



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Rifaximina en enfermedad diverticular sintomática no complicada: Revisión sistemática de la literatura

Melissa del Rosario Bastidas Riascos

Universidad Nacional de Colombia
Facultad, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2021

Rifaximina en enfermedad diverticular sintomática no complicada. Revisión sistemática de la literatura

Melissa del Rosario Bastidas Riascos

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Gastroenterología

Director (a):

William Alberto Otero Regino

Médico internista, Gastroenterólogo, jefe del programa de gastroenterología Universidad
Nacional de Colombia.

Codirectora:

Kelly Estrada Orozco

MSc Epidemiología Clínica, PhDc Salud Pública y PhDc Epidemiología Clínica, Instituto
de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna Bogotá, Colombia

2021

(Dedicatoria o lema)

Cada libro, cada volumen que ves aquí, tiene un alma. El alma de la persona que lo escribió y de aquellos que lo leyeron, vivieron y soñaron con él. Cada vez que un libro cambia de manos, cada vez que alguien baja sus ojos a las páginas, su espíritu crece y se fortalece.

Carlos Ruiz Zafón

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. E «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Melissa Bastidas Riascos

Fecha 21/11/2021

Agradecimientos

Mi especial agradecimiento a mis docentes, al Dr. William Otero Director del Servicio de Gastroenterología y la Dra. Kelly Estrada, epidemióloga de la Universidad Nacional de Colombia, por su tiempo, su trabajo, su orientación y por la motivación constante a la investigación.

Resumen

Rifaximina en enfermedad diverticular sintomática no complicada. Revisión sistemática de la literatura

Introducción: La rifaximina es un antibiótico que inhibe la síntesis del ARN bacteriano y se ha propuesto en el tratamiento de enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC), pero hay controversia sobre su utilidad. **Objetivo:** Determinar la efectividad y seguridad de la rifaximina frente a otras intervenciones o no intervención en la mejoría de los síntomas de pacientes con EDSNC. **Materiales y métodos:** Investigamos en todas las bases de datos hasta Julio 2021 para identificar experimentos clínicos, otros estudios de intervención, cohortes o casos y controles que evaluaran la efectividad y seguridad de la rifaximina frente a otras intervenciones o no intervención en la mejoría de los síntomas de pacientes con EDSNC. La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó de acuerdo al tipo de diseño. Se realizó síntesis cualitativa. **Resultados:** se tamizaron 1489 referencias. Se revisaron 18 referencias en texto completo, de las cuales se excluyeron siete. 11 estudios cumplieron criterios de inclusión y exclusión. En los ECA (ensayos clínicos) existió mejoría en el score global sintomático a 14+/-2 días $p < 0.005$, 6 meses ($p < 0.001$), 12 meses ($p < 0.001$), 24 meses ($p < 0.001$) con diferencias estadísticamente significativa. En el estudio cuasiexperimental y en los estudios observacionales también existió reducción significativa a los 3 meses ($p < 0.001$) 6 meses $p (0,0001)$, 8 años ($p < 0.001$). Los efectos adversos, fueron menor al 1%, y no tienen diferencias significativas (NS) en relación al grupo comparador. Rifaximina no tiene utilidad en la prevención de complicaciones (NS). La heterogeneidad clínica y metodológica debido a las diferentes mediciones de los desenlaces y definiciones del score sintomático, no permite establecer medidas combinadas del efecto. **Conclusiones:** Rifaximina es mejor que la fibra (glucomanano solo), superior a placebo en mejoría de los síntomas. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos. Se recomienda realizar ECA bien diseñados para establecer el impacto de la rifaximina en EDSNC. **Palabras clave:** (Rifaximina, Rifaximin, Enfermedad diverticular no complicada)

Abstract

Rifaximin in uncomplicated symptomatic diverticular disease. Systematic review of the literature

Introduction: Rifaximin is an antibiotic that inhibits bacterial RNA synthesis and has been proposed for the treatment of uncomplicated symptomatic diverticular disease (NCSD), but there is controversy about its usefulness. **Objective:** To determine the effectiveness and safety of rifaximin compared to other interventions or no intervention in improving the symptoms of patients with EDSNC. **Materials and methods:** We searched all databases up to July 2021 to identify clinical trials, other intervention studies, cohorts, or cases and controls that evaluated the effectiveness and safety of rifaximin versus other interventions or no intervention in improving symptoms of patients with EDSNC. The methodological quality of the included studies was assessed according to the type of design. Qualitative synthesis was performed. Results: 1489 references were screened. Eighteen full-text references were reviewed, of which seven were excluded. 11 studies met inclusion and exclusion criteria. In the RCTs (clinical trials) there was an improvement in the global symptomatic score at 14+/-2 days $p < 0.005$, 6 months ($p < 0.001$), 12 months ($p < 0.001$), 24 months ($p < 0.001$) with differences statistically significant. In the quasi-experimental study and in the observational studies there was also a significant reduction at 3 months ($p < 0.001$), 6 months $p (0.0001)$, 8 years ($p < 0.001$). Adverse effects were less than 1%, and have no significant differences (NS) in relation to the comparator group. Rifaximin has no utility in the prevention of complications (NS). The clinical and methodological heterogeneity due to the different measurements of the outcomes and definitions of the symptom score, does not allow to establish combined measures of the effect. **Conclusions:** Rifaximin is better than fiber (glucomannan alone), superior to placebo in symptom improvement. Further studies are required to confirm these findings. Well-designed RCTs are recommended to establish the impact of rifaximin on EDSNC. **Keywords:** (Rifaximin, Rifaximin, Uncomplicated diverticular disease)

Contenido

Pág.

Resumen	IX
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Lista de Símbolos y abreviaturas	XV
1. Introducción	16
1.1 Condición de la salud.....	16
1.1.1 Definición y epidemiología	16
1.1.2 Fisiopatología	19
1.1.3 Diagnóstico.....	20
1.1.4 Tratamiento.....	21
1.2 Rifaximina en enfermedad diverticular sintomática no complicada EDSNC	22
1.2.1 Información general de la intervención a evaluar	23
1.2.2 Rifaximina en enfermedad diverticular del colón	24
1.2.3 Justificación de la presente revisión rápida	25
2. Alcance y objetivos	27
2.1 Objetivo General	27
2.2 Pregunta de investigación.....	27
2.2.1 Pregunta de evaluación en estructura PICO	27
3. Materiales y Métodos	29
3.1 Búsqueda de literatura y selección de estudios	29
3.2 Criterios de elegibilidad y selección de estudios.....	29
3.3 Desenlaces primarios.....	30
3.4 Desenlaces secundarios.....	31
3.5 Extracción de la información.....	31
4. Calidad Metodológica	32
4.1 Análisis estadístico.....	32
4.1.1 Medidas del efecto del tratamiento	32
4.1.2 Heterogeneidad	33
4.1.3 Medición de sesgo de reportes	33
4.1.4 Síntesis de la información	33

4.1.5	Manejo de datos faltantes	34
4.1.6	Análisis por subgrupos	34
4.1.7	Análisis de sensibilidad	34
5.	Resultados	35
5.1	Estudios identificados y seleccionados	35
5.2	Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgos de los estudios incluidos 36	
5.2.1	Riesgo de sesgo de los ECA.....	36
5.2.2	Evaluación de la calidad metodológica del estudio cuasiexperimental	37
5.2.3	Evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales.....	38
5.3	Síntesis de la evidencia.	41
5.3.1	Ensayos clínicos.....	41
5.3.2	Estudio de intervención (pseudoeperimental).....	42
5.3.3	Estudios observacionales.....	43
5.4	Diferencias entre el protocolo y la revisión sistemática final.....	45
6.	Discusión.....	53
7.	Conclusiones y recomendaciones.....	55
7.1	Conclusiones.....	55
7.2	Recomendaciones.....	55
8.	Limitaciones.....	55
A.	Anexo: Lista de estudios excluidos.....	56
B.	Anexo: Características de los síntomas individuales	57
	Bibliografía	1

Lista de figuras

Pág.

Figura 1: Términos relacionados con la diverticulosis y la enfermedad diverticular.	
.....	17
Figura 5-1: Flujograma de los estudios identificados y seleccionados	35

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1: Terminología para describir diferentes escenarios (1)	16
Tabla 1-2: Clasificación ATC (Sistema de Clasificación anatómico, terapêutico, químico). Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS) (45)	22
Tabla 1-3: Registro INVIMA e Identificador Único de Medicamento (IUM) (45)	22
Tabla 5-1: Medición del riesgo de sesgo de los experimentos clínicos aleatorizados. Herramienta de riesgo de sesgos 1 RoB1 de Cochrane.	36
Tabla 5-2: Evaluación de los estudios cuasiexperimentales con la lista de chequeo del <i>Joanna Briggs Institute</i>	37
Tabla 5-3: Evaluación de las series de expuestos con la lista de chequeo del <i>Joanna Briggs Institute</i>.....	38
Tabla 5-4: Evaluación de estudios de cohorte mediante la herramienta Newcastle – Ottawa	39
Tabla 5-5: Características generales de los estudios incluidos	46
Tabla 5-6: Características, síntesis de la evidencia y score global sintomático de los estudios incluidos	49
Tabla 5-7: Reacciones adversas	51
Tabla 5-8: Complicaciones	52

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
A	Área	m ²	$\iint dx dy$

Subíndices

Subíndice	Término
bm	Materia orgánica

Superíndices

Superíndice	Término
n	Exponente, potencia

Abreviaturas

Abreviatura	Término
EDSNC	Enfermedad diverticular sintomática no complicada
ED	Enfermedad diverticular
VAS	Escala visual analoga
ECA	Ensayos clínicos
NS	No significativo

1.Introducción

1.1 Condición de la salud

1.1.1 Definición y epidemiología

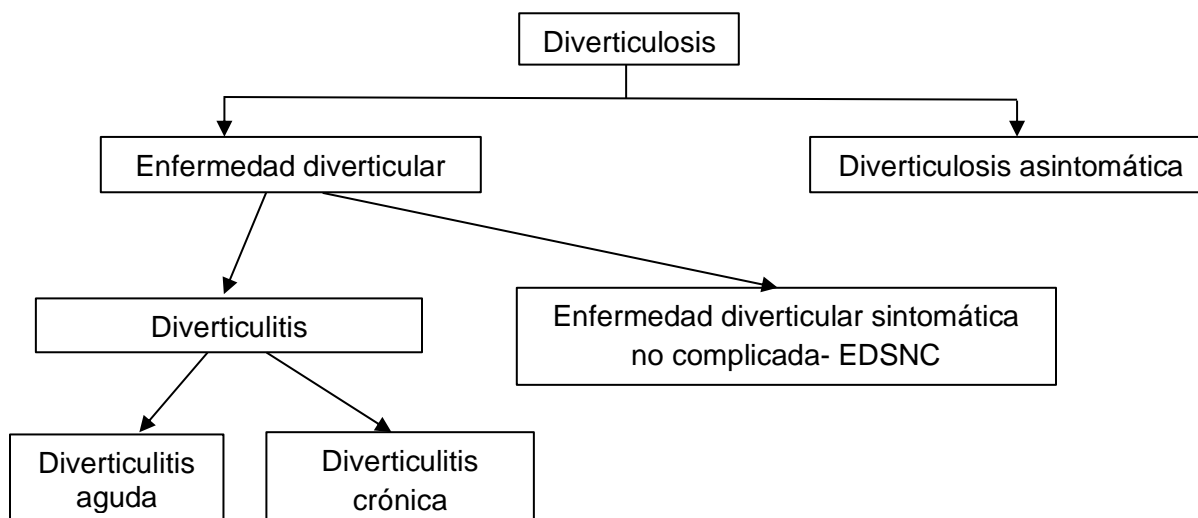
La diverticulosis es la herniación de la mucosa y submucosa sobre la muscular propia del colon, en el sitio de ingreso del paquete vascular (1). La "diverticulosis" es la presencia de divertículos colónicos; estos pueden ser sintomáticos o complicados (2). La "enfermedad diverticular" (ED) se define como diverticulosis clínicamente significativa y sintomática; esto puede deberse a una diverticulitis verdadera que es la inflamación macroscópica de divertículos con complicaciones agudas o crónicas relacionadas; o a "enfermedad diverticular sintomática no complicada" (EDSNC) que es un subtipo de ED en el que hay síntomas abdominales persistentes atribuidos a divertículos en ausencia de colitis o diverticulitis macroscópicamente manifiesta. (3). La diverticulitis puede ser simple o complicada. Es simple cuando la tomografía computarizada (TC) muestra engrosamiento de la pared colónica con hebras de grasa, mientras que es complicada cuando la TC encuentra características complicadas como absceso, peritonitis, obstrucción, fístulas o hemorragia (4,5). El detalle de la clasificación de condiciones y términos relacionados con enfermedad diverticular se presentan en la tabla 1 y en la figura 1.

Tabla 1-1: Terminología para describir diferentes escenarios (1)

Término	Definición
Diverticulosis	Es la presencia de divertículo colónico, este puede ser sintomático o asintomático
Enfermedad diverticular (ED)	Se define como la diverticulosis sintomática y clínicamente significativa; esta puede ser de un verdadero divertículo u otras manifestaciones poco entendidas (hipersensibilidad en la ausencia de inflamación verificable).

Enfermedad diverticular sintomática no complicada (EDSNC)	Es la presencia de síntomas abdominales atribuidos a un divertículo en ausencia de colitis macroscópica o diverticulitis.
Diverticulitis	Inflamación macroscópica del divertículo relacionado con complicaciones agudas o crónicas A. No Complicada: la tomografía muestra engrosamiento de la pared o de la grasa B. Complicada: asociado a absceso, peritonitis, obstrucción, fístulas o hemorragia

Figura 1: Términos relacionados con la diverticulosis y la enfermedad diverticular.



*EDSNC: enfermedad diverticular sintomática no complicada

Aunque la diverticulosis es una condición para el desarrollo de otras etapas, las diferentes etapas no forman parte de un desarrollo continuo y pueden aparecer de forma independiente en casos individuales (5)

La incidencia de diverticulosis es alta, aumenta con la edad y la gran mayoría de los casos de diverticulosis permanecen asintomáticas durante toda la vida. Por tanto, la incidencia de diverticulosis es difícil de estimar. La mayoría de los datos provienen de estudios de autopsias. Los estudios de autopsias de principios del siglo XX informaron prevalencias de

divertículos colónicos del 2 al 10% (2), esto ha aumentado drásticamente a lo largo de los años. Datos recientes (3) sugieren que hasta el 50% de las personas mayores de 60 años tienen divertículos colónicos, de los cuales aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollarán síntomas, presentando la denominada 'enfermedad diverticular' (ED) y el 15% finalmente desarrollará complicaciones como diverticulitis (5).

La ED impone una carga significativa sobre los sistemas nacionales de salud occidentales, casi todos los estudios se refieren al número de ingresos hospitalarios (4). Un estudio italiano reciente encontró una tasa general de 48 ingresos hospitalarios por enfermedad diverticular aguda por 100 000 habitantes en 2015 y un aumento anual de más del 3% desde 2008 (6). Según un estudio estadounidense que evaluó las tasas de hospitalización entre 1998 y 2005 (7), las tasas de ingreso por enfermedad diverticular aumentaron en un 26% durante el período de estudio de ocho años. Se han observado tendencias similares en datos canadienses y europeos durante el mismo período de tiempo (8,9) Los costos asociados a la enfermedad son altos, en EE UU por ejemplo, la ED representa más de 300.000 admisiones hospitalarias cada año, con un costo asociado de 2.4 billones de dólares en costos directos (10).

La ED se ha considerado durante mucho tiempo como una enfermedad de los países occidentales. La prevalencia más alta de esta afección se encuentra en los Estados Unidos, Europa y Australia, donde aproximadamente el 50% de la población de 60 años o más tiene diverticulosis (8) La dieta occidental, en particular su deficiencia en fibra, ha sido considerada durante mucho tiempo como un factor causante de estas variaciones (11–13). Existe creciente evidencia de que la incidencia de enfermedad diverticular sintomática está aumentando debido a que las áreas del mundo en desarrollo se están “occidentalizando” cada vez más; por ejemplo, las tasas de enfermedad diverticular han aumentado entre las poblaciones negras urbanas de Sudáfrica en comparación con las poblaciones negras rurales del mismo país (14).

