection)

Eligibility

Each patient is required to meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria.

Inclusion criteria

Patients with colonic diverticulitis submitted to laparoscopic lavage

Exclusion criteria

Patients with occasional finding of colo-rectal cancer

Data collection

Patient demographics

- Year of birth
- Sex
- Body Mass Index (BMI)
- ASA score
- Haemodynamic condition (stable or unstable)
- Previous abdominal surgery
- Previous events of diverticulitis requiring ambulatory investigation or treatment
- Previous events of diverticulitis requiring hospitalization
- Abdominal CT scan before surgery (yes/no) and WSES stage (*Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, Di Saverio S, Coccolini F, Griffiths EA, et al. A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. World J Emerg Surg. 2015 World 2015; 10: 3*)

Surgery

- Date of Operation
- Hinchey score (*modified Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, Ault G, Artinyan A, Gonzalez-Ruiz C, Essani R, Beart RW Jr. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. Am J Gastroenterol 2005; 100: 910-917*)
- Number of trocars inserted
- Quantity of lavage (cc)

- Conversion rate to any laparoscopic technique either than lavage
- Conversion rate to any type of open surgical technique
- Degree of adhesiolysis performed for searching eventual free colonic perforation (1. none, 2. lysis of weak adhesions, 3. actively searching for any collection with consistent amount of adhesiolysis)
- Identification of a free colonic perforation during the laparoscopic peritoneal lavage
- Surgical strategies used in case of detection of a colonic perforation (drainage, stitching, resection)
- Placement of intra-abdominal drain (number and location)
- Operative time
- Estimated blood loss
- Intraoperative complications
- Intraoperative death

Postoperative clinical findings

- Length of postoperative hospital stays
- Postoperative blood transfusion
- Liquid diet (POD number)
- Soft solid diet (POD number)
- Re-establishment of peristalsis (POD number)
- First pass of flatus (POD number)
- Drain removal (POD number)
- Length and type of intravenous antibiotic use
- Length of intravenous analgesic use

In-hospital postoperative complications

- Type of complication

- Re-operation for complication
- Dindo-Clavien Grade

Early and late surgery-related complications after discharge

- Date of hospitalization for diverticulitis recurrence
- Type of complication
- Death related to the complication
- Need of surgery (type of surgery)
- Need percutaneous drainage
- Need peritoneal lavage

Follow-up

- Date of last follow-up visit
- post-Lap lavage elective resection rate (lavage as a “bridge” to resection)
- Indication to resection (symptoms, prophylaxis of further episodes of acute diverticulitis)

Anexo 5. Descripción de plan de análisis estadístico detallado

Análisis estadístico

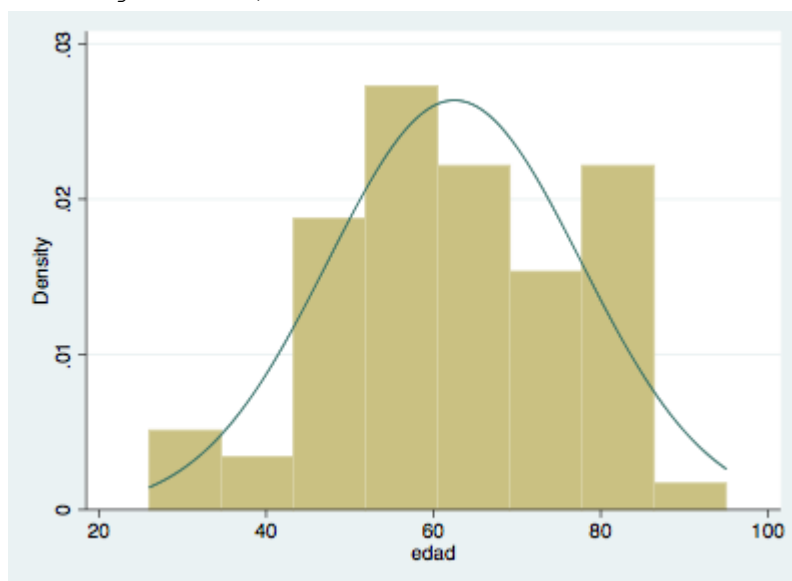
Población

De los 84 LPL → 14 excluidos por fracaso de tratamiento + 1 excluido por dx de cáncer
Población de análisis = 69 pacientes

