

Enfermedad diverticular: definición, clasificación y etiopatogenia.

Diverticular disease: definition, classification and etiopathogenesis.

Capitán del Río I¹, Capitán Vallvey J M²

¹Servicio de Cirugía General y de Ap. Digestivo. Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Bormujos (Sevilla)

²Servicio de Cirugía General y de Ap. Digestivo. Hospital Universitario de Jaén. Jaén.

RESUMEN

La Enfermedad Diverticular del colon es una entidad en progresivo incremento y que abarca diversas situaciones clínicas, desde la ausencia completa de síntomas hasta la existencia de complicaciones, como la diverticulitis, la hemorragia o la perforación. Su incidencia presenta importantes variaciones demográficas, con mayor prevalencia en poblaciones occidentales. Se han sugerido diversos factores etiológicos, tales como la dieta pobre en fibra, la edad avanzada, el consumo de tabaco y alcohol, la diabetes mellitus, la actividad física, la obesidad y determinados medicamentos. Cada

día cobran más trascendencia otros factores, como la estructura de la pared colónica, la motilidad del colon y la predisposición genética. Se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación en las últimas décadas, aunque probablemente ninguno de ellos sea definitivo.

Palabras clave: enfermedad diverticular, definición, clasificación, etiopatogenia.

ABSTRACT

Colonic Diverticular Disease is a progressively increasing entity that encompasses various clinical situations, from the complete absence of symptoms to the existence of complications, such as diverticulitis, hemorrhage or perforation. Its incidence presents important demographic variations, with a higher prevalence in western populations. Various etiological factors have been suggested, such as a low-fiber diet, advanced age, tobacco and alcohol consumption, diabetes mellitus, physical activity, obesity, and certain medications.

CORRESPONDENCIA

José María Capitán Vallvey
Hospital Universitario de Jaén
23007 Jaén
jcapitanv@gmail.com

XREF

Fecha de recepción: 30-09-21

Fecha de aceptación: 12-10-21

CITA ESTE TRABAJO

Capitán del Río I, Capitán Vallvey J M. Enfermedad diverticular: definición, clasificación y etiopatogenia. Cir Andal. 2021;32(4):431-40. DOI: 10.37351/2021324.2.

Other factors, such as the structure of the colonic wall, the motility of the colon and genetic predisposition, become more important every day. Multiple classification systems have been developed in recent decades, although probably none of them are definitive.

Keywords: diverticular disease, definition, classification, etiopathogenesis.

DEFINICIÓN Y CONCEPTOS GENERALES

La Enfermedad Diverticular del colon es una entidad cuya prevalencia se ha puesto de manifiesto a lo largo del siglo XX, pues su incremento, relacionado con la edad y el envejecimiento poblacional constituye un problema creciente en los países occidentales, con un impacto proporcional en la sociedad y el consumo de recursos sanitarios.

El concepto de Enfermedad Diverticular del colon incluye diversas situaciones clínicas cuyo origen radica en la existencia de divertículos, aunque la terminología con frecuencia se emplea de modo indistinto. Esta entidad abarca desde la ausencia completa de síntomas hasta aquellos casos en los que aparecen complicaciones tales como la inflamación, la hemorragia digestiva baja y la perforación del divertículo.

El término “diverticulosis” se refiere a la presencia de divertículos en el colon sin inflamación asociada.

El término “diverticulitis” implica la presencia de inflamación e infección peridiverticular.

La gran mayoría de las personas con Enfermedad Diverticular permanecerán asintomáticas, pero alrededor del 4% desarrollan síntomas gastrointestinales crónicos, bajo el epígrafe denominado “Enfermedad Diverticular sintomática no complicada”.

El concepto de “diverticulitis crónica” se caracteriza por la existencia de una inflamación microscópica con infiltración linfocitaria que podría contribuir al desarrollo de síntomas en algunos pacientes con Enfermedad Diverticular

En los últimos años se han incorporado términos como “colitis diverticular” o “colitis segmentaria asociada a diverticulosis” que se aplica ante la presencia de inflamación inespecífica de la mucosa con coexistencia de divertículos. Describe áreas del colon afectadas que muestran inflamación activa crónica, independientemente de la inflamación diverticular. Se considera actualmente como una entidad independiente. El término “diverticulitis latente” (smoldering diverticulitis), se caracteriza por un cuadro de dolor crónico en la fosa ilíaca izquierda sin fiebre ni leucocitosis y asociada a la presencia de divertículos no complicados.