Desafortunadamente, son muy pocos los estudios epidemiológicos en Latinoamérica, en México se reportó una prevalencia de 9.2% (15), sin embargo, es un estudio antiguo. No hay evaluaciones recientes y se desconoce la epidemiología actual en países en desarrollo.

1.1.2 Fisiopatología

No se sabe con certeza la fisiopatología exacta, pero se han relacionado varios factores implicados en su ocurrencia. La edad pareciera ser el factor de riesgo más importante en la diverticulosis. Sin embargo, cambios en el tejido conectivo, como un aumento en el reticulado de las fibras de colágeno o la alteración en la expresión de metaloproteinasas más que la edad por sí misma, explicarían este riesgo (16–18).

Horgan y cols. informaron sobre una serie de pacientes sometidos a cirugía por EDSNC (n = 930), en los que tres cuartas partes de las biopsias de pacientes sometidos a resecciones mostraron signos de inflamación peridiverticular de bajo grado (19) se sugiere que la inflamación crónica de bajo grado puede provocar hipersensibilidad visceral y cambios en la motilidad colónica. Los pacientes con EDSNC tienen una mayor sensibilidad a la distensión isobárica (hipersensibilidad visceral) en comparación con los pacientes asintomáticos (20).

Humes y cols. evaluaron la sensibilidad visceral en pacientes con enfermedad diverticular y notificaron niveles medios más altos de ARNm del receptor de neuroquinina 1 y TNF alfa en un grupo de 12 pacientes con enfermedad diverticular sintomática, en comparación con un grupo de 13 pacientes asintomáticos. Hubo una correlación significativa entre las puntuaciones de dolor y la expresión del receptor de neuroquinina 1 (21).

Simpson y cols. buscaron explicar la hipersensibilidad visceral observada en pacientes con EDSNC evaluando la expresión de neuropéptidos en biopsias peridiverticulares de 17 pacientes sintomáticos y 15 asintomáticos (22). Aunque la histología fue normal en ambos grupos, hubo una expresión significativamente mayor de los neuropéptidos sustancia P, neuropéptido K, polipéptido activador de adenilato ciclasa pituitaria, polipéptido intestinal vasoactivo y galanina en el grupo sintomático. Los cambios en la función neuromuscular pueden influir en la motilidad colónica, provocando cambios en los hábitos intestinales y también pueden influir en la percepción del dolor abdominal (23,24).

Otro mecanismo importante involucrado en el desarrollo de EDSNC es el efecto sobre el microbiota intestinal que conduce a una inflamación crónica (25). El microbiota de los pacientes con ED tiene niveles reducidos de bacterias con propiedades anti inflamatorias

(p. Ej., Grupos de *Clostridium* IV y IX, *Fusobacterium* y *Lactobacillaceae*); estos cambios en el microbiota están asociados con la activación inmunitaria de la mucosa (25,26), tales modificaciones en el microbiota intestinal podrían resultar secundarias a estasis fecal debido a la dismotilidad colónica. El crecimiento excesivo de bacterias intestinales y la disbiosis crónica podrían promover la inflamación debido a la producción de metabolitos bacterianos anormales (25).

Aunque la patogenia de la ED ha sido asociada a factores ambientales, estudios han sugerido que factores genéticos podrían contribuir al desarrollo y evolución de la diverticulosis. Un estudio demostró mayor riesgo de enfermedad diverticular entre familiares de primer grado de consanguinidad, principalmente entre gemelos homocigotos (27); Enfermedades genéticas relacionadas con alteraciones del tejido conectivo, como el síndrome de Williams Beuren y Ehlers Danlos, estarían asociadas a diverticulosis, dado los cambios a nivel de la elastina-19 y disminución de la expresión de colágeno-320, respectivamente (28,29).

El último mecanismo clásicamente asociado es la alimentación, las recomendaciones varían con respecto a las modificaciones de la dieta en pacientes con ED, no existe evidencia fuerte que apoye particularmente una restricción de dieta en enfermedad diverticular no complicada (30). Un estudio demostró que los médicos indican muchas veces restricciones de la dieta independiente de la severidad de la ED, lo que conlleva a una prolongación innecesaria de hospitalización y afectación de la calidad de vida (31).

1.1.3 Diagnóstico

El diagnóstico de esta afección es desafiante por el hecho de que los síntomas pueden ser difíciles de distinguir de los presentes en trastornos gastrointestinales funcionales como el síndrome del intestino irritable (SII) (32), por lo que se deben utilizar varios signos clave para diferenciar estas afecciones.

Primero, el dolor asociado con EDSNC normalmente se localiza en la fosa ilíaca, es más sostenido, probablemente duradero o asociado con antecedentes de dolor que dura más de 24 horas y no se alivia con la defecación, como suele ser el caso del SII (32,33)(33) La prevalencia de EDSNC aumenta con la edad (34), por lo que los pacientes menores de 40

años tienen menos probabilidades de tener divertículos. A continuación, es útil establecer si el paciente tiene diverticulosis, especialmente si el paciente es relativamente joven. La falta de divertículos excluiría el diagnóstico de ED.

Las pruebas diagnósticas incluyen la colonografía tomográfica computarizada (CTC) o la colonoscopia (35). Aunque la colonoscopia es la técnica de imagen más utilizada para evaluar el colon, su precisión en la detección de divertículos colónicos, en particular los localizados en el colon sigmoide, no es superior a la del enema de bario y la colonografía por TC (35). Por tanto, la elección entre estos métodos se basa en la edad del paciente, los factores de riesgo de pólipos o cáncer, el estado clínico, la preferencia del paciente y la disponibilidad local de las técnicas (36,37).

En cuanto a los marcadores bioquímicos, la PCR es un marcador general de inflamación que es útil para distinguir a los pacientes con diverticulitis u otra afección manifiestamente inflamatoria, pero no es específica para la ED (34). La calprotectina fecal es un marcador sustituto de la inflamación intestinal, los niveles elevados en las heces son indicativos de inflamación de la mucosa intestinal, incluida la inflamación causada por infecciones bacterianas. Es una prueba relativamente inespecífica que puede ser positiva en varias patologías, como la enfermedad celíaca, colitis infecciosa, enterocolitis necrotizante, fibrosis quística intestinal y cáncer colorrectal (38). La medición de estos marcadores puede ayudar en el diagnóstico diferencial, ya que los niveles solo están levemente elevados en pacientes con EDSNC pero no en pacientes con SII (1,39,40).

1.1.4 Tratamiento

La inflamación crónica de bajo grado ha sido considerada un nuevo objetivo en el tratamiento de la ED. Su conocimiento permitirá una mejor estrategia terapéutica, mejorando la calidad de vida de estos pacientes. En este sentido, la mesalazina, los probióticos, la fibra, los glicomananos y los antibióticos han sido evaluados en el tratamiento de la EDSNC (41–43), sin embargo, los resultados de los estudios son heterogéneos y de calidad subóptima.

Como ya se explicó, uno de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la EDSNC es el efecto sobre la microbiota intestinal; por lo tanto, en los últimos años se reconoce el papel de la rifaximina como un antibiótico no absorbible que actúa en la mucosa colónica con resultados prometedores; además de un efecto eubiótico sobre la microbiota intestinal, efectos antiinflamatorios asociados con una reducción de las células efectoras inmunes innatas en la mucosa del colon, es un medicamento muy bien tolerado, con baja frecuencia de eventos adversos; varios estudios a largo plazo han proporcionado evidencia de que la rifaximina se tolera bien, con eventos adversos con administración cíclica que no difieren significativamente con los eventos en los grupos control (44).

1.2 Rifaximina en enfermedad diverticular sintomática no complicada EDSNC

Es un medicamento registrado por el instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos INVIMA con el Código ATC: A07AA11 (ver figura 2) y con un Identificador Único de Medicamento (IUM) (ver tabla 2) y tabla 3.

Tabla 1-2: Clasificación ATC (Sistema de Clasificación anatómico, terapéutico, químico). Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS) (45)

Código ATC	Presentación
A07AA11	Polvo para reconstituir a suspensión oral 2 %- (2 g / 100 ml)
A07AA11	Capsula blanda 550 mg
A07AA11	Capsula dura con contenido líquido 200 mg
A07AA11	Suspensión oral 100 mg / 5 ml
A07AA11	Tableta 200 mg
A07AA11	Tableta 400 mg
A07AA11	Tableta 550 mg

Tabla 1-3: Registro INVIMA e Identificador Único de Medicamento (IUM) (45)

		INVIMA	Laboratorio
FLONORM®	SUSPENSION RIFAXIMINA	INVIMA 2019M-012719-R2 Vigente 2024-10-01	ALFASIGMA S.P.A

IFAXIM	200 MG. RIFAXIMINA	INVIMA 2018M-0007079-R1 Vigente 2023-08-29	PROCAPS S.A.
IFAXIM®	POLVO 38,3 G. DE POLVO PARA SUSPENSION ORAL	INVIMA 2017M-0007110-R1 Vigente 2022-04-07	PROCAPS S.A
FLONORM® (ALFA)	(ALFA) RIFAXIMINA	INVIMA 2019M-0009517-R1 Vigente 2024-05-29	ALFASIGMA S.P.A
RIFAX®	TABLETAS 200 MG	INVIMA 2020M-0013667-R1 Vigente 2025-07-16	LAFRANCOL S.A.S
RIFAX 2%	POLVO PARA RECONSTITUIR SUSPENSION ORAL	INVIMA 2018M-0013877-R1 Vigente 2023-05-29	LAFRANCOL S.A.S
RIFAXIGAL®	100MG/5ML POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL	INVIMA 2015M-0015980 Vigente 2020-10-01	GALENO QUIMICA S.A.
IFAXIM ®	TABLETA 550MG	INVIMA 2016M-0017375 Vigente 2021-10-25	PROCAPS S.A.
RIFABAC	550MG TABLETAS	INVIMA 2016M-0017455 Vigente 2021-12-14	SCANDINAVIA PHARMA LTDA
FARINIL®	550 TABLETAS	RIFAXIMINA INVIMA 2019M-0019186 Vigente 2024-08-23	SCANDINAVIA PHARMA LTDA
RIFAXIMINA 200 MG	200 MG TABLETA	INVIMA 2019M-0019259 Vigente 2024-09-25	LABORATORIOS MK S.A.S
RIFAXIMINA 200 MG	200 MG TABLETA	INVIMA 2019M-0019259 Vigente 2024-09-25	LABORATORIOS MK S.A.S.
RIFAMED®	200 MG TABLETAS	INVIMA 2018M-0018573 Vigente 2024-01-02	NOVAMED S.A
RIFAMED®	550 MG TABLETAS	INVIMA 2018M-0018581 Vigente 2023-12-17	NOVAMED S.A
RIFAXIMINA	RIFAXIMINA 2%	INVIMA 2020M-0019540 Vigente 2025-01-31	MEMPHIS PRODUCTS S.A
RIFAXIMINA	RIFAXIMINA 200 MG	INVIMA 2020M-0019672 Vigente 2025-09-04	MEMPHIS PRODUCTS S.A

1.2.1 Información general de la intervención a evaluar

La rifaximina es un antibiótico con actividad de amplio espectro contra bacterias aerobias y anaerobias Gram positivas y Gram negativas, eficaz para el tratamiento de la diarrea del viajero y otras enfermedades infecciosas gastrointestinales, alcanza concentraciones tisulares elevadas, tan altas como 8000 mcg / g en muestras fecales después de un régimen de 3 días de 800 mg diarios, mucho más allá de las concentraciones inhibitorias mínimas

observadas para aislados microbianos locales (46). Otra característica de la rifaximina es la solubilidad dependiente de ácidos biliares, esto hace que el fármaco sea más eficaz en el intestino delgado, mientras que las bacterias del colon están poco inhibidas (44) Además, se ha demostrado que los fármacos antimicrobianos reducen la producción de hidrogeno (H₂) en el colon y los síntomas relacionados con el gas (47).

1.2.2 Rifaximina en enfermedad diverticular del colón

Desde 1992, se ha investigado el uso de rifaximina en el tratamiento del EDSNC (1). Colecchia y cols. han sugerido la presencia al menos de un subgrupo de pacientes, que presenta sobrecrecimiento bacteriano intestinal, una condición que puede permitir una producción excesiva de gas intestinal con desarrollo secundario de dolor abdominal, distensión y sensibilidad, en el que el manejo antibiótico resulta indispensable (48).

Los primeros estudios que evalúan rifaximina se remontan a 1992 (26) comparando la misma frente a glucomananos solo y sugiriendo desde entonces una reducción de síntomas gastrointestinales. Desde entonces varios estudios se han hecho presentes en la literatura evaluando la rifaximina sola o combinada con otras intervenciones como: glucomananos (26,49–51) o suplementos de fibra (46,48,52) encontrando que en todos se reportaba mayor reducción de síntomas gastrointestinales que sus comparadores placebo u otras intervenciones como glucomananos o suplementos de fibras solos. A pesar de la convergencia en el efecto, varios aspectos metodológicos llaman la atención de estos estudios, la definición de los desenlaces, la medición de estos, el uso de instrumentos de medición no claros y el tiempo de seguimiento, que son factores que generan incertidumbre frente al resultado.

Recientemente, han publicado nuevos estudios observacionales como de intervención en los que se sigue a un grupo de pacientes intervenidos con rifaximina en periodos variables de entre 10 días por mes por 3 a 6 meses (44) hasta 7 días por mes por periodos entre 6 a 12 meses (53–56) en los que se reporta un posible efecto de control en síntomas gastrointestinales, sin embargo, las medidas de efecto parecen variables.

1.2.3 Justificación de la presente revisión rápida

Tanto la diverticulosis como la enfermedad diverticular ha presentado un aumento global en países desarrollados como en desarrollo, presumiblemente como resultado de cambios en la dieta y el estilo de vida (57).

La terapia farmacológica en esta entidad debe tener como objetivo reducir tanto la intensidad como la frecuencia de los síntomas, prevenir la recurrencia y las complicaciones (58,59). Aunque los pacientes con EDSNC se quejan de dolor e hinchazón de leves a moderados, así como de cambios intestinales, su calidad de vida se ve notablemente afectada y puede mejorarse con tratamiento médico (60). El tratamiento médico de la EDSNC no se ha definido por completo, en la mayoría de los escenarios se utiliza fibra, glucomananos y con mucha frecuencia antibióticos (3,58,61). Los estudios muestran una disbiosis en pacientes con EDSNC y diverticulitis (25,62) debido a esto el uso de antibióticos ha tomado un papel crucial en el manejo de esta enfermedad, pues la presencia de divertículos podría favorecer el atrapamiento fecal, con un crecimiento excesivo de bacterias y una posible ruptura del revestimiento epitelial, lo que provocaría una translocación bacteriana, inflamación de la mucosa y complicaciones (3).

La rifaximina es un antibiótico dirigido al tracto gastrointestinal, de mala absorción, que muestra propiedades tanto eubiótico como antiinflamatorias (47,62), la mayoría de las guías recomiendan su uso en administración cíclica para el tratamiento de EDSNC (43,63–67) por sus beneficios mencionados anteriormente como el bajo riesgo de resistencia sistémica (44,68). Sin embargo, la literatura actualmente disponible es heterogénea en la medida de los resultados.

Algunos de los estudios que se han publicado parecen sugerir un efecto en la reducción de los síntomas gastrointestinales con esta intervención, sin embargo, se observa variabilidad importante en la medida del efecto reportada, en los síntomas que se presentan como desenlaces de interés y hasta en los comparadores utilizados. Todo ello es una fuente de incertidumbre frente al verdadero efecto que pueda generar la rifaximina como tratamiento para esta condición. Algunos estudios han intentado realizar análisis cuantitativo combinando los efectos y explorando las fuentes de heterogeneidad clínica y metodológica

de los estudios, sin embargo, no son recientes e incluyen solo una comparación: rifaximina frente a fibratos (68), otros comparadores de interés clínico reciente como mesalazina u otro tipo de antibiótico no ha sido explorado (66,69)

La creciente publicación de estudios y otras alternativas de manejo propuestas en la clínica soportan la decisión de realizar esta revisión sistemática de la literatura, que permita aproximarse rigurosamente a todos los estudios disponibles, evaluar la efectividad y seguridad de la rifaximina con medidas combinadas de efecto y explorar las fuentes de heterogeneidad en los estudios. Todo esto, con el fin de encontrar mayor certeza frente al uso o no de esta intervención en el manejo de EDSNC en la búsqueda de intervenciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes, disminuyan las complicaciones, hospitalizaciones, mortalidad, y los costos asociados de su manejo.