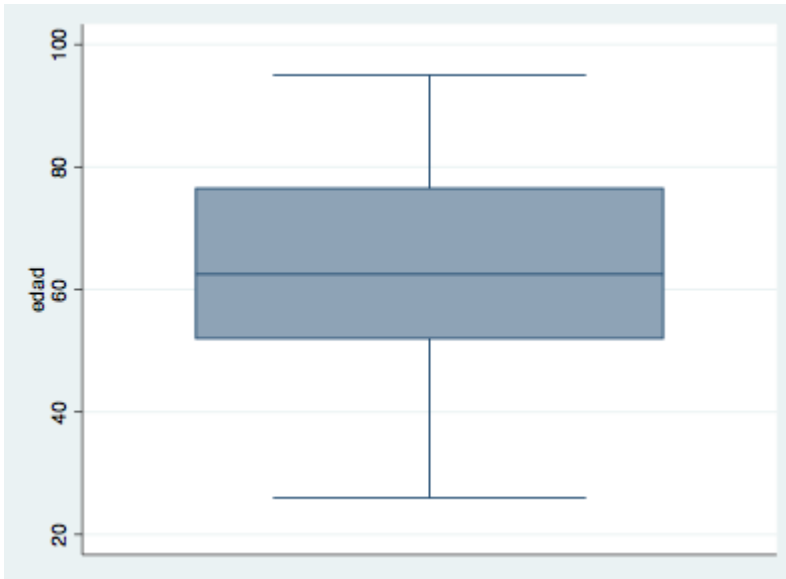
Distribución de variables continuas

edad

```
. histogram edad, normal
```



```
. graph box edad
```

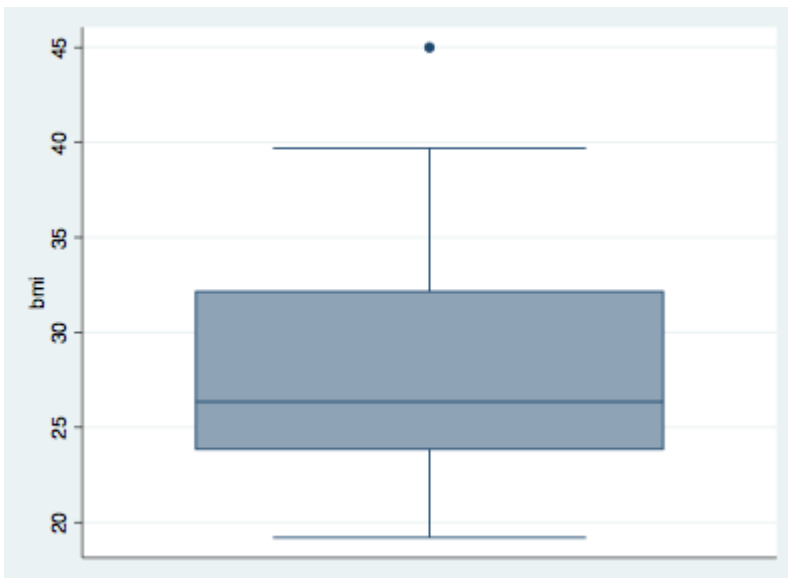
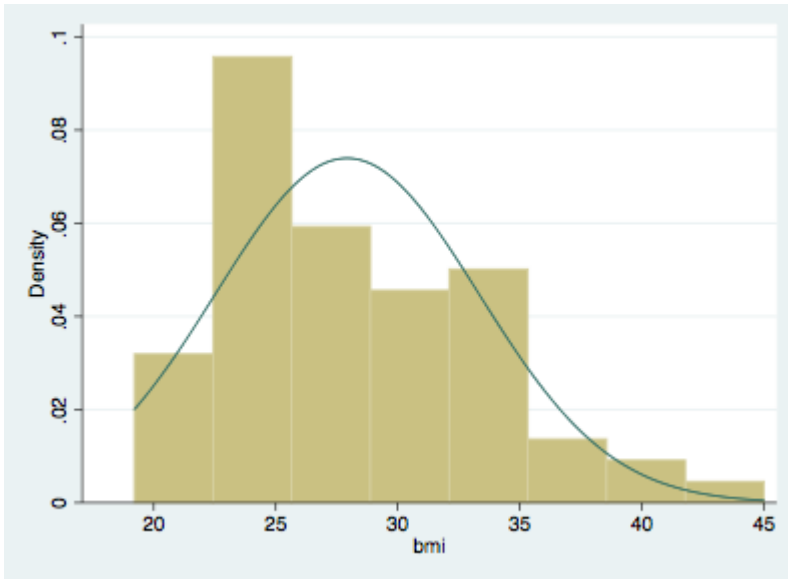


```
. sum edad, d
```

