

# RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Ensayo clínico aleatorizado AVOD: antibióticos en diverticulitis aguda no complicada.

Chabok A, Pählman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K on behalf of the AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. British Journal of Surgery 2012; 99:532-539.

**Abreviaturas:** IMC: índice de masa corporal; IQR (interquartile range): rango intercuartilar; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; PCR: proteína C-reativa; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; TAC: tomografía axial computerizada.

**NOTA:** Los beneficios y riesgos los calculamos por “riesgos acumulados” para las variables dicotómicas salvo que indiquemos otra modalidad y por la diferencia de medias mediante t de Student para las variables continuas. Los intervalos los calculamos para un 95% de confianza (IC 95%), salvo que indiquemos expresamente otro porcentaje. Las calculadoras están disponibles en la web [evalmed.es](http://evalmed.es), pestaña HERRAMIENTAS.

## I. INTRODUCCIÓN.

La diverticulosis del colon es un trastorno benigno común en los países occidentales, que ocurre en un tercio de la población mayor de 45 años y en hasta dos tercios de la población por encima de 85 años. Por su parte, la diverticulitis se define como una inflamación o infección en un segmento colónico que tiene divertículos.

Aunque mayoritariamente los individuos con diverticulosis permanecen asintomáticos, un 10-25% desarrollará diverticulitis a lo largo de su vida. La diverticulitis no complicada se presenta frecuentemente con dolor abdominal, fiebre y parámetros inflamatorios elevados, y más del 70% de los pacientes se tratan de forma tradicional. Se trata de una enfermedad costosa con un incremento en la incidencia y con una reducción en la edad de ingreso hospitalario por un episodio agudo.

Los antibióticos se han venido utilizando en el tratamiento de la diverticulitis porque la situación parecía ser debida a infecciones bacterianas, pero las recomendaciones de terapia antibiótica están basadas en la tradición y opiniones de expertos, y no en la evidencia obtenida desde ensayos clínicos. Por otra parte, algunos autores sugieren que la diverticulitis podría ser una forma de enfermedad inflamatoria intestinal y no el resultado de microperforación, cuestionando la razón de ser de la prescripción de antibióticos para el tratamiento de diverticulitis no complicada.

También sabemos que el uso innecesario de antibióticos es la mayor causa de aparición generalizada de microorganismos resistentes, la cual está empezando a amenazar la efectividad de los antibióticos. Aunque la resistencia a antibióticos es un fenómeno natural, ha sido agravado por la sobreutilización de los mismos.

## II. LO PROYECTADO.

**A) OBJETIVO.** Evaluar si es necesario el tratamiento CON antibióticos en diverticulitis del lado izquierdo no complicada para la recuperación sin complicaciones, frente al tratamiento SIN antibióticos.

**Duración planificada:** 12 meses.

### B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio aleatorizado controlado, abierto y multicéntrico (diez departamentos quirúrgicos en Suecia y uno en Islandia).

Nivel de significación estadística 5% (dos colas) y potencia de 80% para detectar una diferencia entre el 1,5% de eventos por año esperados el grupo “CON antibióticos” y el 6,5% en el grupo “SIN antibióticos”. Tras los cálculos, se necesita un tamaño de 242 pacientes en cada grupo. Al esperar los investigadores un 20% de abandonos recrecieron cada grupo hasta 300 pacientes por grupo.

Midieron la diferencia estadística mediante el test chi cuadrado para variables cualitativas y el test t de Student para muestras independientes para variables cuantitativas con distribución normal. Usaron la prueba U de Mann-Whitney para datos ordinales o para datos sin distribución normal. Aplicaron un modelo logístico binario multivariable para

analizar las relaciones entre las distintas variables y la aparición de complicaciones y recurrencia.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA control	1,94%	qA	0,981
% RA intervención	0,96%	qB	0,990
pM (=proporción Media)	0,040	qM	0,960
Para un error alfa	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	20%	=> z $\beta$ =	0,842
Numerador	0,603		
Denominador	0,000		
n (cada grupo) =	6.277		
2n (total) =	12.554		

  