2. Alcance y objetivos

2.1 Objetivo General

Determinar la efectividad y seguridad de la rifaximina frente a otras intervenciones o no intervención en la mejoría de los síntomas de pacientes con EDSNC.

2.2 Pregunta de investigación

La revisión sistemática fue guiada por la siguiente pregunta:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de la rifaximina frente a otras intervenciones o no intervención en la mejoría de los síntomas (dolor abdominal, bloating, cambio en la consistencia y frecuencia heces) de pacientes con EDSNC?

2.2.1 Pregunta de evaluación en estructura PICO

Población:

Adultos > 18 años con diverticulosis por colonoscopia o Radiología (tomografía computarizada (TC), ultrasonografía (US), resonancia magnética (RMN)), con síntomas (dolor abdominal, bloating, cambio en la consistencia y frecuencia heces) al menos en los últimos 3 meses, en ausencia de diverticulitis por radiología o laboratorios y complicaciones (abscesos, fistulas).

Intervención:

Rifaximina sin restricción de dosis y sin límite en la frecuencia de la administración.

Comparador:

Otra intervención o no intervención de acuerdo a lo reportado en los estudios.

Desenlaces:

Desenlace de efectividad

Mejoría del dolor medido con una escala o por percepción del paciente

Frecuencia y consistencia de las heces de acuerdo con la evaluación clínica o por autoreporte.

Hospitalizaciones derivadas de la enfermedad de base

Requerimiento de cirugía por la enfermedad de base

Complicaciones (abscesos y fistulas)

Desenlace de seguridad

Eventos adversos serios asociado a la terapia

Otros eventos adversos

3. Materiales y Métodos

Se realiza una revisión sistemática de intervenciones siguiendo las recomendaciones de la colaboración Cochrane (70) el reporte de la revisión se hizo siguiendo las recomendaciones basadas en la declaración PRISMA (71)

3.1 Búsqueda de literatura y selección de estudios

La búsqueda sistemática de la evidencia se realizó en Julio 2021 utilizando la siguiente estrategia: bases de datos: Embase, Ovid Medline, Cochrane Library y LILACS; tipos de estudios: experimentos clínicos, otros estudios de intervención, cohortes o casos y controles que evaluaran la efectividad y seguridad de la rifaximina frente a otras intervenciones o no intervención en la mejoría de los síntomas (dolor abdominal, bloating, cambio en la consistencia y frecuencia heces) de pacientes con EDSNC (enfermedad diverticular sintomática no complicada); periodo de publicación: sin límites; idiomas de publicación: español e inglés; términos de búsqueda “Rifaximina” “Rifaximine” “Rifaximin” “4-Desoxi-4'-metilpirido(1',2'-1,2)imidazo(5,4C)rifamicina” “L 105” “L-105” “L105” “Redactiv” “Xifaxan” “Enfermedad diverticular no complicada” “Uncomplicated diverticular disease” los cuales se combinaron con el conector “OR” y “AND” para establecer las ecuaciones de búsqueda.

Además, se realizó una búsqueda de literatura gris en Google Scholar y se complementó la búsqueda en las bases de datos con una búsqueda de bola de nieve.

3.2 Criterios de elegibilidad y selección de estudios

Dos revisores (MB y KEO) evaluaron las referencias que resultaron de la búsqueda, en una fase inicial por título y resumen y luego en texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre ambos. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

Tipo de estudios

Se seleccionaron experimentos clínicos aleatorizados, estudios no aleatorizados de intervención y estudios observacionales con la población, intervención comparador y desenlaces presentados a continuación.

Población

Individuos cualquier edad y sexo, adultos > 18 años con diverticulosis por colonoscopia o radiología (TC, US, RMN) con síntomas (dolor abdominal, bloating, cambio en la consistencia y frecuencia heces) al menos los últimos 3 meses, en ausencia de diverticulitis por radiología o laboratorios y complicaciones (abscesos, fistulas).

Tecnología de interés

Rifaximina en cualquier dosis y cualquier frecuencia.

Comparadores

Otra intervención o no intervención de acuerdo a lo reportado en los estudios.

Desenlace de efectividad

Mejoría del dolor medido con una escala o por percepción del paciente

Frecuencia y consistencia de las heces de acuerdo con la evaluación clínica o por autoreporte

Recurrencia de síntomas

Hospitalizaciones derivadas de la enfermedad de base

Requerimiento de cirugía por la enfermedad de base

Complicaciones (abscesos y fistulas).

Desenlace de seguridad

Eventos adversos serios asociado a la terapia

Otros eventos adversos

3.3 Desenlaces primarios

Mejoría del dolor medido con una escala o por percepción del paciente

Frecuencia y consistencia de las heces de acuerdo con la evaluación clínica o por autoreporte.

Recurrencia de síntomas

Hospitalizaciones derivadas de la enfermedad de base

Requerimiento de cirugía por la enfermedad de base

Complicaciones (abscesos y fistulas)

Eventos adversos serios

3.4 Desenlaces secundarios

Otros eventos adversos

3.5 Extracción de la información

Dos revisores (MB y KEO) extrajeron la información relacionada con año de publicación, autor, contexto del estudio, diseño del estudio, número de participantes en la intervención y en el grupo comparador, dosis de la intervención, duración del tratamiento, características clínicas de los participantes.

4. Calidad Metodológica

La evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos se realizó mediante la herramienta de riesgos de sesgos de la colaboración Cochrane. Esta incluye la evaluación de la aleatorización, ocultamiento, cegamiento de los participantes, cegamiento de los evaluadores de los desenlaces, información incompleta de los desenlaces, otros sesgos. De acuerdo con el manual Cochrane (70), se consideró que cada uno de los dominios tiene bajo riesgo, alto riesgo o riesgo de sesgo poco claro.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios cuasiexperimentales y para estudios de cohorte descriptivas (series de expuestos) se hizo con la herramienta del Joanna Briggs Institute y cohortes analíticas y casos y controles con New Castle Ottawa.

La evaluación de la certeza en el conjunto de la evidencia se propuso realizar bajo la aproximación GRADE, utilizando el programa GRADEpro (72), para cada desenlace. Los juicios que se tienen en cuenta son: Diseño del estudio, riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión, sesgo de publicación y la medida del efecto.

4.1 Análisis estadístico

Se realizó un análisis de los resultados de los estudios con rifaximina para determinar su efectividad y seguridad.

4.1.1 Medidas del efecto del tratamiento

Los desenlaces principales fueron descritos como originalmente se reportaron en los estudios incluidos: como datos dicotómicos; razones de riesgo (RR) u OR con sus intervalos de confianza (IC) del 95%.

En casos en los que se encontró otra unidad de análisis, se recogió y reportó tal cual como fue reportado en el estudio primario; en caso de que se requiriera hacer una transformación, la unidad de análisis preferida para esta revisión sistemática fue siempre el desenlace dicotómico.

4.1.2 Heterogeneidad

Se propuso rastrear la heterogeneidad clínica a partir de diferencias en la población, la intervención, las comparaciones y los desenlaces y rastrear la heterogeneidad metodológica a partir de la revisión de riesgo de sesgos, diseños de los estudios y análisis estadísticos de los estudios primarios.

La heterogeneidad se propuso ser verificada de dos formas, la forma gráfica en el forest plot, y usando métodos estadísticos formales como: prueba de heterogeneidad realizada a través de χ^2 de Pearson (χ^2) para evaluar si existen diferencias debidas al azar y la prueba del índice de inconsistencia (I^2). En caso de que la heterogeneidad fuese menor del 70% y los datos fueron susceptibles de metaanálisis se propuso realizar un metaanálisis y si la heterogeneidad del estudio arrojó cifras mayores del 70% con I^2 no realizar un metaanálisis para estos resultados.

Para el análisis estadístico se propuso utilizar el software estadístico proporcionado por la Colaboración Cochrane (RevMan 5.3).

4.1.3 Medición de sesgo de reportes

Se propuso en el protocolo utilizar métodos gráficos para poder comprobar si existe o no sesgo de publicación, el funnel plot, el cual es un gráfico de dispersión simple de estimaciones del efecto de intervención de estudios individuales contra una medida del tamaño o precisión de cada estudio.

4.1.4 Síntesis de la información

Se realizó la síntesis narrativa de los estudios incluidos, para describir las características de los estudios se presentan tablas de resumen.

En todos los casos, para la elección del método estimación combinada del efecto si esta era posible, se consideró el uso del estadístico I^2 para medir la heterogeneidad y los valores de Chi cuadrado (χ^2) para la comprobación de supuestos de heterogeneidad explicada por azar (70). La heterogeneidad alta se define como (prueba de $I^2 > 70\%$ o valor de $p < 0,05$), moderada (prueba de $I^2 > 30\%$ y $<$ de 70%); de lo contrario, se consideraría que no hay heterogeneidad o es baja (prueba de $I^2 < 30\%$ o valor de $p > 0,05$).

Se propuso utilizar un modelo de efectos aleatorios cuya intención es la de generalizar los hallazgos más allá de la muestra y contexto estudiado. En caso de encontrar heterogeneidad mayor a 70% no se realizaría meta-análisis, sin embargo, se exploraron otros métodos de análisis estadísticos para resumir las medidas del efecto. Todos los desenlaces combinados si se lograba tal combinación, fueron sintetizados usando tablas de evidencia en el programa GRADE pro, también se evaluó la calidad global de la evidencia.

4.1.5 Manejo de datos faltantes

Se analizaron todos los datos a través del análisis por intención a tratar.

4.1.6 Análisis por subgrupos

Se propuso de ser posible un análisis de subgrupos de acuerdo con las siguientes variables: edad, dosis y frecuencia del medicamento, tipo de comparador (placebo, activo, no tratamiento) y tiempo de tratamiento.

4.1.7 Análisis de sensibilidad

En los casos de alta heterogeneidad se propuso realizar un análisis de sensibilidad: en los ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo, los que evidencien reportes selectivos y conflictos de interés.

5.Resultados

5.1 Estudios identificados y seleccionados

La búsqueda en las bases de datos arrojó 1489 referencias y 0 identificadas en Google Scholar, de los cuales se eliminaron 126 duplicados; posteriormente, 1345 fueron excluidos luego de revisar el título y el resumen (830 y 515, respectivamente). Después de llegar a consenso por los dos evaluadores, se incluyeron para revisión por texto completo 18 referencias de las cuales se excluyeron siete referencias: 1= por no poder estimar el efecto de la rifaximina, 1= por idioma (polaco), 2= por incluir recurrencia de diverticulitis en la población de estudio, 3= por incluir diverticulitis leve (los detalles de los estudios excluidos se presentan en el Anexo 1). Así, 11 estudios fueron finalmente incluidos en la revisión y en el análisis cuantitativo. Los detalles del proceso de selección de los estudios se presentan en el diagrama PRISMA (Figura 5-1).

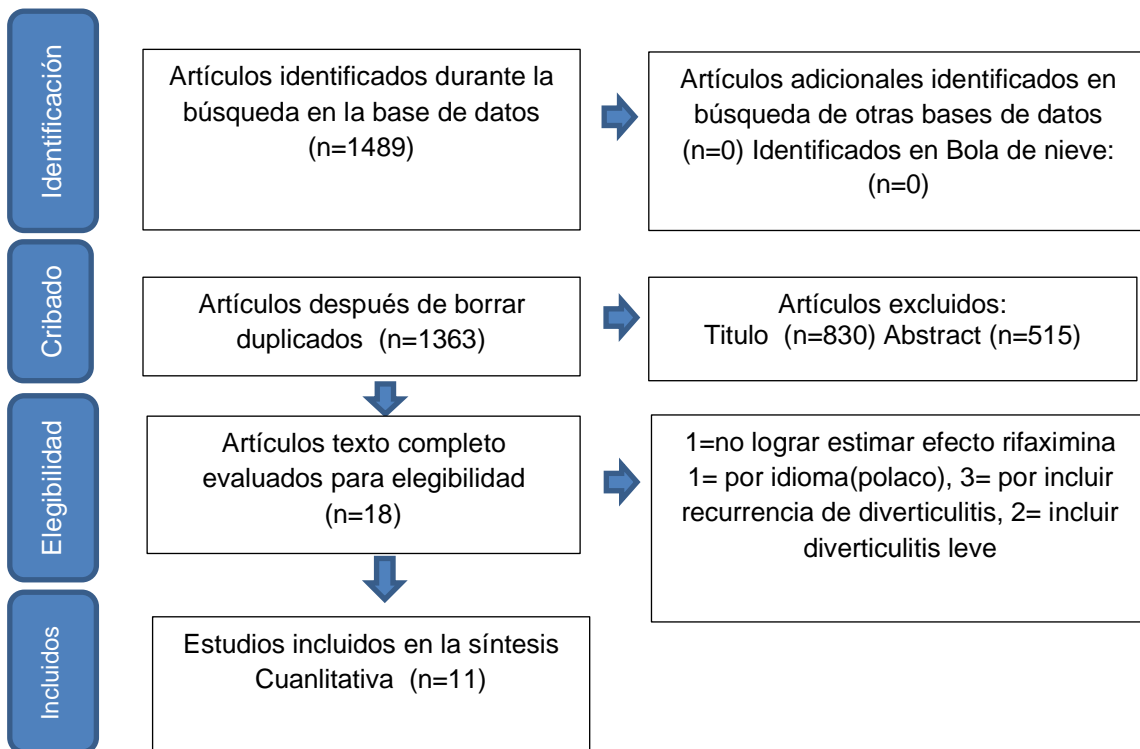


Figura 5-1: Flujograma de los estúdios identificados y seleccionados

Fuente: Elaboración propia.

5.2.2 Evaluación de la calidad metodológica del estudio cuasiexperimental

El estudio de campanini, 2016 (74) fue calificado como con alto riesgo de sesgo debido específicamente a que no existió claridad en la forma en la que se midieron los desenlaces ni las características de los instrumentos de medición utilizados en cada caso. Los grupos fueron heterogéneos y no se incluyen todas las características de cointervenciones u otros factores de confusión en los grupos. La selección de los participantes que ingresaron a cada grupo se hizo por las características de los participantes y bajo criterio médico, pero tampoco se presentan mayores detalles. Todo lo anterior constituye alto riesgo de sesgo de selección, medición e incluso por no control de factores de confusión en diseños de esta naturaleza. Los detalles de esta evaluación utilizando la herramienta del Joanna Briggs Institute se presentan en la tabla 5-2

Tabla 5-2: Evaluación de los estudios cuasiexperimentales con la lista de chequeo del *Joanna Briggs Institute*

Evaluación de los estudios cuasiexperimentales con la lista de chequeo del <i>Joanna Briggs Institute</i>	
	Autor, año
	Campanini, 2016
1. ¿Está claro en el estudio cuál es la "causa" y cuál es el "efecto", es decir, no hay confusión sobre qué variable viene primero?	Si
2. ¿Fueron similares los participantes incluidos en las comparaciones?	No
3. ¿Los participantes incluidos en las comparaciones recibieron un tratamiento / atención similar, además de la exposición o la intervención de interés?	No claro
4. ¿Había un grupo de control?	No
5. ¿Hubo múltiples mediciones del resultado antes y después de la intervención / exposición?	si
6. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?	si

7. ¿Los resultados de los participantes incluidos en las comparaciones se midieron de la misma manera?	si
8. ¿Se midieron los resultados de forma fiable?	No claro
9. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	si
Concepto	Alto riesgo de sesgo porque no es claro la forma en la que se midieron los desenlaces, solo se menciona que se uso la escala, no se conoce que otros tratamientos o cuidados se recibieron en los grupos, la población se eligió para cada tratamiento con base en sus síntomas y criterios médicos.