edad					
Percentiles		Smallest			
1%	26	26			
5%	38	26			
10%	45	31	Obs		68
25%	52	38	Sum of Wgt.		68
50%	62.5		Mean		62.5
		Largest	Std. Dev.		15.12979
75%	76.5	84			
90%	83	85	Variance		228.9104
95%	84	85	Skewness		-.244941
99%	95	95	Kurtosis		2.609481

Shapiro-Wilk W test → p = 0,28 (normal)

bmi

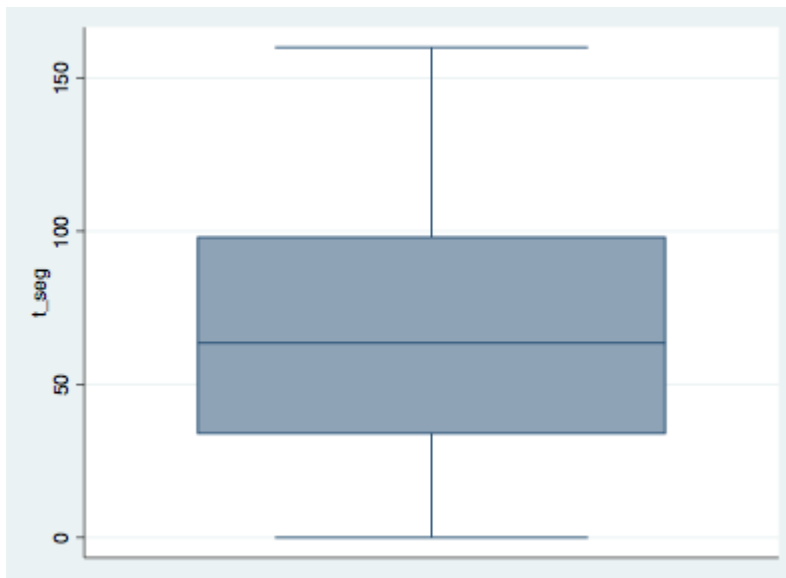
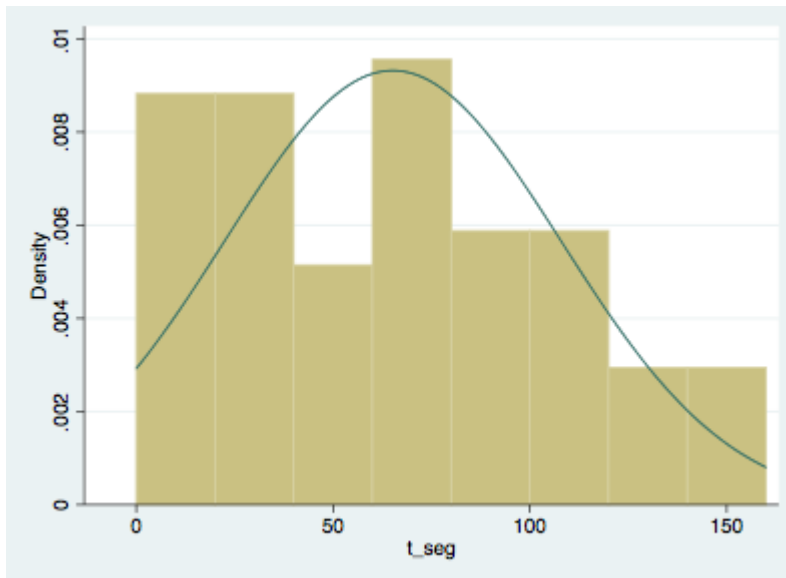


```
. sum bmi, d
```