Seguimiento proyectado: 1 año	
Riesgo esperado en el grupo "CON antibiótico" = 1,5%/año	
Riesgo esperado en el grupo "SIN antibiótico" = 6,5%/año	
Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?	
122	Nº eventos esperados en el grupo control = 1,5% x 242
60	Nº eventos esperados en el grupo control = 6,5% x 242
182	Suma de los eventos

Significación estadística = 5%  
Si potencia estadística = 80% => error beta = 100% - 80% = 20%

### C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**1º Elegibles:** Pacientes con diverticulitis aguda no complicada del lado izquierdo. Se define diverticulitis aguda como un episodio con una historia clínica y con signos clínicos de diverticulitis, sin sepsis, con un aumento de la temperatura corporal y de los parámetros inflamatorios, confirmada por tomografía y sin signos de complicación tales como abscesos, fistula o perforación con pérdida de aire hacia el abdomen o la pelvis.

**2º Criterios de inclusión:** Adultos >18 años, dolor agudo en la zona inferior del abdomen con sensibilidad a la palpación, temperatura corporal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en el ingreso o durante las 12 horas previas al ingreso, elevación de los leucocitos y de la proteína C-reactiva (PCR) o al menos elevación de los leucocitos si el proceso es reciente y confirmación mediante TAC de diverticulitis no complicada.

**3º Criterios de exclusión:** Signos de diverticulitis complicada mediante TAC con abscesos, fistulas o aire liberado al abdomen o pelvis por perforación, terapia inmunosupresora, tratamiento antibiótico en curso, fiebre alta, morbilidad de afectación general, peritonitis o sepsis.

### D) VARIABLES DE MEDIDA.

**1º Variable primaria:** Complicaciones de la diverticulitis [Perforación sigmoidea y Abscesos].

**2º Variables secundarias:** a) Resecciones sigmoideas [Durante la estancia en el hospital y Durante el seguimiento]; b) Recurrencia de diverticulitis; c) Días de estancia en el hospital.

## III. LO CONSEGUIDO.

### A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

**1º ¿Se efectuó la aleatorización?:** Sí, se llevó a cabo aleatorización estratificada por centro y por bloques de cuatro.

**2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?:** Sí.

**3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.**

a) Grupo de intervención: SIN antibióticos, 309 pacientes.

b) Grupo de control: CON antibióticos, 314 pacientes.

**4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí. Edad: 57,3 años (DE 13); Varones 35,3%; Comorbilidades previas (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca y diabetes) 29,5%; Diverticulitis previa 44,8% en el grupo de SIN antibióticos frente a 36,5% en el grupo de CON antibióticos ( $p=0,02$ ); IMC 28 Kg/m<sup>2</sup> (DE 4,4); Leucocitos 12.500/mm<sup>3</sup> (DE 3.200); PCR 9,55 mg/dl; Temperatura corporal 38,1°C (DE 0,6); Dolor abdominal mediante escala visual analógica de 1 a 10, mediana 6 (IQR 4-8), Puntuación de sensibilidad a la palpación (escala de 0 a 4), mediana 3 (IQR 2-3).

5° ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No, porque era abierto. ¿Y para los investigadores que asignan los eventos?: No lo especifica el artículo, por lo que hemos de colegir que no.

## B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1° **Pauta de tratamientos y cuidados:** En el grupo de antibióticos se utilizaron antibióticos de amplio espectro de acuerdo con los protocolos de los centros participantes, con cobertura para bacterias Gram-negativas y anaerobias. Se inició el tratamiento con una combinación intravenosa de una cefalosporina de segunda o tercera generación (cefuroxima o cefotaxima) y metronidazol, o con carbapenemes (ertapenem, meropenem o imipenem), o bien piperacilina-tazobactam. A continuación, en planta o al alta, se pasó a antibióticos orales, como ciprofloxacina o cefadroxilo combinados con metronidazol. La duración total de la terapia antibiótica fue al menos de 7 días. En el grupo de no antibióticos se utilizaron fluidos intravenosos sin antibióticos.

2° **Tiempo de seguimiento conseguido:** 1 año.

3° ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4° **Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdida:**

a) **Los abandono de tratamiento:** Fueron los registrados como pérdidas, sin que hubiera por otro concepto.

b) **Pérdidas:** No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 19/309 (6,15%) en el grupo SIN antibióticos y 22/314 (7,01%) en el grupo CON antibióticos.