5.2.3 Evaluación de la calidad metodológica de los estudios observacionales

Series de expuestos Dos de los estudios observacionales (44,75) fueron evaluados con la herramienta para evaluación de series de casos del Joanna Briggs Institute. Con resultado de la evaluación global se encuentra que solo el estudio de Pietrzak, 2019 (75) presenta bajo riesgo de sesgo en su evaluación, mientras que el estudio de Stallinger (44) presenta altas preocupaciones debido a riesgo de sesgos en la selección, caracterización de los participantes de la serie y por no claridad frente a la forma en la que confirmaron la condición ni la inclusión de los pacientes en la serie. Los detalles de la evaluación de estos dos estudios se presentan en la tabla 5-3.

Tabla 5-3: Evaluación de las series de expuestos con la lista de chequeo del *Joanna Briggs Institute*

Evaluación de los estudios de series de casos del <i>Joanna Briggs Institute</i>		
	Autor, año	Autor, año
	Stallinger, 2014(44)	Pietrzak, 2019(75)
1. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?	Si	Si
2. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	No claro	Si
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de las condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	No claro	Si

4. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?	No claro	Si
5. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?	No	Si
6. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?	Si	Si
7. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?	No	Si
8. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?	Si	Si
9. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?	No	No
10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?	Si	Si

Cohortes

Dos estudios cumplieron criterios estrictos de estudios analíticos de cohorte, ambos fueron retrospectivos (54,55). Su calidad metodológica fue evaluada con la herramienta de Newcastle Ottawa para estudios de cohorte, encontrando altas preocupaciones por posibles riesgos originados en el control de todos los factores de confusión, así como de los tiempos adecuados de seguimiento para ocurrencia de todos los desenlaces. Los detalles de esta evaluación se presentan en la tabla 5-4.

Tabla 5-4: Evaluación de estudios de cohorte mediante la herramienta Newcastle – Ottawa

Evaluación de estudios de cohorte mediante la herramienta Newcastle – Ottawa				
Dominio	Pregunta	Item	Autor, año Di Mario, 2019(55)	Autor, año De Bastiani, 2021(54)
Selección	Representatividad de la cohorte de expuestos	Verdadera representatividad de los pacientes de la pregunta	Si	
		Alguna representatividad de los pacientes de la pregunta		Si
		Grupo seleccionado de usuarios (ej. Enfermeras, voluntarios)		
		No hay descripción de la derivación de la cohorte		
	Representatividad de la cohorte de no expuestos	Extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta	Si	si (cohorte con diferentes grados de exposición)

		Extraída de una fuente diferente		
		No hay descripción de la derivación de la cohorte		
	Verificación de la exposición	Registro seguro (ej. Registros quirúrgicos)	Si	Si
		Entrevista estructurada		
		Autoinforme escrito		
		Sin descripción		
	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al comienzo del estudio	Si	Si	Si
No				
Comparabilidad	La comparabilidad de las cohortes está basada en el diseño o en el análisis	El estudio está controlado por (otras Cointervenciones)	No	Si
		El estudio está controlado por factores adicionales (Este criterio podría modificarse para indicar control por un segundo factor importante.)		
Desenlace	Evaluación del resultado	Evaluación ciega independiente		
		Registros	Si	Si
		Auto reporte		
		Otro/no descrito		
	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para la ocurrencia de los desenlaces?	Si (seleccione un período de seguimiento adecuado para el resultado de interés)	Si	
		No		No
	El seguimiento de las cohortes fue apropiado	Seguimiento completo (todos los sujetos contabilizados)	Si	Si
Los sujetos perdidos en el seguimiento introducen sesgos. Un pequeño número perdido ____% (seleccione un % adecuado) seguimiento, o descripción proporcionada de los perdidos				
Tasa de seguimiento < 80% (seleccione un% adecuado) y ninguna descripción de los perdidos				
Sin información				
Concepto			Alto riesgo de sesgos por no control de factores de confusión	Riesgo de sesgos debido al tiempo de seguimiento para la aparición de todo los desenlaces

5.3 Síntesis de la evidencia.

5.3.1 Ensayos clínicos

De los seis ensayos clínicos incluidos, cuatro compararon rifaximina en combinación con fibra contra fibra (glucomanano) (26,48,50,51) uno comparó rifaximina contra placebo (52) y un estudio rifaximina contra mesalazina (73).

En todos los ECA los pacientes presentaban divertículos diagnosticados por endoscopia o radiología, con síntomas y ausencia de complicaciones, sin embargo, en el ECA de Papi 1992 (26) no son claros los criterios de exclusión. La dosis de rifaximina fue variable, algunos ECA utilizaron dosis de 400mg día (73), mientras que otros 800 mg día (26,48,50,51) y 1200 mg día (52) por 7 días cada mes. La dosis de fibra también fue variable, encontrando dosis de 2 gr día (26,50); 4 gr día (51) y dieta suplementaria al menos 20 gramos al día (48). Solo dos ECA incluyeron placebo como comparador, uno solo con placebo (52) y el segundo que combinó placebo con fibra (50) La duración del tratamiento fue 14 +/- 2 días (52), 6 meses (73), 12 meses (26,50,51) y 24 meses (48). (Los detalles de presentan en la tabla 5-5).

En los 6 ECA (26,48,50–52,73) se evaluó la mejoría de los síntomas tras el tratamiento del fármaco, utilizaron un score de severidad para cada síntoma que calificaba: 0=no síntomas, 1=leve, 2=moderado, 3=severo. Los síntomas evaluados en común en todos los estudios fueron dolor abdominal, distensión abdominal, bloating, diarrea y tenesmo, sin embargo, papi et al, 1992 (26) evaluó fiebre, fiebre + escalofríos y D´Inca et al, (52) adicionó dispepsia y estreñimiento a los resultados. La mejoría en los síntomas se expresó como frecuencia de síntomas evaluados en los pacientes posterior a la intervención (28,50,52,53) solo en dos ECA (52,73) se expresó como medias de los puntajes de las escalas de severidad utilizadas. La sumatoria total de acuerdo a los síntomas evaluados determinaba el score global sintomático, así por ejemplo, papi et al, 1992 (26) utilizó 8 síntomas, que al tener un valor máximo de 3 por síntoma en la severidad, el puntaje máximo en el score global sintomático fue de 24 puntos, otros (50,51) al evaluar 6 síntomas, el score global sintomático máximo fue de 18 puntos y otro con puntaje máximo en el score global de 15 puntos al evaluar solo 5 síntomas (48). Solo en un ECA (52) utilizó adicionalmente al score, una escala visual análoga (VAS) para evaluar síntomas, siendo 0= sin síntomas, muy bien;

10 puntos=sintomático o mal y fue usada para evaluar la eficacia al tratamiento en general. (Los detalles de presentan en la tabla 5-5).

Los efectos adversos se reportaron únicamente en dos ECA (48,51) y la mayoría son atribuidos a náuseas, cefalea y astenia, son menor al 1%, No difieren significativamente del grupo control. (tabla 5-7). las complicaciones fueron menores en grupo de rifaximina, sin diferencias significativas. Los detalles se presentan en la tabla 5-8.

5.3.2 Estudio de intervención (pseudoeexperimental)

Campanini et al. (74) publicaron un estudio de intervención psudoexperimental, cuyo objetivo fue evaluar el papel de una dieta rica en fibra, probióticos, rifaximina o mesalazina en el curso clínico de pacientes con enfermedad diverticular sintomática no complicada. Se incluyeron 178 pacientes (hombre / mujer = 0,47, edad media $71,7 \pm 11,5$ años, rango 41 a 95 años), afectados por enfermedad diverticular sintomática no complicada, el diagnóstico se confirmó mediante una colonoscopia. Los criterios de exclusión de los participantes se describen en la tabla 5-5. Los pacientes fueron dirigidos a 4 enfoques terapéuticos diferentes: Grupo A. Rifaximina: 43 pacientes, Grupo A1 Rifaximina + fibra + probióticos: 64 pacientes; Grupo B. Mesalazina: 23 pacientes; y Grupo B1. Mesalazina + fibra+ probióticos: 31 pacientes. Todos los tratamientos duraron 3 meses, los síntomas evaluados fueron dolor abdominal, bloating y el número de deposiciones por semana, los cuales se evaluaban de forma individual al inicio y al final del seguimiento; utilizando un score de severidad (0= no síntomas, 1 = síntomas leves, 2= síntomas intermedios, 3=síntomas severos), y de acuerdo con una escala analógica visual. En el grupo A (rifaximina) la mejoría en dolor abdominal fue significativa (1.3 ± 1.0 basal y 0.9 ± 0.9 final, $p < 0.002$); también se encontró mejoría significativa en el grupo A1 (1.5 ± 1.1 al inicio y 0.9 ± 0.8 , $p < 0.001$), y en el grupo B (1.0 ± 1.0 inicio vs 0.6 ± 0.7 final) y B1 (1.4 ± 1.1 inicio vs 0.7 ± 0.8 final). La mejoría en cuanto a bloating en los grupos con rifaximina fue significativa (grupo A 1.6 ± 1.0 basal y 1.0 ± 0.8 al final y grupo A1 fue 1.6 ± 1.1 basal y 0.9 ± 0.8). En el grupo con mesalazina los resultados fueron variables (grupo B 1.3 ± 0.9 y 0.9 ± 0.8 al final y grupo B1 1.2 ± 1.0 y 0.9 ± 0.8). Los detalles se presentan en la tabla 5-6.

Al comienzo del estudio, el número medio de evacuaciones intestinales fue de $5,4 \pm 4,0$ por semana, con un pico en el grupo B ($7,4 \pm 6,1$), seguido del grupo A ($6,5 \pm 4,7$), el grupo B1 ($5,5 \pm 3,9$) y el grupo A1 ($4,0 \pm 2,1$) Al final del estudio, el número medio de deposiciones

fue de $\pm 5,0$ (prueba t de Student para datos; $p = 0,560$), siendo mayor en los grupos B1 ($6,0 \pm 4,6$) y A1 ($6,0 \pm 2,3$), seguido del grupo B ($5,7 \pm 2,3$) y menor en el grupo A ($4,3 \pm 1,7$).

En particular, la administración de rifaximina y rifaximina más fibras y probióticos redujo tanto el dolor como bloating, mientras que la mesalazina o la mesalazina más fibra mejoraron el dolor pero no bloating. Hubo un mayor número de evacuaciones intestinales por semana con los Grupos A1 y B1. No se reportaron reacciones adversas ni complicaciones (ver tabla 5-7- tabla 5-8)).

5.3.3 Estudios observacionales

Se incluyeron 4 estudios observacionales (44,54,55,75) un estudio de cohorte con análisis de antes y después sin grupo control (44) un estudio de cohorte multicéntrico, retrospectivo (55), una cohorte de expuestos (75) y una cohorte retrospectiva con distintos niveles de exposición (54). En todos ellos la población seleccionada presentaba divertículos diagnosticados por colonoscopia o por enema por bario, con presencia de síntomas, y se excluyeron pacientes con diverticulitis aguda u otras complicaciones (estenosis, absceso, fistula).

Uno de ellos tuvo naturaleza prospectiva (44) evaluando los resultados al inicio y después de la exposición y no tuvo grupo control, este estudio (44) evaluó el uso de rifaximina de manera cíclica durante un periodo de 7 a 10 días cada mes por 3 meses, los datos se recopilaron en un formulario electrónico y en cuestionarios de papel, la eficacia y la tolerabilidad se evaluaron mediante una escala de calificación de 5 puntos (excelente, muy buena, buena, moderada y mala). En cada visita, los síntomas se calificaron utilizando una escala de gravedad de 0 a 3 puntos (0 = sin síntomas, 1 = leve; 2 = medio; y 3 = grave). La puntuación total de los síntomas se calculó resumiendo los síntomas individuales en cada momento (valor máximo: 15 puntos, 5 síntomas). Las puntuaciones totales de los síntomas disminuyeron de forma continua durante el seguimiento, pasando de $7,2 \pm 2,7$ al inicio del estudio hasta $1,5 \pm 1,6$ en la visita final a los 3 meses de seguimiento. La prueba de pares emparejados de Wilcoxon ($p < 0,001$) reveló una reducción significativa de la suma de las puntuaciones de los síntomas desde el inicio hasta la visita final. La valoración de la eficacia se evaluó como excelente en el 44% y muy buena en el 37% de los casos. La tolerancia se evaluó en un 50% como excelente y en un 34% como muy buena (los detalles se presentan

en la tabla 5-5). Durante el estudio, se registraron 24 eventos adversos, de los cuales 6 eventos adversos mostraron una relación causal con el uso de rifaximina (0,6% de reacción adversa al fármaco): 5 eventos adversos gastrointestinales (flatulencia / 1 paciente; dolor abdominal / 1 paciente; náuseas / 3 pacientes) y 1 enfermedad cutánea y subcutánea (erupción / 1 paciente) ver tabla 5-6.

Los tres estudios restantes tuvieron naturaleza retrospectiva (54,55,75) en los cuales, las dosis de rifaximina fue de 800 mg día al mes, con diferencias en la duración de tratamiento 3 meses (54) 6 meses (75) y de 8 años (55). Solo uno de ellos (55) utilizó grupo control (otro tipo de tratamiento: fibra, espasmolíticos, mesalazina, otros antiinflamatorios, antibióticos, probióticos). El desenlace en los tres estudios fue similar, interpretado como mejoría en los síntomas, medido con VAS en dos estudios (54,55) donde 0= ningún síntoma y 10= síntomas más grave, y en un estudio con el puntaje global de síntomas (75) siendo 0= no síntomas, 1=leve, 2= moderado y 3 = severo con un score global de 18 puntos para 6 síntomas. Se evaluó la mejoría de los síntomas como el cambio en los puntajes del inicio hasta el final del seguimiento. (54,55,75). En el estudio de De Bastiani (54) después de tres meses se observó una reducción significativa de la puntuación VAS en casi todos los síntomas evaluados: 135 (47,2%) pacientes informaron no tener dolor abdominal ($p < 0,001$) y 23 (8,1%) informaron ningún síntoma. la puntuación VAS promedio disminuyó de $3,21 \pm 1,75$ a $1,08 \pm 1,11$ y el número de pacientes que tenían al menos un síntoma disminuyó del 91,6% ($n = 262$) al 73,8% ($n = 211$) Se registraron eventos adversos relacionados con el tratamiento en 3 (1,04%) pacientes, todos ellos leves y no requirieron interrupción del tratamiento. Se produjo diverticulitis aguda en 9 (3,1%) pacientes, pero sólo 2 de ellos (0,7%) fueron intervenidos por diverticulitis complicada. En el estudio de Di Mario 2019, la mediana (RIQ) de la puntuación VAS para el dolor fue de 6 (5-7) en el grupo A y 6 (6-7) en el grupo B al inicio del estudio ($p = 0,109$); a los 8 años de seguimiento fue de 3 (3-4) y 6 (5-7), respectivamente ($p < 0,000$). Tanto el dolor, bloating como las deposiciones diarias se redujeron significativamente en el grupo A. Se produjo diverticulitis aguda en 9 (2,6%) pacientes del grupo A y en 21 (4,5%) pacientes del grupo B ($p = 0,155$). La cirugía ocurrió en 4 (1,2%) pacientes del grupo A y 9 (1,9%) en el grupo B ($p = 0,432$). La mortalidad relacionada con la enfermedad no se produjo en ningún paciente del grupo A y en 2 (0,4%) pacientes del grupo B ($p = 0,239$). No se registraron efectos secundarios durante todo el período de estudio, ni complicaciones (tabla 5-7)

En la cohorte de expuestos publicada por Pietrzak (75), después de 6 meses de tratamiento con rifaximina, hubo una reducción estadísticamente significativa en la puntuación total de gravedad (mediana de 1,8 (máx. 3 puntos) a 0,2; $p < 0,0001$; y en la suma de puntajes de síntomas de 9,37 (máx. 18 puntos) a 1,35; $p < 0,0001$). También hubo una mejora en la puntuación de los síntomas individuales. (Los detalles se presentan en la tabla 5-6).