Percentiles		Smallest		
1%	19.2	19.2		
5%	20.8	19.7		
10%	22.3	19.8	Obs	68
25%	23.85	20.8	Sum of Wgt.	68
50%	26.35		Mean	27.92059
		Largest	Std. Dev.	5.394374
75%	32.15	36.4		
90%	35.2	38.7	Variance	29.09927
95%	36.4	39.7	Skewness	.721862
99%	45	45	Kurtosis	3.156234

Shapiro-Wilk W test → p = 0.01 (no normal)

t_seg



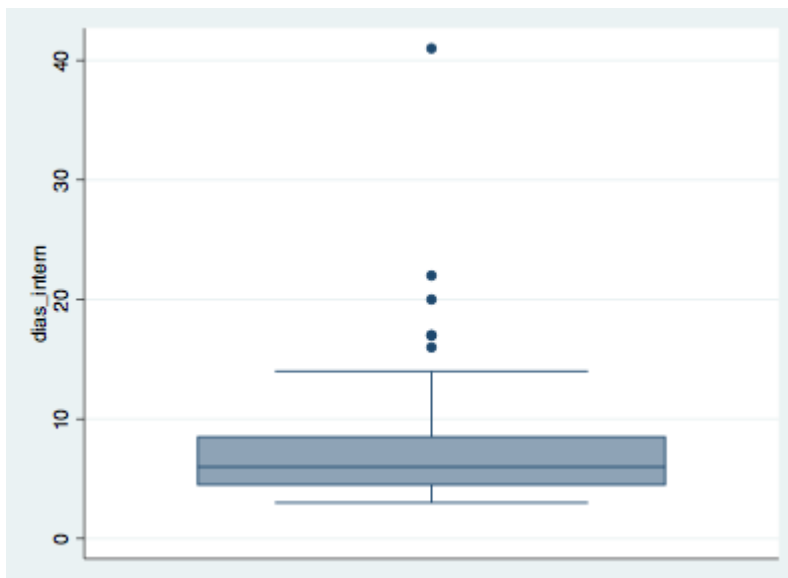
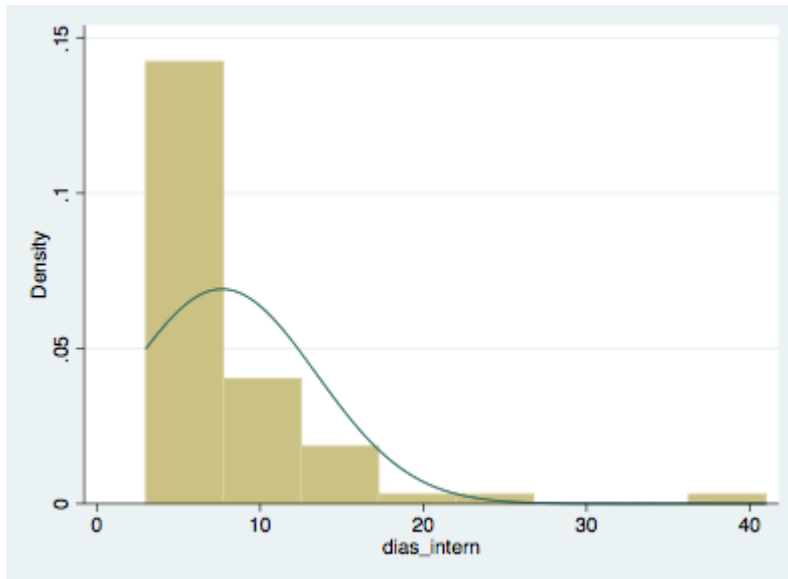
```
. sum t_seg, d
```