5° **Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...):** Los resultados se analizaron por intención de tratar y por protocolo.

## C) RESULTADOS.

1° **Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias:**

Ofrecemos los resultados al final, en la **tabla 1**, para poder verlos en detalle.

2° **Efectos adversos:** Hubo 10 (3,1%) pacientes en el grupo de SIN antibióticos que fueron tratados con antibióticos por elevación de la fiebre, subida de la PCR e incremento del dolor abdominal, frente a 3 (0,1%) pacientes del grupo CON antibióticos que abandonaron el tratamiento por efectos adversos. La posible aparición de efectos secundarios y resistencias excedían el objetivo y medios de este estudio.

3° ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Estimamos que el análisis por protocolo sirve como uno de los análisis de sensibilidad como medio para estimar la consistencia del resultado obtenido con el análisis por intención de tratar.

## IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

### A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: Sí
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: Sí
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: Sí, salvo en la historia de diverticulitis previa, que era significativamente mayor en el grupo de NO antibióticos.
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? No, No (pues no estaba cegado). ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? No lo especifica el artículo, por lo que hemos de colegir que no
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? Sí
¿Se contabilizaron los abandonos? Sí. ¿Y las pérdidas? Sí
¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"? Sí

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja porque:

1) No fue cegado para pacientes y médicos que hacen el seguimiento. Sin embargo en este caso puede llegar a ser una fortaleza debido a la falta de efecto placebo en el grupo SIN antibióticos.

2) No especifican en el artículo si se cegó para los médicos que asignan los eventos, por lo que hemos de colegir que no. Sin embargo, salvo la duración de estancia en el hospital, no parece que las complicaciones y la decisión de resección sigmoidea puedan verse afectadas por el cegamiento para el médico.

**B) CONFLICTOS DE INTERESES:** La financiación del estudio corrió a cargo de la Fundación para la Investigación de las regiones de Orebro y Uppsala (Suecia). La Fundación no tuvo ninguna implicación en el diseño, dirección, análisis de datos ni publicación del estudio. Los autores declararon no tener conflictos de intereses

## V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

En el análisis por intención de tratar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables medidas en este ensayo: a) Complicaciones [Perforación sigmoidea y Abscesos]; b) Resecciones sigmoideas [Durante la estancia en hospital y Durante el seguimiento]; c) Recurrencia de diverticulitis; y d) Días de estancia en el hospital.

Como el resultado de este ensayo clínico aún no se conocía, los clínicos se guiaron por la práctica clínica existente en ese momento, y por ello trataron "CON antibióticos" a 10 pacientes inicialmente asignados al grupo "SIN antibióticos", como consecuencia de su elevación de leucocitos y PCR. De este modo, en el análisis por protocolo, eliminándose estos 10 pacientes del grupo de "SIN antibióticos" y 3 del grupo "CON antibióticos" (por efectos adversos), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables medidas en este ensayo.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre SIN y CON antibióticos en el subgrupo de pacientes con los síntomas más graves y parámetros de la inflamación más elevados.

Los investigadores comentaron que es motivo de crítica el que el estudio no fue cegado, sin embargo en este caso puede llegar a ser una fortaleza debido a la falta de efecto placebo en el grupo SIN antibióticos.

Las características demográficas y clínicas en el inicio estaban equilibradas, excepto en la "Diverticulitis previa", con un 44,8% de pacientes iniciales en el grupo de SIN antibióticos frente a 36,5% en el grupo de CON antibióticos ( $p=0,02$ ). Puede haber aquí un sesgo de supervivencia a favor del grupo SIN antibióticos porque la perforación es más frecuente en la primera incidencia de diverticulitis, de modo que podría haber más probabilidad de perforación en el grupo CON antibióticos. Sin embargo, los investigadores comentan que el TAC les permitió comprobar que no había diferencias en este factor de riesgo.

Estos resultados sugieren que en diverticulitis no complicada el tratamiento antibiótico no previene complicaciones, ni acelera la recuperación ni previene la recurrencia. Y, en cuanto, a las posibles resistencias, incluyendo el *Clostridium difficile*, excedían de los objetivos y medios de este estudio

## VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes con diverticulitis aguda no complicada confirmada por TAC, circunscribiéndonos a la calidad de la evidencia y magnitud de los resultados de este ensayo clínico, hacemos una recomendación débil a favor para tratar SIN antibióticos, debiendo guardarse los antibióticos, previa valoración del clínico, para la diverticulitis aguda complicada.