5.4 Diferencias entre el protocolo y la revisión sistemática final

Existen varias diferencias entre el protocolo y la revisión final, que obedecen estrictamente a estrategias metodológicas con el fin de superar los desafíos que supuso el análisis de la información recuperada.

El primero de ellos tiene que ver con la evaluación de riesgo de sesgos del estudio cuasiexperimental ya que se propuso en el protocolo evaluar con ROBINS, sin embargo, el único estudio encontrado con este diseño, aunque tenía cuatro grupos de intervención, no tenía estrictamente un grupo control, se trató de un estudio de intervención con medidas antes y después sin grupo control. No se presentaron los análisis de la intervención de interés con todos los comparadores. La propuesta para evaluar riesgo de sesgos en la conducción de este estudio, fue el uso de la herramienta de chequeo del Joanna Briggs Institute para estudios cuasiexperimentales, que permitió evaluar los puntos críticos en la inclusión de sesgos del estudio.

Otra modificación consistió en el uso de medidas de resultado diferentes a las propuestas como riesgo relativo RR o razón de posibilidades *Odds ratio* OR. Para los estudios se reportó la medida de cambio en las escalas utilizadas para medir los síntomas, aunque, los síntomas individuales también fueron reportados como la proporción de pacientes con los síntomas pre y post uso de rifaximina, cuando fue posible. El detalle de estos resultados se incluye en el Anexo B. Características de los síntomas individuales de los estudios incluidos

No se realizó análisis de medidas combinadas del efecto, metanálisis, exploración estadística de la heterogeneidad, ni análisis por subgrupos, aunque esto obedece a limitaciones en la información recuperada y no a desviaciones al protocolo.

Tabla 5-5: Características generales de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Participantes	Intervención / Dosis/Duración	Control	Desenlaces	Duración
Papi C, et al.1992 (26)	Ensayo clínico abierto, multicéntrico	Pacientes con EDSNC	Glucomanano 2 gr día + Rifaximina 400 mg dos veces día por 7 días al mes por 12 meses.	Glucomanano (fibra) 2 gr día por 7 días al mes por 12 meses.	Mejoría en los síntomas medidos con la escala global de síntomas. Se midieron los siguientes: 1. Dolor o disconfort en abdomen superior 2. Dolor o disconfort en abdomen inferior 3. Sensibilidad abdominal 4. Hinchazón o bloating 5. Tenesmo 6. Diarrea 7. Fiebre de bajo grado 8. Fiebre y escalofríos	12 meses Evaluación cada 2 meses.
Papi C, et al. 1995(50)	Ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo	Pacientes con EDSNC, sin diverticulitis	Glucomanano 2 g/día) + Rifaximina 400 mg dos veces día x 7 días al mes	Glucomanano 2 gr día) + placebo (2 tabletas de placebo 2 veces día) por 7 días al mes	Mejoría en los síntomas medida con la escala global de síntomas. Se midieron los siguientes: 1. dolor / malestar del abdomen superior 2. dolor / malestar del abdomen inferior 3. Tenderness o sensibilidad abdominal 4. Hinchazón o bloating 5. diarrea 6. tenesmo	12 meses Evaluación cada 3 meses
Latella G, et al.(51)	Ensayo clínico, abierto, multicéntrico	40 y 80 años, EDSNC. Sin diverticulos solitarios, diverticulitis, cirugía de colon previa, cáncer colónico o extracolónico, antibióticos en 4 semanas previas	Glucomanano 4 gr día + 400 mg Rifaximina 2 veces al día por 7 días por 1 mes	Glucomanano 4 gr día por 7 días por 1 mes	Mejoría en los síntomas medidos con la escala global de síntomas. Se midieron los siguientes: 1. dolor abdominal superior 2. dolor abdominal inferior 3. Tenderness o sensibilidad abdominal 4. Bloating 5. Diarrea 6. Tenesmo Tasa de complicaciones	12 meses Evaluación cada 4 meses
Colecchia A, et al. 2007 (48)	Ensayo clínico, abierto, multicéntrico	40 y 80 años EDSNC. Sin divertículo solitario del colon derecho, sin cirugía, neoplasias, hematológicas, inmunodeficiencia, embarazo, antibióticos en las 4 semanas previas	Rifaximina (400 mg dos veces día por 7 días por mes + fibra de la dieta (al menos 20 gr/d)	Fibra de la dieta (al menos 20 gr/d) por 7 días por mes	Mejoría en los síntomas medidos con la escala global de síntomas. Se midieron los siguientes: 1. dolor abdominal inferior 2. Tenderness o sensibilidad abdominal 3. Bloating 4. Diarrea 5. Tenesmo Tasa de complicaciones	24 meses Evaluación cada 2 meses
D'Inca R, et al. (52)	Ensayo clínico-placebo controlado, doble ciego, crossover	EDSNC al menos 10 divertículos colónicos: sin uso antibióticos el ultimo mes, fármacos activos sobre la motilidad intestinal embarazadas o lactancia, hipersensibilidad la rifaximina y los signos de inflamación local o sistémicos	Rifaximina (1,2 mg/día) seis tabletas de 200 mg cada 12 horas por 14 días ± 2 días de tolerancia	Placebo por 14 días	Mejoría en los síntomas medidos con la escala global de síntomas y con escala visual analoga =_10. Se incluyeron los siguientes: 1. Dolor abdominal 2. Tenderness o sensibilidad abdominal 3. Bloating 4. Tenesmo 5. Dispepsia 6. Constipación o estreñimiento	14 días +/- 2 tolerancia después fase de lavado de 30 días. Estudio crossover.

					7. Straining o sensación tirante o distensión abdominal Se evaluo adicionalmente el numero de movimientos intestinales percibidos por el paciente	
Comparato G, et al. 2007 (73)	Ensayo clínico	EDSNC. Se excluyeron divertículos solitarios, diverticulitis, cirugía previa, cáncer de colon o extracolónico, uso de antibióticos, enfermedades hematológicas y / o hepáticas y / o renales, inmunodeficiencia, embarazo o lactancia, intolerancia al fármaco	Rifaximina 12 pacientes 400mg/día , 17 pacienes 800mg 15 pacienes 800mg /día por 10 días cada mes	Mesalazina 15 pacientes 400 mg dos veces al día X 10 días cada mes por 6 meses	Mejoría en los síntomas medidos con la escala global de síntomas . Se incluyeron: 1. Dolor o disconfort en abdomen superior 2. Dolor o disconfort en abdomen inferior 3. Sensibilidad abdominal 4. Hinchazón o bloating 5. Tenesmo 6. Diarrea 7. Fiebre 8. disuria Calidad de vida	6 meses
Campanini A, et al. 2016 (74)	Estudio de intervención Pseudoexperimental	EDSNC diagnóstico colonoscopia 1 año antes. Se excluyeron: diverticulitis aguda, neoplasias gastrointestinales, cirugía gastrointestinal previa, enfermedad hepática o renal crónica, alcoholismo y trastornos psiquiátricos.	4 grupos ---A Rifaximina 800mg d/por 10 d/mes. A1 Rifaximina 400mg x 10días + 2 gr fibra y 24 billon probióticos 1/día-20 dia.B. Mesalamine (1,6gr) /d/10días/mes (B1) Mesalamine (1,6gr/d/10d/mes + fibra+ probióticos x20d/mes	No comparador	Mejoría en los síntomas medidos con la escala global de síntomas. Se incluyeron 1. Dolor abdominal 2. Bloating o hinchazón También se evaluaron el número de movimientos intestinales	3 meses visitas cada mes
Stallinger S, et al. 2014 (44)	Estudio de cohorte con análisis antes y después, sin grupo control.	> 18 años, EDSNC o SUUD Se excluyó: diverticulitis, colitis grave y diarrea infecciosa. Embarazadas o lactancia y pacientes con hipersensibilidad al principio activo.	Rifaximina 800mg día 7-10 días	No hay grupo control	Mejoría en los síntomas medidos con la escala global de síntomas . Se incluyeron: 1. Dolor o disconfort en abdomen inferior 2. Sensibilidad abdominal 3. flatulencia 4. Tenesmo 5. Diarrea Eficacia y tolerabilidad evauada escala 5 puntos (excelente, muy buena, buena, moderada y pobre)	3 meses
Di Mario F, et al. 2019 (55)	Estudio cohorte multicentrico retrospectivo seguimiento a 8 años	Diverticulosis por colonoscopia, EDSNC en ausencia de diverticulitis aguda u otras complicaciones (estenosis, absceso, fistula) dolor en cuadrante inferior > 24 horas fue el principal sintomas.	Rifaximina 800 mg día 7 dias/mes por 8 años segumieto, realizaron visitas cada mes	fibra, espasmolíticos, mesalazina, otros antiinflamtorios, antibióticos, probióticos	Mejoría de los síntomas evaluado con escala VAS*** 0= no síntomas ; 10 sintomas severos, se incluyeron: 1. Dolor abdominal 2. Bloating o hinchazón 3. Movimientos intestinales Complicaciones como diverticulitis y cirugía.	8 años evaluación con medición anual
Pietrzak A, et al. 2019.(75)	Estudio observacional retrospectivo (Cohorte de expuestos)	EDSNC en ausencia peritonitis, absceso, fistula, estenosis, (sub) íleo o hemorragia, enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la colitis microscópica) o uso de antibióticos sistémicos	800 mg día por 7 días por 6 meses	No hay comparador	Mejoría de los síntomas evaluado con el score global de sintomas (18 puntos), se incluyeron: 1. Dolor abdominal 2. Tenderness o sensibilidad abdominal 3. Bloating o hinchazón 4. Diarrea 5. Constipación o estreñimiento 6. Alteración de hábitos intestinales (movimientos intestinal)	6 meses

De Bastiani R, et al. 2021 (54)	Estudio observacional retrospectivo	pacientes ≥ 18 diagnóstico EDSNC, ausencia e diverticulosis aguda, y otra complicación (estenosis, abscesos, fístulas); enfermedad inflamatoria intestinal y colitis isquémica; resección colónica previa; insuficiencia hepática o renal grave; cáncer, radio o quimioterapia; abuso de alcohol, drogas o sustancias químicas.	800 mg al día por 5 días al mes por 3 meses	Diferentes esquemas de tratamiento con rifaximina 800 mg al día por 7, 10 días al mes por 3 meses	Evaluar eficacia tratamiento con VAS para sintoma, donde se incluyen: 1. Dolor abdominal 2. Bloating o swelling o hinchazón 3. Diarrea 4. Constipación Seguridad del tratamiento Complicaciones, hospitalización, cirugía.	3 meses
---------------------------------	-------------------------------------	--	---	---	--	---------

*SUUD symptomatic uncomplicated diverticular disease ** EDSNC enfermedad diverticular sintomatica no complicada ***VAS: escala visual analóga **Fuente:** Elaboración propia.

Tabla 5-6: Características, síntesis de la evidencia y score global sintomático de los estudios incluidos

Autor, año	Grupo intervención					Grupo comparador					Interpretación de resultados
	Intervención	Número	Edad Media	S. global al inicio	score global postintervención	Comparador	Núm.	Edad	S. global al inicio	score global postintervención	
Papi, 1992	Rifaximina + glucomanano	N: 107, F: 52 y M: 55	media: 65,4(sd: 9.9)	6.78 +/- 0,40	t1(2 m):-4; t2(4 m):entre 2-3; t3 (6 m) :2-3; t4 (8 m): 1-*2; t5 (10 m) 1-*2; t6 (12 m) entre 1-2. (*=más cercano a este valor)(m: meses)	Glucomanano	N: 110, F: 60 y M: 50	64,7 (sd 11.4)	6.46+/- 0.45	T1 (2 m): 4-5; t2 (4 m): 4; t3 (6 m):3-*4;t4(8 m): 3-4; t5 (12 m): 3-4*; (* más cercano a este valor) (m: meses).	Diferencias entre la intervención y comparador: t1: p:0,05; t2:0,001; t3: 0,01; t4: 0.001; t5:0,01,t6: 0,001. Rifaximina más glucomanano fue mejor que glucomanano
Papi et al 1995	Rifaximina + glucomanano	N: 84, F: 46 y M: 38	61.9(sd:1.3)	6.41+/- 0.34 NS	t1 (3 m): entre *3 y 4; t2 (6m): entre *2 y 3; t3 (9 m) entre *2 y 3; t4 (12 m) 2. (*=más cercano a este valor), (m: meses).	Glucomanano	N: 84, F: 54 y M: 30	61.9 (sd1.1)	6.20+/- 0.34	t1 (3 m) entre 3 y *4; t2 (6 m) 3; t3 (9 m) entre *3 y 4; t4 (12 m) entre *3 y 4 (*=más cercano a este valor); (m: meses).	Diferencias entre la intervención y comaprador: t1: NS; t2: p<0.05 t3: p<0.001; t4:p< 0.001. Primeros 6 meses mejoría en ambos grupos, después en rifaximina.
Latella et al 2002	Rifaximina + glucomanano	N: 595, F: 317, M: 278	62.8 (sd: 12.6)	6.71+/- 3.48 NS	t1 (4 m) 3.0+/- 0.9; t2 (8 m) 1.7+/- 1.1; t3 (12 m) 1.0+/-0.9	Glucomanano	N: 373, F: 184, M: 189	62.9 (sd 11.7)	6.36+/- 3.22	t1(4 m) 3.5+/-1.0; t2 (8 m) 2.3 +/-1.2; t3 (12 m) 2.0+/-1.1	Diferencias significativas entre la intervención y comparador: a los 4, 8 y 12 meses;t1 p0.01;t2 p0.006; t3 p0.003. Rifaximina+ fibra fue mejor que glucomanano.
Colección et al 2007 (48)	Rifaximina + fibra	N:184; F: 116; M: 68	63.6+/- 11.7	6.4+/- 2.8	T1 (2 m) entre 3 y 4* p<0.001; t2 (4 m) 3 p<0.01; t3(6 m) entre 2*y 3 p<0.05; t4 (8 m) 2 p<0.001; t5 (10 m) entre 1* y 2 p<0.001; t6 (12 m) 1 p<0.001; t7(24m) 1 p<0.001..(*=más cercano a este valor); (m: meses).	Fibra	N:123; F:73, M: 50	60.7+/- 12.5	6.2 ± 2.6 NS	t1(2 m) entre 4 y 5; t2 (4 m) 4, t3 (6 m) entre *3y 4; t4 (8 m) 3; t5 (10 m) 3; t6 (12 m) 3; t7 (24 m) entre 2 y *3; (*=más cercano a este valor) (m: meses).	Diferencias entre la intervención y comparadore son significativas desde los 2 meses: p<0.05, y estas diferencias se van aumentando con el tiempo siendo máximas a los 24 meses p <0.001
Dinca et al 2007	Rifaximina	N:61; F: 36, M: 25	63.8 (sd:10.1)	7.1+/-4.1	t1 (14 días/- 2 días de tolerancia) 4.1+/- 3.3	Placebo	N:61; F:36, M: 25	63.8 (sd:10.)	6.8+/-3.8	t1 (14 días/- 2 días de tolerancia) 6.1+/-3.5	El score global redujo significativamente a los 14+/-2 días en rifaximina de 7.1+/-4.1 a 4.1+/-3.3 p<0.005, no hubo cambios en grupo placebo de 6.88+/-3.8 a 6.1+/-3.5 NS.
Comparador 2007	Rifaximina	N: 27	67.53 (sd:10.28)	9.78+/- 4.47	t1 (6 m) 8.04 +/-3.65	Mesalazina	N: 31	65.87 (sd: 11.24)	10.45+/- 4.43	t1 (6 m) 5.77+/-2.76	Ambos mostraron reducción score (rifaximinap< 0.01 y p< mesalazina 0.001,), pero mesalazina mejores resultados los 6 meses (p< 0.019)

(continuación)