Percentiles		Smallest			
1%	0		0		
5%	4		0		
10%	6		2	Obs	68
25%	34		4	Sum of Wgt.	68

50%	63.5		Mean	65.17647
		Largest	Std. Dev.	42.80429
75%	98	148		
90%	126	155	Variance	1832.207
95%	148	156	Skewness	.3534261
99%	160	160	Kurtosis	2.294926

Shapiro-Wilk W test → p = 0.03845 (no normal)

dias_intern



```
. sum dias_intern, d
```

```
      dias_intern
```

```
-----
Percentiles      Smallest
1%                3
3%                3
```

5%	4	3		
10%	4	3	Obs	68
25%	4.5	4	Sum of Wgt.	68
50%	6		Mean	7.661765
		Largest	Std. Dev.	5.773357
75%	8.5	17		
90%	14	20	Variance	33.33165
95%	17	22	Skewness	3.397688
99%	41	41	Kurtosis	18.12257

Shapiro-Wilk W test → $p < 0.00001$ (no normal)

Análisis de supervivencia (tiempo a recurrencia)

Generación de variable de tiempo al evento

```
. generate t_lra_recurrm_COD = t_lra_recurr_m if recurrencia == 1
(39 missing values generated)

. replace t_lra_recurrm_COD = t_seg if recurrencia == 0
(39 real changes made)

. replace t_lra_recurrm_COD = t_cirug_pos if recurrencia == 0 & cirug_pos ==
1
(4 real changes made)
```

Seteo de variable de tiempo al evento

```
. stset t_lra_recurrm_COD, failure(recurrencia==1)
```

Tasa de recurrencia

Mensual

```
. strate

          failure _d:  recurrencia == 1
analysis time _t:  t_lra_recurrm_COD
```

Estimated rates and lower/upper bounds of 95% confidence intervals
(68 records included in the analysis)

```
+-----+
| D          Y          Rate          Lower          Upper |
+-----+
| 29    2.5e+03    0.0115446    0.0080226    0.0166128 |
+-----+
```


Tasa de recurrencia mensual: 0,0115446 (IC95: 0,0080226 0,0166128)

Tasa de recurrencia anual: 0,1385352 (0,0962712 0,1993536)

Tasa de recurrencia anual cada 100 pacientes: 13,82 (9,63 - 19,93)

Diario

```
. summarize t_lra_recurr_dias if recurrencia ==1, detail
```

t_lra_recurr_dias

Percentiles		Smallest		
1%	41	41		
5%	42	42		
10%	43	43	Obs	29
25%	66	46	Sum of Wgt.	29
50%		223	Mean	557.1724
			Std. Dev.	740.3415
		Largest		
75%	714	1653		
90%	1720	1720	Variance	548105.6
95%	2270	2270	Skewness	1.608377
99%	2729	2729	Kurtosis	4.456081

Mediana: 223 días (IQR: 648)

Recurrencia acumulada

```
. sts list, failure
```

```
failure _d: recurrencia == 1  
analysis time _t: t_lra_recurrm_COD
```

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Failure Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	68	6	0	0.0882	0.0344	0.0406	0.1859
2	62	3	4	0.1324	0.0411	0.0712	0.2389
3	55	2	0	0.1639	0.0453	0.0942	0.2766
4	53	0	2	0.1639	0.0453	0.0942	0.2766
5	51	2	1	0.1967	0.0491	0.1191	0.3150
6	48	1	1	0.2134	0.0508	0.1321	0.3342
7	46	3	1	0.2647	0.0555	0.1732	0.3919
9	42	1	0	0.2822	0.0568	0.1875	0.4111
11	41	1	1	0.2997	0.0581	0.2021	0.4301
14	39	1	0	0.3177	0.0593	0.2172	0.4495
15	38	1	1	0.3356	0.0604	0.2324	0.4686
17	36	0	1	0.3356	0.0604	0.2324	0.4686