Justificación:

**A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:** Los resultados sugieren que en diverticulitis no complicada el tratamiento antibiótico no previene complicaciones, ni acelera la recuperación ni previene la recurrencia. Los riesgos añadidos en el hospital y durante el seguimiento fueron similares en ambos grupos. Para este balance nulo la calidad de la evidencia es moderada.

Los riesgos añadidos por las posibles resistencias excedían los objetivos, medios y seguimiento de este estudio.

**B) INCONVENIENTES:** Estimamos que la sueroterapia con o sin antibióticos supone el mismo inconveniente.

**C) COSTES:** No podemos informar del coste del tratamiento antibiótico, porque no disponemos del detalle de las dosis de los distintos antibióticos utilizados, sin embargo, los costes directos en todo caso son mayores al no tratamiento. Los costes indirectos exceden los objetivos de nuestro resumen.

**NOTA ACLARATORIA:** Reseñamos que estamos haciendo una recomendación para lo sucedido en este ensayo clínico, y no una generalización propia de una revisión sistemática.

## ***VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?***

**1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?:** Sí.

**2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?:** Sí.

**3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?:** El tratamiento SIN antibióticos se justifica para la mayoría (de ahí nuestra recomendación débil a favor de tratar SIN antibióticos).

**Tabla 1: Paciente de 57 años (DE 13), con diverticulitis aguda no complicada (confirmada por TAC) (\*).**

Estudio AVOD; media de seguimiento 1 año.

VARIABLES CUALITATIVAS	Nº eventos (%), SIN antibióticos;	Nº eventos (%), CON antibióticos;	Cálculo por incidencias acumuladas en 1 año			
	n= 309	n = 314	RR (IC, 95%)	RAR (IC, 95%)	NNT (IC, 95%)	Potencia resultante
<b>Complicaciones</b>	6/309 (1,94%)	3/314 (0,96%)	2,03 (0,51-8,05)	-0,99% (-3,08% a 1,33%)	-101 (75 a -32)	17,55%
<i>Perforación sigmoidea</i>	3/309 (0,97%)	3/314 (0,96%)	1,02 (0,21-5)	-0,02% (-1,94% a 1,93%)	-6468 (52 a -52)	2,62%
<i>Abcesos</i>	3/309 (0,97%)	0/314 (0%)	-----	-0,97% (-2,34% a 0,87%)	-103 (115 a -43)	41,42%
<b>Resecciones sigmoideas</b>	7/309 (2,27%)	5/314 (1,59%)	1,42 (0,46-4,43)	-0,67% (-3,06% a 1,83%)	-149 (55 a -33)	8,83%
<i>Durante estancia en hospital</i>	1/309 (0,32%)	3/314 (0,96%)	0,34 (0,04-3,24)	0,63% (-1,2% a 2,25%)	158 (45 a -83)	16,43%
<i>Durante el seguimiento</i>	6/309 (1,94%)	2/314 (0,64%)	3,05 (0,62-14,99)	-1,3% (-3,26% a 0,97%)	-77 (103 a -31)	30,17%
<b>Recurrencia de diverticulitis</b>	47/309 (15,21%)	46/314 (14,65%)	1,04 (0,71-1,51)	-0,56% (-6,18% a 5,07%)	-178 (20 a -16)	3,88%
<b>VARIABLES CUANTITATIVAS</b>	Media (DE); SIN antibióticos; n= 309	Media (DE); CON antibióticos; n= 314	Diferencia de medias (IC 95%)			Potencia resultante
<b>Días de estancia en hospital</b>	2,9 (DE 1,6)	2,9 (DE 1,9)	0 (-0,28 a 0,28)			2,48%

(\* Se define **diverticulitis aguda** como un episodio con una historia clínica y con signos clínicos de diverticulitis, sin sepsis, con un aumento de la temperatura corporal y de los parámetros inflamatorios, confirmada por tomografía y sin signos de complicación tales como abcesos, o fistula o perforación con pérdida de aire hacia el abdomen o la pelvis.