Autor, año	Grupo intervención	Grupo comparador	Autor, año	Grupo intervención	Grupo comparador	Autor, año	Grupo intervención	Grupo comparador	Interpretación de resultados		
Campini et al. 2016	G.(Grupo) A Rifaximina; G.(Grupo) A1 Rifaximina + fibra + probióticos	G.A: N:63; F: 45; M: 18; G. A1 N: 41 F:27 M: 14	G. A: 71.5 (sd: 11.5); G. A1: 71.9 (sd:9.1)	Dolor abdominal G.A: 1.3 ± 1.0; G. A1: 1.5 ± 1.0; Bloating G.A: 1.5 ± 1.0; G.A1: 1.6 ± 1.1	Dolor abdominal G.A: 0.9 ± 0.9; G. A1: 0.8 ± 0.9; Bloating Grupo A: 1.0 ± 0.8; Grupo A1: 0.9 ± 0.8	No hay comparador			Ambos grupos que incluían rifaximina, A y A1 despues de 3 meses se logró una reducción significativa de síntomas: Dolor abdominal G. A p:0.002, grupo A1: 0.001, Bloating G. A: < 0.001, Grupo A1: 0.001		
Stalling et al 2014	Rifaximina	N: 1003; F: 556 M: 447	60 (sd:15) rango (18-95)	To (inicio) 7.2 +/- 2.7;	t1(1 m) 3.7; t2 (2 m) 2.5; t3 (3 m) 1.5 +/-1.6	No hay comparador			Hubo mejoría significativa en el score global de t0 a t3 (3 meses) p <0.001. Las puntuaciones disminuyeron de 7,2 ± 2,7 a 1,5 ± 1,6 en la visita final.		
Di Mario et al 2019	Rifaximina	N: 346 F: 216, M: 130	Mediana 64	medias con escala (VAS) Dolor 6(5-7), Bloating 3(2-3), movi.intestinales 2(1-3).	Dolor abdominal 3(3-4), Bloating 1(0-1), movimientos intestinales 1(0-1).	espasmolíticos, mesalazina, probióticos, fibra, otros antiinflamatorios, antibióticos,	N:470 ; F:286 M: 184;(p= 0.49)	Median a 65	medias (VAS): Dolor abdominal 6(6-7), Bloating 2(2-3), movimientos intestinales 2(2-3).	Dolor abdominal 6(5-7), Bloating 3(2-3), movimientos intestinales 2(1-3).	En el grupo de rifaximina hubo mejoría de todos los síntomas p < 0.00001 para los tres síntomas.
Pietrzak et al.	Rifaximina	N:262; F:175 M: 87	64.5	to(inicio): 9.37	to(inicio) 9.37;t1(2m) 4.56 p<0001;t2(4m)2.54 p<0.001;t3(6m)1.35 p<0.001				La puntuación síntomas disminuyó de 9,37 (máx. 18 ptos) hasta 1,35 (p <0,0001) a los 6 meses.		
D. Bastiani et al 2021	Rifaximina	N: 286, F:156 M: 127	70.92 (sd:10.98) Rango (40-97)	VAS 3.21 +/- 1.75	T1 (1 m) 1.97 +/- 1.41 ; t2 (2 m) 1.39 +/- 1.19; t3 (3 m) 1.08 +/- 1.11 entre t0 y t3 <0.001				severidad de los síntomas con VAS.Mejoría significativa p < 0.001 en todos los síntomas al tercer mes de tratamiento.		

(*=más cercano a este valor)(m: meses) S: score.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 5-7: Reacciones adversas

Autor	Intervención	RAM (Reacciones adversas)	Comparador	RAM (Reacciones adversas)
Papi, 1992	Rifaximina + glucomanano	1	Glucomanano (fibra)	3 * *no relacionado a EDSNC
Papi et al 1995	Rifaximina + glucomanano	NR	Glucomanano (fibra)	NR
Latella et al 2002	Rifaximina + glucomanano	1	Glucomanano (fibra)	
Colecchia et al 2007	Rifaximina + fibra	4*	Fibra	2 cardiovasculares 1 no relacionada a EDSNC
Dinca et al 2007	Rifaximina	0	Placebo	
Comparator 2007	Rifaximina	NR	Mesalazina	
Campanini et al. 2016	G.(Grupo) A Rifaximina; G.(Grupo) A1 Rifaximina + fibra + probióticos	NR	No hay comparador	0 2 2 4
Stallinger et al 2014	Rifaximina	6 **	No hay comparador	NR
Di Mario et al 2019	Rifaximina	0	espasmolíticos, mesalazina, probióticos, fibra, otros antiinflamatorios, antibióticos,	0 2 no relacionadas a EDSNC
Pietrzak et al.	Rifaximina	NR	No hay comparador	
D. Bastiani et al 2021	Rifaximina	3 ***	Diferentes esquemas de rifaximina	NR

*nauseas, cefalea, vomito
 ** (1 flatulencia 1 dolor abdomina, 3 náuseas, 1 reaccion piel)
 *** (2 bloating 1 diarreal)

Tabla 5-8: Complicaciones

Autor	Intervención	Complicaciones	Comparador	Complicaciones
Papi, 1992	Rifaximina + glucomanano	3	Glucomanano (fibra)	0
Papi et al 1995	Rifaximina + glucomanano	2	Glucomanano (fibra)	2
Latella et al 2002	Rifaximina + glucomanano	6	Glucomanano (fibra)	11
Colecchia et al 2007	Rifaximina + fibra	4	Fibra	5
DInca et al 2007	Rifaximina	NR	Placebo	NR
Comparator 2007	Rifaximina	NR	Mesalazina	NR
Campanini et al. 2016	G.(Grupo) A Rifaximina; G.(Grupo) A1 Rifaximina + fibra + probióticos	NR	No hay comparador	NA
Stallinger et al 2014	Rifaximina	NA	No hay comparador	NA
Di Mario et al 2019	Rifaximina	9	espasmolíticos, mesalazina, probióticos, fibra, otros antiinflamatorios, antibióticos,	21
Pietrzak et al.	Rifaximina	NR	No hay comparador	NA
D. Bastiani et al 2021	Rifaximina	NR	Diferentes esquemas de rifaximina	NR

- La complicación más frecuente es diverticulitis, solo en Colecchia et al se reporta 2 pacientes con sangrado rectal en rifaximina y 1 en comparador

Fuente: Elaboración propia

6. Discusión

Esta es una revisión sistemática para evaluar la efectividad y seguridad de la rifaximina en la mejoría de los síntomas de los pacientes con EDSNC, en la cual se logró observar que rifaximina mejora en todos los casos los síntomas, esta relación es mejor a medida que pasa el tiempo (26,48,50,51). Ocurre indistamente de la forma de uso 400mg día (73), 800 mg día (26,48,50,51) y 1200 mg día (52). Sin embargo, al comparar con otras opciones terapéuticas se encuentra que:

Es mejor que la fibra (glicomananos solo), (26,48,50,51) es superior a placebo (52) y es menor en mejora de síntomas cuando se compara con mesalazina (73)

En todos los casos tanto en estudios experimentales, cuasiexperimentales y observacionales, la dirección del efecto es hacia la mejoría de síntomas con el uso de rifaximina desde el segundo mes de uso (26,48) y persiste a largo plazo (26,44,51,54,55,73,74). Sin embargo, hay una muy baja certeza en este efecto, especialmente por alto riesgo de sesgos, imprecisión debido al bajo tamaño de muestra y en estudios observacionales, sesgos de selección de los participantes y por falta de control en factores de confusión.

Estos datos son similares a los encontrados en un metanálisis previo de 4 ensayos clínicos (46) donde la combinación de rifaximina y fibra (soluble o insoluble) fue más eficaz para reducir los síntomas en pacientes con EDSNC que la fibra sola, sin embargo se destaca que lleva más de 10 años sin actualización y no se incluyeron estudios (48,55), ni otros comparadores como mesalazina, otros antiinflamatorios, antibioticos (52,55,73). Otras revisiones de la literatura también respaldan estos hallazgos (65,76). Sin embargo cabe destacar que hay duda en la precisión de los datos, debido a que por ejemplo en el metaanálisis del 2011 (46) , hay bastante heterogeneidad, variabilidad en la medición de la definición de la EDSNC y en los desenlaces, porque a pesar de que todos utilizan una misma escala, la puntuación global de dicha escala es diferente y los síntomas incluídos es diferente para cada estudio. La variabilidades de los desenlaces y comparadores y la heterogeneidad > 70% fue lo que nos permitio realizar un

metaanálisis. Adicionalmente las escalas utilizadas son subjetivas, y hay confusión de acuerdo a la percepción del paciente en cuanto a síntomas como distensión abdominal, sensibilidad abdominal, “bloating”, “swelling”, “tenderness”.

Por otra parte, a pesar de los múltiples beneficios de la rifaximina frente a otros comparadores, parece ser que la efectividad de la rifaximina es menor al comparar con mesalazina, ya que como se aprecia en la revisión sistemática (77) la mesalazina proporcionó mejor alivio de los síntomas, frente a una dieta rica en fibra o dosis bajas de rifaximina; pero no se incluyeron artículos como (74) y la calidad de los ensayos incluidos en esta revisión sistemática es deficiente. Esto podría dar lugar a una sobrestimación del efecto del tratamiento con mesalazina. Resultaría interesante investigar que ocurre en la mejoría de los síntomas al comparar dosis altas de rifaximina frente a mesalazina o rifaximina más fibra frente a mesalazina.

En cuanto a la seguridad de este medicamento, varios estudios a largo plazo han proporcionado evidencia de que la rifaximina es bien tolerada, con mínimos eventos adversos (menor al 1%) (44,46) con la administración cíclica que no difieren significativamente de los de los grupos de control (44,46,56), lo cual son datos similares a encontrados en esta revisión sistemática (tabla 5-7). Una de las razones de la baja frecuencia de eventos adversos es que la forma polimórfica alfa de la rifaximina tiene una absorción intestinal y una disponibilidad sistémica insignificantes (78,79)

Respecto a la presencia de complicaciones (tabla 5-8) la más frecuente fue diverticulitis, siendo mucho mayor en los ensayos clínicos y menor en los estudios observacionales. Sin embargo, cabe destacar que las complicaciones fueron mucho menores en el grupo de Rifaximina al comparar con el grupo control, pero no alcanza la significancia estadística. Por esta razón, Rifaximina no se utiliza para prevención primaria de complicaciones. La prevención (tanto primaria como secundaria) de la diverticulitis aguda es un desafío, los estudios disponibles son de mala calidad con alto nivel de sesgos y el manejo suele ser empírico en lugar de basado en la evidencia, al igual que sucede con mesalazina (81), lo que impide sacar conclusiones definitivas.

Las muertes solo se reportan en (26,48,56) pero no estaban relacionadas a EDSNC, tal como se recopila Crowe y col (13) donde se disminuyó las hospitalizaciones y mortalidad por enfermedad diverticular en fibra (13).

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

Rifaximina es mejor que la fibra (glucomanano solo), superior a placebo en mejoría de los síntomas. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos.

7.2 Recomendaciones

Se recomienda Realizar Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados para establecer el impacto de la rifaximina en EDSNC.

8.Limitaciones

No poder mejorar la imprecisión, la forma en la que se miden los desenlaces es heterogénea, muy alto riesgo de sesgo en Ensayos clínicos Aleatorizados (ECA)

A. Anexo: Lista de estudios excluidos

	Título del artículo	Autor
No logra definir el efecto		
1	Rifaximina plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease	Brandimarte G, et al; 2004 (82)
Diverticulitis leve		
2	does rifaximin prevent complications of diverticular disease? a retrospective study	Pistoia M, et al; 2004(83)
3	the effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology out	Moniuszko A, et al;2017 (81)
Recurrencia de diverticulitis		
4	rifaximin plus fibre versus fibre alone in preventing diverticulitis recurrence: a problematic trial to tackle an epidemiology	Conte D, et al; 2013 (85)
5	one year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence, a proof of concept study 2013	Lanas A, et al; 2013 (56)
6	combined therapy: rifaximin and arabinogalactan with lactoferrin combination effectively prevents recurrences of symptoms of sintomatic uncomplicated diverticular disease	Pietrzak AM; 2020 (86)
En otro idioma diferente al inglés y Español (polaco)		
7	Efficacy of combined prophylactic. therapy (rifaximine alpha+ prebiotic arabinogalactan with lactoferrin) on gut function in patients with diagnosed symptomatic uncomplicated No disponible en Ingles e incluye recurrencia de diverticulitis - Skuteczność profilaktycznej terapii łączonej (rifaksymina alfa + prebiotyk arabinogalakтан z laktoferyną) na funkcje przewodu pokarmowego u pacjentów z rozpoznaną objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową	Banasiewicz T, et al; 2019 (87)

Fuente: Elaboración propia

B. Anexo: Características de los síntomas individuales

Autor, año	Grupo intervención								Grupo comparador								Interpretación de resultados
	Intervención	Numero de participantes	dolor abdominal superior	dolor abdominal inferior	sensibilidad abdominal	Bloating	diarrea	tenesmo	Comparador	Número de participantes	dolor abdominal superior	dolor abdominal inferior	sensibilidad abdominal	bloating	diarrea	tenesmo	
Papi, 1992(26)	Rifaximina + glucomanano	N: 107, F: 52 y M: 55	to: 33% NR a los 6 y 12 meses	to:91.4% t1 (6 meses) : entre 40-50% NS; t2 (12 meses) entre *20 y 30 p <0.01 (* más cercano a este valor	to:82%; t1 (6meses) entre 40% NS; t2 (12 meses) 30% p < 0.001	to: 79% t1 (6 meses) entre *50 y 60%; p <0.01; t2 (12 meses) entre 30 y 40* p<0.01(* más cercano a este valor)	to: 41.4% NS, no reporta a 6 ni 12 meses	to: 42.4%, t1 (6 meses) 10% NS; t2 (12 meses) entre 0 y 5%* (más cercano a este valor) p<0.01	Glucomanano	N: 110, F: 60 y M: 50	to: 53.2% no reporta 6 m ni 12 meses	to 91.8%; t1 (6 meses) entre *50 y 60% NS; t2 (12 meses) entre *60 y 70% p<0.01 (*mas cercano a este valor)	to: 74,7%; t1 (6 meses) entre 50%, t2 (12 meses) 50%	to 85,6%; t1 (6 meses) entre *70 y 80%; t2 (12 meses) entre *70 y 80%	to 32,3%NS no reporta a los 6 ni 12 meses	to: 44.1%, t1 entre 15 y 20%* ; t2 (12 meses) entre 10 y 15%* (más cercanas a este valor)	Dolor abdominal superior no reporta seguimiento, dolor abdominal inferior, sensibilidad abdominal y tenesmo no tuvieron significancia estadística hasta los 6 meses, pero si a los 12 meses; bloating p <0.01. a los 6 y 12 meses.
Papi et al 1995(50)	Rifaximina + glucomanano	N: 107, F: 52 y M: 55	to:1.09+/-0.11 p<0.05; t1 (3 meses): 0.63+/-0.09 NS ; T2 (6 meses) 0.48+/-0.08 NS; t3 (9 meses) 0.44+/-0.07 NS; t4 (12 meses) 0.43+/-0.08NS	to: 3+/-1.69+/-0.08 NS; t1 (3 meses) 0.83+/-0.08NS; t2 (6 meses) 0.56+/-0.07NS; t3 (9 meses) 0.43+/-0.07 p<0.01; t4 (12 meses) 0.33+/-0.06NS; t3+/-0.06 p<0.001	To: 1.08+/-0.12NS; t1 (3 meses) 0.51+/-0.08NS; t2(6 meses) 0.39+/-0.07NS; t3 (9 meses) 0.33+/-0.06NS; t4 (12 meses) 0.27+/-0.05p<0.05	to: 1,65+/-0,11NS; t1(3 meses): 1+/-0.09 NS; t2 (6 meses)0.59+/-0.09 p<0.01; t3(9 meses)0.53+/-0.08 p<0.001; t4 (12 meses)0.56+/-0.09 NS	to: 0.49+/-0.09 NS; t1 (3 meses) 0.21+/-0.06NS; t2 (6 meses) 0.13+/-0.04NS; t3 (9 meses) 0.09+/-0.03NS; t4 (12 meses) 0.07+/-0.03 NS	to: 0.40+/-0.08NS; t1 (3 meses) 0.15+/-0.05NS; t2 (6 meses) 0.08+/-0.03NS; t3 (9 meses) 0.08+/-0.03NS; t4 (12 meses) 0.07+/-0.03 NS	Glucomanano	N: 84, F: 54 y M: 30	To: 0.82+/-0.10 p<0.05; t1 (3 meses) 0.47+/-0.06NS ; t3 (9 meses) 0.41+/-0.07 NS ; t4 (12 meses) 0.43 +/-0.07 NS	to:1.69+/-0.09NS; T1 (3 meses) 0.92+/-0.08 NS; t2 (6 meses) 0.74+/-0.07NS; t3 (9 meses) 0.76+/-0.07p<0.01; t4 (12 meses) 0.74+/-0.08 p<0.001	to: 1.14+/-0.12 NS; t1 (3 meses) 0.64+/-0.08NS; t2 (6 meses) 0.49+/-0.07NS; t3 (9 meses) 0.49+/-0.07NS; t4 (12 meses) 0.48+/-0.07 p<0.05	t0: 1.61+/-0.12NS, t1 (3 meses) 1.08+/-0.10 NS; T2 (6meses) 0.87+/-0.08p<0.01; t3 (9meses)0.93 +/-0.09 p<0.001; t4 (12 meses) 0.93+/-0.08 p<0.001	To: 0.45+/-0.09NS; t1 (3 meses) 0.20+/-0.05NS; t2 (6 meses) 0.11+/-0.04NS; t3 (9 meses) 0.14+/-0.04NS, t4 (12 meses) 0.13+/-0.04NS.	t0: 0.51+/-0.09NS; t1 (3 meses) 0.20+/-0.06NS; t2 (6 meses) 0.13+/-0.05NS; t3 (9 meses) 0.16+/-0.05NS; t4 (12 meses) 0.13+/-0.05NS.	Bloating, dolor abdominal inferior y la sensibilidad abdominal se vieron significativamente afectados por el tratamiento con rifaximina. P <0,01 a los 9 meses, P <0,001 a los 12 meses No se observaron diferencias estadísticas entre los dos grupos con respecto a la gravedad de otros síntomas (dolor abdominal superior, diarrea y tenesmo). No se observaron efectos secundarios durante el estudio
Latella et al 2002 (51)	Rifaximina+Glucomanano	N: 595, F: 317, M: 278	t0: 55.3%; t1 (12 meses) entre 15 y 20%* (más cercano al 20%) p<0.001	to:90.1%; t1 (12 meses) entre 15 y 20%*(más cercano al 20%) p<0.001	to:70.4%; t1 (12 meses) 15 al 20%* (*mas cercano a este valor) p<0.0001	to:86.1%; t1 (12 meses) entre 25 y 30% p<0.001	to:44.4%; t1 (12 meses) 5* a 10% (*mas cercano a este valor) p<0.001	to:40.5%; t1 (12 meses) 0 y 5%* (*mas cercano a este valor) p<0.001	Glucomanano	N:373, F: 184, M:189	to: 61.9% ; t1 (12 meses) entre 35 y 40%* (*más cercano a este valor) p<0.001	to 90.4%; t1 (12 meses) 35% p<0.001	to:70.8%, t1 (12 meses) 35% p<0.0001	to:83.9%; t1 (12 meses) 50% p<0.001	to:38.1%; t1 (12 meses) entre 10 y 15%* (más cercano a este valor) p0.01	to:34.1% t1 (12 meses) 10% p<0.001	al inicio sin diferencias; a los 12 meses ambos tratamientos redujeron significativamente la puntuación, sin embargo, los tratados con rifaximina mostraron una reducción más marcada a los 4, 8 y 12 meses