18	35	0	1	0.3356	0.0604	0.2324	0.4686
23	34	1	0	0.3552	0.0617	0.2489	0.4897
24	33	1	0	0.3747	0.0629	0.2656	0.5105
30	32	0	1	0.3747	0.0629	0.2656	0.5105
33	31	0	2	0.3747	0.0629	0.2656	0.5105
36	29	0	1	0.3747	0.0629	0.2656	0.5105
37	28	0	1	0.3747	0.0629	0.2656	0.5105
39	27	0	2	0.3747	0.0629	0.2656	0.5105
41	25	1	0	0.3997	0.0651	0.2857	0.5389
44	24	0	3	0.3997	0.0651	0.2857	0.5389
51	21	1	0	0.4283	0.0680	0.3082	0.5719
52	20	0	1	0.4283	0.0680	0.3082	0.5719
54	19	1	0	0.4584	0.0708	0.3323	0.6059
56	18	1	0	0.4885	0.0730	0.3571	0.6384
63	17	0	1	0.4885	0.0730	0.3571	0.6384
64	16	0	1	0.4885	0.0730	0.3571	0.6384
67	15	0	1	0.4885	0.0730	0.3571	0.6384
70	14	0	1	0.4885	0.0730	0.3571	0.6384
72	13	0	1	0.4885	0.0730	0.3571	0.6384
74	12	1	0	0.5311	0.0783	0.3883	0.6887
79	11	0	1	0.5311	0.0783	0.3883	0.6887
85	10	0	1	0.5311	0.0783	0.3883	0.6887
89	9	1	0	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
96	8	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
99	7	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
108	6	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
113	5	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
117	4	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
134	3	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
148	2	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493
155	1	0	1	0.5832	0.0852	0.4252	0.7493