Colección et al 2007 (48)	Rifaximina+fibrina	N:184; F:16; M: 68	NR	T0:87.5%; t1 (12 meses) 17.2%; t2 (24 meses) 12.9% p a los 12 meses 0.05	to:71.2%NS; t1 (12 meses) 19%; t2 (24 meses) 6.5% p<0.001	to:85.9%NS; T1 (12 meses) 35%; t2 (24 meses) 21.9% p<0.002	t0:35.9%; t1 (12 meses) 7%; t2 (24 meses) 3.9% pNS	to:35.3%NS; T1 (12 meses) 3.2%; t2 (24 meses) 3.9%p=0.005	Fibra	N:123; F: 73; M: 50 NS	NO EVALUADO	to:90.2%NS; t1 (12 meses) 28.8%; t2 (24 meses) 19.2% p<0.05	to:69.1%, t1 (12 meses) 35.6%, t2 (24 meses) 21.2% p<0.001	to:78%NS; t1 (12 meses)43.3%; t2 (24 meses)40.3% p<0.002	to:32.5%NS; t1 (12 meses)1%; t2 (24 meses) 2.9%NS	to:29.3%NS; t1(12 meses) 2.9%; t2 (24 meses) 9.6% p=0.05	La adición de rifaximina a fibra tiene impacto a los 24 meses en la mejoría del bloating p< 0.002 y de sensibilidad abdominal p<0.001. No se alcanza significancia en dolor abdominal bajo p0.05 y tenesmo p0.05.ni diarrea NS
D'Inca et al 2007 (52)	Rifaximina	N:61; F: 36; M: 25	to (al inicio) 1.25+/-1.01; t2 (14días) 0.86+/-0.97 p<0.005	To (inicio) 0.74+/-0.98; t1 (14 días +/- 2) 0.59+/-0.84 NS	to(inicio) 1.74+/-0.85;(t1 14 días) 0.78+/-0.75 p<0.001	No diarrea sino movimientos intestinal to (inicio) 1.3+/-0.7(0/1-4); T1(14d+/- 2 d) 1.4+/-0.8(0/1-6 NS	To (inicio) 0.75+/-1.10; t1 (14 días) 0.43+/-0.81 p<0.08	Placebo	N:61; F: 36; M: 25	1.24+/-0.99; t1 (14 días) 1.30+/-0.96NS		0.72+/-0.90 ; t1 (14+/- 2 días) 0.69+/-0.93 NS	to (inicio) 1.74+/-0.93; t1 (14 días) 1.72+/-0.90 NS	to (inició) 1.3+/-0.8(0/1-4 movimientos intestinal); t1 (14 días +/-2 días) 1.4+/-0.7 (0/1-5 mov intestinal)	to (inicio) 0.77+/-0.96; t1 (14 días +/-2 días) 0.73+/-0.90 NS	La reducción significativa fue observada en grupo rifaximina en constipación (p<0.02), dolor abdominal (p<0.05) bloating (p<0.01) pero no en grupo placebo NS	
Compartor 2007 (73)	Rifaximina	N: 27						Mesalazina	N: 31								No discrimina síntomas individuales
Campañini et al 2016 (74)	A.Rifaximina + A1 Rifaximina + fibra + probióticos	N:63; F: 45; M:18	Grupo A: t0 (inicio) 1.3±1.0; t1 (3meses) 0.9±0.9 p0.002 ; Grupo A1: to (inicio) 1.5±1.0 t1 (3 meses) 0.8±0.9; p <0.001;	Grupo A: t0 (inicio) 1.6±1.0 ; t1 (3meses) 1.0±0.8 p0.001; Grupo A1: to (inicio) 1.6±1.1 (3meses)0.9±0.8 p 0.001;	No reporta diarrea sino movimientos intestinal Grupo A to (inicio) 6.5±4.7; t1 (3 meses) 4.3 ± 1.7; GRUPO A1 to(inicio) 4.0 ± 2.1, t1(3 meses) 6.0 ± 2.3	B Mesalazina; B1 Mesalazina +Fibra + probióticos	Grupo A1 N: 41, F:27 , M: 14; Grupo B: N: 21, F: 13, M:8; Grupo B1: N:27 ,F: 18 , M:9	Grupo B: to (inició) 1.0±1.0, t1 (3 meses) 0.6±0.7 p<0.005; Grupo B1 t0 (inicio) 1.4±1.1, t1 (3 meses) 0.7±0.9 p<0.007				Grupo B: To (inicio) 1.3±0.9 t1 (3 meses) 0.9±0.8 p<0.035; Grupo B1 t0 (inicio) 1.2±1.0, t1 (3 meses) 0.9±0.8 p<0.244	No reporta diarrea sino movimiento intestinal Grupo B To (inicio) 7.4±6.1, t1(3 meses)5.7 ± 2.3 Grupo B1 To (inicio) 5.5 ± 3.9; t1 (3 meses) 6.0 ± 4.6	El dolor abdominal disminuyó significativamente en todos los grupos A: p0.002, A1 p 0.001 B 0.005 B1 0.007. al igual que bloating grupo A <0.001, A1p<0.001, Bp<0.035, pero no alcanzó significancia en B1p<0.007 Los movimientos intestinales punto más alto en B (7,4 ± 6.1), seguido por el A (6,5 ± 4.7), B1 (5,5 ± 3,9) y el A1 (4,0 ± 2,1) (p = 0,001).Al final del tratamiento fue mayor en los grupos B1 (6,0 ± 4,6) y A1 (6,0 ± 2,3), seguido del B (5,7 ± 2,3), y menor en A (4,3 ± 1,7).			
Stallinger et al 2014 (44)	Rifaximina	N: 1003; F: 556; M: 447	T0 INICIO : score =0: 46n (4.6%); score 1: 370 (36.9%); score 2: 518 (51.6%); score=3: 67 (6.7%); NA:2 (0.2%) T1 FINAL (3 MESES) score =0: 653n (69.2%); score 1: 213 (22.6%); score 2:15 (1.6%); score 3= 0 (0%); NA: 62 (6.6%) Entre t0 y t1 p <0.001	T0 INICIO : score 0 : 85 (8.5%); score 1: 479 (47.8%); score 2:360 (35.9%); score =3: 77 (7.7%); NA 2 (0.2%);t1 final(3 MESES) score =0 : 654n (69.4%); score 1: 212 (22.5%); score 2: 10 (1.1%); score 3=) 5 (0.5%); NA: 62 (6.6%) Entre t0 y t1 p <0.001	no incluye bloating, sino flatulencia TO INICIO : score =0 :47 (4.7%); score 1: 309 (30.8%); score 2:484 (48.3%); score 3= 161 (16.1%);NA 2 (0.2%) T1 FINAL (3 meses) score =0: 389n (41.3%); score 1: 447 (47.4%); score 2: 43 (4.6%); score 3= 0 (0.2%);NA 62 (6.6%) Entre t0 y t1 p <0.001	T0 INICIO : score =0 :277 (27.6%); score 1:395 (39.4%); score 2: 259 (25.8%); score 3= 70 (7.0%); NA 2 (0.2%) t1 final (3 MESES) score =0 : 722n (76.6%); score 1: 151 (16.0%); score 2: 6 (0.6%); score 3= 2 (0.2%); NA 62 (6.6%) Entre t0 y t1 p <0.001	T0 INICIO : score =0 : 186 (18.5%); score 1:418 (41.7%); score 2:346 (34.5%); score 3= 51 (5.1%); NA 2 (0.2%) T1 Final (3 MESES) score =0 : 736n (78%); score 1: 133 (14.1%); score 2: 12 (1.3%); score 3: 0 (0.0%); NA 62 (6.6%) Entre t0 y t1 p <0.001										Score=0 (no síntomas) score 1= (síntomas leves), score 2= (síntomas moderados), score 3= (síntomas severos). NA (No aplicable). Al final del seguimiento (n = 943), > 90% de los pacientes informaron solo síntomas leves o ningún síntoma, excepto flatulencia (88%), hubo diferencias significativas p <0.001 en todos los síntomas dolor abdominal bajo (p<0.001); flatulencia (p<0.001), tenesmo (p<0.001), diarrea (p<0.001), tenderness (p<0.001). No se reportó bloating sino en su reemplazo flatulencia. Evaluaron además de la mejora de los síntomas la eficacia como excelente en el 44% y muy buena en el 37% de los casos.

Di Mario et al 2019 (55)	Rifaximina	N: 346, F: 216, M:130	to (inicio) 6 (5-7) VAS p<0.109 ; T8 (8 años de seguimiento) 3 (3-4) p<0.000	NR	to (inicio) 3 (2-3) VAS p<0.000 ; T8 (8 años de seguimiento) 1 (0-1) p<0.000	No reporta diarrea sino movimiento intestinal reporta movimientos intestinales to (inicio) 2 (1-3) VAS p<0.718 ; T1 (8 años de seguimiento) 1 (0-1) p<0.000		Otro tratamiento: espasmolíticos, fibra, mesalazina, otras drogas antiinflamatorias, antibióticos, probióticos	N:470 ; femen: 286 mascu: 184,(p=0.498) respecto a rifaximina	to (inicio) 6 (6-7) VAS p<0.109 ; T8 (8 años de seguimiento) 6 (5-6)p<0.000;		to (inicio) 2 (2-3) VAS p<0.109 ; T8 (8 años de seguimiento) 3 (2-3)p<0.000;	No reporta diarrea sino alteración movimientos intestinales to (inicio) 2 (2-3) VAS p<0.718; T1 (8 años de seguimiento) 2 (1-3)p<0.000.	Dolor abdominal: No hay diferencias significativas al inicio del tratamiento,p0.109; pero si a los 8 años p<0.000. Bloating diferencias significativas al inicio y al final: to p<0.000,y a los 8 años p<0.000. Movimientos intestinales: No diferencias al inicio to p 0.718, pero si a los 8 años p<0.000.La puntuación EVA para el dolor bloating, movimientos intestinales reducción significativa en el grupo A.
Pietrzak et al. (75)	Rifaximina	N:262; F:175,M: 87	to (inició) entre 2 y 2.5*, t1(2 meses) entre 1*y 1.5, p<0.001; t2(4 meses) 0.5 p<0.001; t3(6 meses) entre 0 y 0.5*(*más cercano a este valor) p <0.001	to (inició) entre 2* y 2.5; t1(2 meses) entre 0.5y 1*p<0.001; t2(4 meses) entre 0 y 0.5* p<0.001; t3(6 meses) entre 0*y 0.5 p <0.001, (*más cercano a este valor)	to (inició) entre 2 y 2.5*, t1(2 meses) entre 1*y 1.5, p<0.001; t2(4 meses) entre 0.5 y 0.5 p<0.001; t3(6 meses) entre 0*y 0.5*p <0.001, (*más cercano a este valor)	to (inicio) 1, t1(2 meses) entre 0 y 0.5, p<0.001; t2(4 meses) entre 0* y 0.5, p<0.001; t3(6 meses) entre 0* y 0.5 p <0.001, (*más cercano a este valor)	No reporta tenemos sino constipación to (inicio) entre 1 y 1.5*, t1(2 meses) 0.75 p<0.001; t2(4 meses) 0.5 p<0.001; t3(6 meses) entre 0 y 0.5* p <0.001,(*más cercano a este valor)							En todos los síntomas evaluados hubo mejoría significativa, no queda claro si entre cada evaluación de 2 meses existe significancia o no, pero a 6 meses sip <0.001
D. Bastiani et al 2021 (54)	Rifaximina	N: 286, F:156 , M: 127	to (inicio) 5.00+/-2.62; t1 (1 mes) 2.85+/- 2.25 ; t2(2 meses)1.87+/- 1.92; t3(3 meses) 1.37+/- 1.76; p entre t0 y t3 <0.001	NR	medido como swelling to (inicio) 4.09+/-2.94; t1 (1 mes) 1.60+/- 2.36 ; t2(2 meses)2.06+/- 2.11; t3(3 meses) 1.55+/- 1.85; p entre t0 y t3 <0.00	to (inicio) 1.82+/-2.57; t1 (1 mes) 0.95 +/- 1.72 ; t2(2 meses)0.62+/- 1.28; t3(3 meses) 0.44+/- 1.07; p entre t0 y t3 <0.001	No reporta tenemos sino constipación to (inicio) 1.97+/-2.61; t1 (1 mes) 1.41+/- 1.98 ; t2(2 meses)1.02+/- 1.61; t3(3 meses) 0.96+/- 1.57; p entre t0 y t3 <0.001							el uso de rifaximina produce mejoría al tercer mes de todos los síntomas evaluados p <0.001; cabe aclarar que este estudio utiliza 3 modalidades de administración de rifaximina con ciclos de 5, 7, y 10 días observando que la administración en ciclos de 5 días no mejora la constipación p 0.367

* más cercano a este valor, N: número, F: femenino; M: masculino

Fuente: Elaboración propia

Fuente . registro

Bibliografía

1. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: The pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;42(6):664–84.
2. Binda GA, Mataloni F, Bruzzone M, Carabotti M, Cirocchi R, Nascimbeni R, et al. Trends in hospital admission for acute diverticulitis in Italy from 2008 to 2015. *Techniques in Coloproctology* [Internet]. 2018;22(8):597–604. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-018-1840-z>
3. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, Lanas A, Kruis W, Lahat A, et al. Colonic diverticular disease. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2020;6(1):1–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0153-5>
4. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part III: Liver, Biliary Tract, and Pancreas. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 24];136(4):1134–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245868/>
5. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 4];15(7):1005–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24684571/>
6. Binda GA, Mataloni F, Bruzzone M, Carabotti M, Cirocchi R, Nascimbeni R, et al. Trends in hospital admission for acute diverticulitis in Italy from 2008 to 2015. *Techniques in Coloproctology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 Jun 24];22(8):597–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196450/>
7. Etzioni DA, MacK TM, Beart RW, Kaiser AM. Diverticulitis in the United States: 1998-2005: changing patterns of disease and treatment. *Annals of Surgery* [Internet]. 2009 Feb [cited 2021 Jun 25];249(2):210–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19212172/>
8. Warner E, Crighton EJ, Moineddin R, Mamdani M, Upshur R. Fourteen-year study of hospital admissions for diverticular disease in Ontario. *Canadian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2007 [cited 2021 Jun 25];21(2):97–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17299613/>
9. Kang JY, Hoare J, Tinto A, Subramanian S, Ellis C, Majeed A, et al. Diverticular disease of the colon - On the rise: A study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2021 Jun 24];17(9):1189–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2036.2003.01551.x>
10. Heise CP. Epidemiology and pathogenesis of diverticular disease. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [Internet]. 2008 Aug [cited 2021 Jun 24];12(8):1309–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18278535/>
11. Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS. EFFECT OF DIETARY FIBRE ON STOOLS AND TRANSIT-TIMES, AND ITS ROLE IN THE CAUSATION OF DISEASE [Internet]. Vol. 300, *The Lancet*. Lancet; 1972 [cited 2021 Jun 24]. p. 1408–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4118696/>

12. Lanas A, Abad-Baroja D, Lanas-Gimeno A. Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? [Internet]. Vol. 11, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2018 [cited 2021 Jun 24]. Available from: [/pmc/articles/PMC6056793/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/306056793/)
13. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): Prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ (Online)*. 2011 Jul 30;343(7817).
14. Epidemiology of noninfective intestinal diseases in various ethnic groups in South Africa - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/447496/>
15. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad diverticular del colon. Etiología, fisiopatología, epidemiología: en México y el mundo | Revista de Gastroenterología de México [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-guias-clinicas-diagnostico-tratamiento-enfermedad-articulo-X0375090608497984>
16. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, Mathers JC, Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease [Internet]. Vol. 15, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2009 [cited 2021 Jun 24]. p. 2479–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19468998/>
17. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasperk R, Schumpelick V. Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *International Journal of Colorectal Disease* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jun 24];16(5):271–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11686522/>
18. Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, Busuttill A, Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. *Gut* [Internet]. 1995 [cited 2021 Jun 25];37(1):91–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7672689/>
19. Horgan AF, McConnell EJ, Wolff BG, The S, Paterson C. Atypical diverticular disease: Surgical results. *Diseases of the Colon and Rectum* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jun 25];44(9):1315–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11584207/>
20. Clemens CHM, Samsom M, Roelofs J, van Berge Henegouwen GP, Smout AJPM. Colorectal visceral perception in diverticular disease. *Gut* [Internet]. 2004 May [cited 2021 Jun 24];53(5):717–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15082591/>
21. Humes DJ, Simpson J, Smith J, Sutton P, Zaitoun A, Bush D, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterology and Motility* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jun 24];24(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22276853/>
22. Simpson J, Sundler F, Humes DJ, Jenkins D, Scholefield JH, Spiller RC. Post inflammatory damage to the enteric nervous system in diverticular disease and its relationship to symptoms. *Neurogastroenterology and Motility* [Internet]. 2009 Aug [cited 2021 Jun 24];21(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19453515/>
23. Bassotti G, Sietchiping-Nzepa F, de Roberto G, Chistolini F, Morelli A. Colonic regular contractile frequency patterns in irritable bowel syndrome: The “spastic colon” revisited. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2004 Jun [cited 2021 Jun 24];16(6):613–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15167165/>
24. Bassotti G, Villanacci V, Bernardini N, Dore MP. Diverticular disease of the colon neuromuscular function abnormalities. In: *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [cited 2021 Jun 24]. p. S6–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622368/>

25. Barbara G, Scaioli E, Barbaro MR, Biagi E, Laghi L, Cremon C, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Jun 24];66(7):1252–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27618836/>
26. C Papi 1, A Ciaco, M Koch LC. Efficacy of rifaximin on symptoms of uncomplicated diverticular disease of the colon. A pilot multicentre open trial. *Diverticular Disease Study Group. Ital J Gastroenterol.* 1992;24(8):452–6.
27. Strate LL, Erichsen R, Baron JA, Mortensen J, Pedersen JK, Riis AH, et al. Heritability and familial aggregation of diverticular disease: A population-based study of twins and siblings. *Gastroenterology* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jun 24];144(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23313967/>
28. Santin BJ, Prasad V, Caniano DA. Colonic diverticulitis in adolescents: An index case and associated syndromes. *Pediatric Surgery International* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 24];25(10):901–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19711089/>
29. Bläker H, Funke B, Hausser I, Hackert T, Schirmacher P, Autschbach F. Pathology of the large intestine in patients with vascular type Ehlers-Danlos syndrome. *Virchows Archiv* [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Jun 24];450(6):713–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17487505/>
30. Vennix S, Morton DG, Hahnloser D, Lange JF, Bemelman WA. Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: An analysis of national and international guidelines [Internet]. Vol. 16, *Colorectal Disease*. Blackwell Publishing Ltd; 2014 [cited 2021 Jun 24]. p. 866–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24801825/>
31. van de Wall BJM, Draaisma WA, van Iersel JJ, van der Kaaij R, Consten ECJ, Broeders IAMJ. Dietary restrictions for acute diverticulitis: Evidence-based or expert opinion? *International Journal of Colorectal Disease* [Internet]. 2013 Sep [cited 2021 Jun 24];28(9):1287–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23604409/>
32. Spiller R. Diverticular disease and IBS overlapping or misunderstanding? In: *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [cited 2021 Jun 24]. p. S29–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27622357/>
33. Cuomo R, Barbara G, Andreozzi P, Bassotti G, Casetti T, Grassini M, et al. Symptom patterns can distinguish diverticular disease from irritable bowel syndrome. *European Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2013 Nov [cited 2021 Jun 24];43(11):1147–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992370/>
34. Maconi G. Diagnosis of symptomatic uncomplicated diverticular disease and the role of rifaximin in management. *Acta Biomedica*. 2017;88(1):25–32.
35. Flor N, Maconi G, Cornalba G, Pickhardt PJ. The current role of radiologic and endoscopic imaging in the diagnosis and follow-up of colonic diverticular disease [Internet]. Vol. 207, *American Journal of Roentgenology*. American Roentgen Ray Society; 2016 [cited 2021 Jun 24]. p. 15–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27082846/>
36. Cuomo R, Barbara G, Pace F, Annese V, Bassotti G, Binda GA, et al. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. Vol. 2, *United European Gastroenterology Journal*. 2014. 413–442.
37. Enfermedad diverticular: mitos y realidades [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000200009

38. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Digestive Diseases* [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 24];39(3):190–203. Available from: www.karger.com/ddi
39. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: A case-control study. *International Journal of Colorectal Disease* [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 24];24(1):49–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18941760/>
40. Tursi A, Elisei W, Picchio M, Giorgetti GM, Brandimarte G. Moderate to severe and prolonged left lower-abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A comparison with fecal calprotectin in clinical setting. *Journal of Clinical Gastroenterology* [Internet]. 2015 Mar 13 [cited 2021 Jun 24];49(3):218–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583746/>
41. Chabok A, Pählman L, Hjern F, Haapaniemi S, Smedh K. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jun 24];99(4):532–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22290281/>
42. Isacson D, Smedh K, Nikberg M, Chabok A. Long-term follow-up of the AVOD randomized trial of antibiotic avoidance in uncomplicated diverticulitis. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Jun 24];106(11):1542–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386199/>
43. Schultz JK, Azhar N, Binda GA, Barbara G, Biondo S, Boermeester MA, et al. European Society of Coloproctology: guidelines for the management of diverticular disease of the colon. *Colorectal Disease* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jun 24];22(S2):5–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638537/>
44. Stallinger S, Eller N, Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2014 Jan;126(1–2):9–14.
45. INVIMA. Ministerio de Salud y de la Protección Social - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima. 2015;10. Available from: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp%5Cn
46. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M, Tornatore V, et al. Meta-analysis: Long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011 Apr;33(8):902–10.
47. Corazza GR, di Stefano M, Scarpignato C. Treatment of functional bowel disorders: Is there room for antibiotics? *Digestion*. 2006;73(SUPPL. 1):38–46.
48. Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, Mazzella G, Roda E, Pistoia F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease CLINICAL RESEARCH. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2007;13(2):264–9. Available from: www.wjgnet.com
49. Zullo A, Hassan C, Maconi G, Manes G, Tammaro G, de Francesco V, et al. Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: A critical reappraisal. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2010;19(3):295–302.
50. PAPI C, CIACO A, KOCH M, CAPURSO L. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial [Internet]. Vol. 9, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. *Aliment Pharmacol Ther*; 1995 [cited 2021 Jun 6]. p. 33–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7766741/>

51. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, Zippi M, Viscido A, Chiaramonte M, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *International Journal of Colorectal Disease*. 2003;18(1):55–62.
52. D'Inca R, Pomerrì F, Vettorato MG, Dal Pont E, di Leo V, Ferronato A, et al. Interaction between rifaximin and dietary fibre in patients with diverticular disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2007 Apr [cited 2021 Jun 6];25(7):771–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17373915/>
53. Pietrzak AM, Banasiewicz T, Skoczylas K, Dziki A, Szczepkowski M. Combined therapy: rifaximin- α and arabinogalactan with lactoferrin combination effectively prevents recurrences of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Polish Journal of Surgery*. 2020;92(2):22–8.
54. de Bastiani R, Sanna G, Bertolusso L, Casella G, de Polo M, Zamparella M, et al. General practitioners' management of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon by using rifaximin, a non-adsorbable antibiotic. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(1):423–30.
55. di Mario F, Miraglia C, Cambiè G, Violi A, Nouvenne A, Franceschi M, et al. Long-term efficacy of rifaximin to manage the symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Journal of Investigative Medicine*. 2019;67(4):767–70.
56. Lanas A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: A proof-of-concept study. *Digestive and Liver Disease*. 2013;45(2):104–9.
57. Tursi A. Diverticulosis today: Unfashionable and still under-researched. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016;9(2):213–28.
58. Scarpignato C, Barbara G, Lanas A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2018;11:1–21.
59. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BMR. Diverticular disease as a chronic illness: Evolving epidemiologic and clinical insights. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2012;107(10):1486–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.194>
60. Hawkins AT, Wise PE, Chan T, Lee JT, Glyn T, Wood V, et al. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm. *Current Problems in Surgery* [Internet]. 2020;57(10):100862. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100862>
61. Riddle MS, Dupont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2016;111(5):602–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.126>
62. Kvasnovsky CL, Leong LEX, Choo JM, Abell GCJ, Papagrigroriadis S, Bruce KD, et al. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: A pilot study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;30(1):107–12.
63. Kurpad A v., Shetty PS. Effects of antimicrobial therapy on faecal bulking. *Gut*. 1986;27(1):55–8.
64. Latella G, Scarpignato C. Rifaximin in the management of colonic diverticular disease. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2009;3(6):585–98.

65. Cuomo R, Barbara G, Annibale B. Rifaximin and diverticular disease: Position paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Digestive and Liver Disease* [Internet]. 2017;49(6):595–603. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.164>
66. Nice Guidelines. Diverticular disease: diagnosis and management. NICE guideline Published: 27 November 2019. 2019;85(November).
67. 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 Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(1):1–18.
68. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M, Tornatore V, et al. Meta-analysis: Long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 2011 Apr [cited 2021 Jun 24];33(8):902–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366632/>
69. Tursi A, Brandimarte G, Daffinà R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Digestive and Liver Disease*. 2002;34(7):510–5.
70. Julian Higgins1 JT. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.
71. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA. Vol. 135, *Medicina Clínica*. 2010. p. 507–11.
72. <https://gradepro.org/>. GRADEpro.
73. Comparato G, Fanigliulo L, Aragona G, Cavestro GM, Cavallaro LG, Leandro G, et al. Quality of life in uncomplicated symptomatic diverticular disease: Is it another good reason for treatment? *Digestive Diseases*. 2007;25(3):252–9.
74. Campanini A, de Conto U, Cavasin F, Bastiani F, Camarotto A, Gardini L, et al. A primary-care interventional model on the diverticular disease: Searching for the optimal therapeutic schedule. In: *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. S93–6.
75. Pietrzak AM, Dziki A, Banasiewicz T, Reguła J. Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: A retrospective study. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2019;14(1):69–78.
76. Lue A, Laredo V, Lanás A. Medical treatment of diverticular disease: Antibiotics. In: *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. S57–9.
77. Marcello Picchio 1, Walter Elisei 2 AT 3. Mesalazine to treat symptomatic uncomplicated diverticular disease and to prevent acute diverticulitis occurrence. A systematic review with meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):291–7.
78. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(25):4491–9.
79. Saavedra-Perez D, Curbelo-Peña Y, Sampson-Davila J, Albertos S, Serrano A, Ibañez L, et al. Management of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease: A systematic review of diagnosis and treatment. Vol. 44, *Gastroenterología y Hepatología*. Ediciones Doyma, S.L.; 2021. p. 497–518.
80. Salem TA, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Prospective, five-year follow-up study of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2007 Sep;50(9):1460–4.

81. Picchio M, Elisei W, Tursi A. Mesalazine to treat symptomatic uncomplicated diverticular disease and to prevent acute diverticulitis occurrence. A systematic review with meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials [Internet]. Vol. 27, Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Romanian Society of Gastroenterology; 2018 [cited 2021 Jun 6]. p. 291–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30240473/>
82. Brandimarte G, Tursi A. WWW. MEDSCI MONIT.COM Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease [Internet]. Available from: http://www.MedSciMonit.com/pub/vol_10/no_5/4390.pdf
83. Pistoia M, et al; does rifaximin prevent complications of diverticular disease? a retrospective study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8(6): 283-7.
84. Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: A “real-life” study. Przegląd Gastroenterologiczny. 2017;12(2):145–51.
85. Conte D, Orlando S. Rifaximin plus fibre versus fibre alone in preventing diverticulitis recurrence: A (problematic) trial to tackle an epidemiologically relevant problem. Vol. 45, Digestive and Liver Disease. 2013. p. 102–3.
86. Pietrzak AM, Banasiewicz T, Skoczylas K, Dziki A, Szczepkowski M. Combined therapy: rifaximin- α and arabinogalactan with lactoferrin combination effectively prevents recurrences of symptomatic uncomplicated diverticular disease. Polish Journal of Surgery. 2020 Apr 7;92(2):22–8.
87. Banasiewicz T, Paszkowski J, Borejsza-Wysocki M, Bobkiewicz A, Pietrzak A, Szczepkowski M, et al. The effectiveness of prophylactic combination therapy (rifaximin alfa + arabinogalactan and lactoferrin prebiotic) on gastrointestinal function in patients with diagnosed symptomatic uncomplicated diverticular disease. Polski Przegląd Chirurgiczny/ Polish Journal of Surgery. 2019;91(4):1–8.