Regresión de Cox

Selección de variables y test ad-hoc

```
. stcox edad sexo charlson_cat tbq bmi_cat epis_prev_global
```

```
      failure _d:  recurrencia == 1
      analysis time _t:  t_lra_recurrm_COD
```

```
Iteration 0:  log likelihood = -107.48949
Iteration 1:  log likelihood = -101.15557
Iteration 2:  log likelihood = -98.67709
Iteration 3:  log likelihood = -98.670776
Iteration 4:  log likelihood = -98.670776
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -98.670776
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects =          68                Number of obs =          68
No. of failures =          29
Time at risk   =          2512
Log likelihood = -98.670776                LR chi2(6) =          17.64
                                                Prob > chi2 =          0.0072
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	edad	.9919611	.0209236	-0.38	0.702	.9517877 1.03383
	sexo	.9156235	.4028984	-0.20	0.841	.3865146 2.169042
	charlson_cat	.7923154	.4434877	-0.42	0.677	.2645146 2.373267
	tbq	2.90281	1.27609	2.42	0.015	1.226383 6.870861
	bmi_cat	.6507651	.2865614	-0.98	0.329	.2745374 1.542577
	epis_prev_global	5.381276	2.466731	3.67	0.000	2.1913 13.21505

. . stphtest, log detail

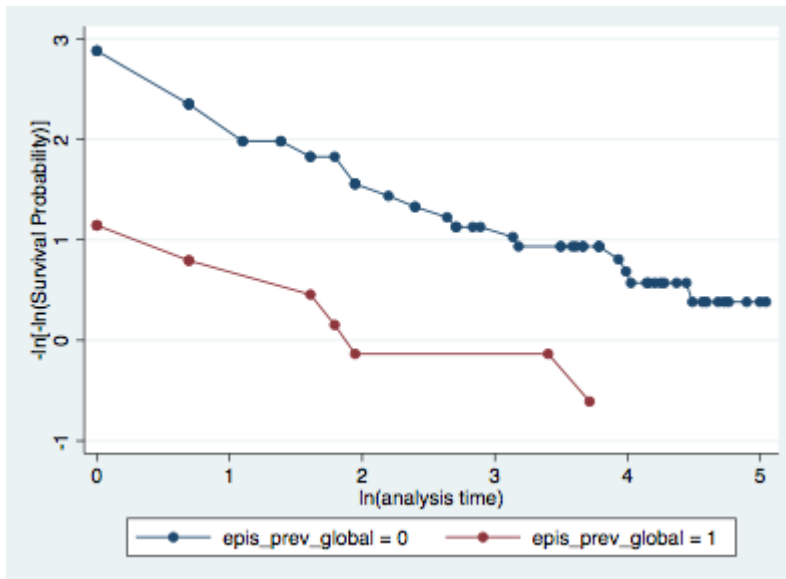
Test of proportional-hazards assumption

Time: Log(t)

	rho	chi2	df	Prob>chi2
edad	-0.13531	0.70	1	0.4030
sexo	0.02086	0.01	1	0.9170
charlson_cat	0.11063	0.39	1	0.5346
tbq	-0.08197	0.22	1	0.6412
bmi_cat	0.27712	2.13	1	0.1443
epis_prev_~1	0.05172	0.08	1	0.7760
global test		4.26	6	0.6417

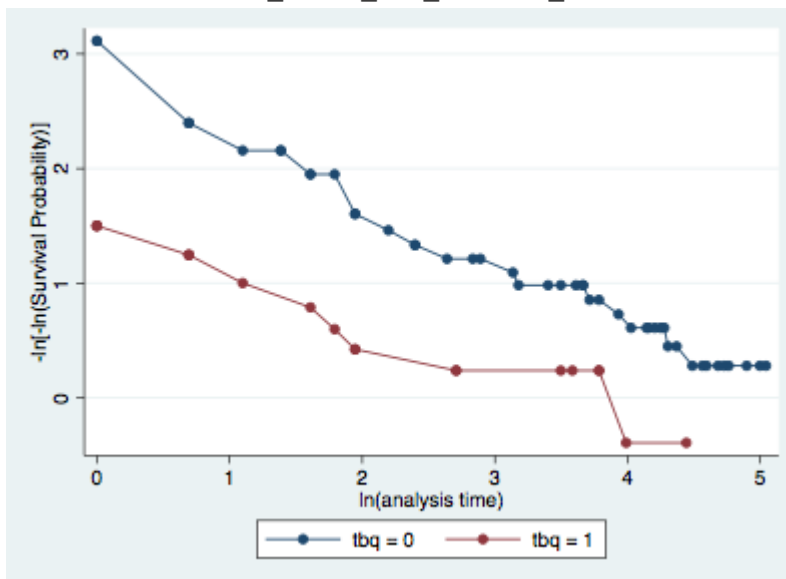
. stphtest, by(epis_prev_global)

```
failure _d:  recurrencia == 1
analysis time _t:  t_1ra_recurrm_COD
```



```
. stphtplot, by(tbq)

      failure _d:  recurrencia == 1
analysis time _t:  t_lra_recurrm_COD
```



Gráficos de supervivencia de Kaplan Meier y test ad-hoc

```
. sts graph, by(tbq) risktable(12 24 36 48 60 72 84 96 108 120) tmax(120)
failure

. sts test tbq, logrank

      failure _d:  recurrencia == 1
analysis time _t:  t_lra_recurrm_COD
```

Log-rank test for equality of survivor functions

	Events	Events
tbq	observed	expected
0	18	22.82
1	11	6.18
Total	29	29.00

chi2(1) = 5.12
Pr>chi2 = 0.0236

. . sts test epis_prev_global, logrank

failure _d: recurrence == 1
analysis time _t: t_1ra_recurrm_COD

Log-rank test for equality of survivor functions

	Events	Events
epis_prev_~1	observed	expected
0	20	26.03
1	9	2.97
Total	29	29.00

chi2(1) = 14.33
Pr>chi2 = 0.0002