Los divertículos son protrusiones saculares de la mucosa y submucosa a través de la capa muscular del colon y su tamaño suele oscilar entre 5-10 mm, aunque pueden llegar a los 2 cm. Se catalogan en realidad como pseudodivertículos, pues no afectan a toda la pared del colon¹.

Se producen en los puntos más débiles de la pared cólica, donde

las arteriolas penetran en la capa muscular. Se encuentran en el borde mesentérico de las tenias antimesentéricas o junto a los bordes de la tenia mesentérica², y en algunos casos, la arteriola que penetra en la pared es desplazada hasta la cúpula del divertículo.

Con frecuencia se aprecia en la Enfermedad Diverticular no complicada un aumento en el grosor de la capa muscular circular, que parece ser secundario a un aumento del tejido elástico de las tenias, lo cual acorta al colon y acentúa las corrugaciones de la capa muscular^{3,4}.

Algunos aspectos epidemiológicos muestran claras diferencias geográficas en su prevalencia.

En los países occidentales y en aquellos con estilo de vida más occidental la Enfermedad Diverticular es más frecuente y común en el colon izquierdo, especialmente en el sigma, mientras que en los países asiáticos es más frecuente en el colon derecho⁵.

A principios del siglo XX la tasa de divertículos cólicos oscilaba entre el 25 y el 10%⁶. A lo largo de los años esta incidencia ha ido aumentando de modo progresivo, hasta incluso el 50% por encima de los 60 años⁷.

La Guía Clínica de Cirugía Colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos nos indica que la prevalencia de la diverticulosis aumenta con la edad, y en general se acepta que es inferior al 5% en la población con menos de 40 años, del 5-10% en la quinta década de la vida, del 30% alrededor de los 60 años y entre el 65 y 80% a partir de la séptima década. En los ancianos predomina ligeramente en el sexo femenino, mientras que en los jóvenes afecta en mayor medida al sexo masculino⁸.

Sin embargo, la globalización nos debe alertar sobre la progresiva disminución en las diferencias de prevalencia entre países y regiones occidentalizados y los que no lo están, en los que tradicionalmente han presentado una menor incidencia, por ejemplo Asia y África.

Por otro lado, hay evidencia de un aumento en la incidencia de enfermedad diverticular entre los pacientes más jóvenes, como demuestran las revisiones de Etzioni *et al.*⁹ y de Schauer *et al.*¹⁰. También está documentado que los pacientes más jóvenes presentan un curso más agresivo de la enfermedad y con más recurrencias¹¹. Loffeld y Van der Putten encuentran que la prevalencia global de Enfermedad Diverticular en pacientes sometidos a endoscopia es del 27% y aumenta con la edad¹².

Los estudios poblacionales nos indican que alrededor del 20% de las personas con un primer episodio de diverticulitis experimentarán una recurrencia y que la probabilidad de nueva recurrencia aumenta con el número de episodios¹³.

El sangrado diverticular se observa predominantemente en pacientes de edad avanzada, con una prevalencia máxima en la novena década de la vida¹⁴.

Después de un episodio de diverticulitis aumenta el riesgo de desarrollar síndrome de intestino irritable, cuyos síntomas se superponen a los de la Enfermedad Diverticular sintomática no complicada, o cualquier síndrome de intestino funcional^{15,16}.

CLASIFICACIÓN

La diversidad de cuadros clínicos, con muy distinta sintomatología y pronóstico, englobados bajo el concepto de Enfermedad Diverticular ha generado a lo largo de las últimas décadas múltiples clasificaciones, tanto clínicas como radiológicas y endoscópicas, de las que pasamos a describir alguna de ellas.

En 1989, Neff *et al.*¹⁷ basándose en los hallazgos del TAC presentaron una clasificación en cinco grados (**Tabla 1**):

Tabla 1. Clasificación de Neff

0	Diverticulitis no complicada; divertículos, engrosamiento de la pared, aumento de la densidad de la grasa pericólica
1	Localmente complicado con absceso local
2	Complicado con absceso pélvico
3	Complicado con absceso distante
4	Complicado con otras complicaciones distantes

Neff CC, van Sonnenberg E. CT of diverticulitis. Diagnosis and treatment. *Radiol Clin N Am* 1989;27:743–52

En la mayoría de los Centros para los casos de diverticulitis aguda de modo habitual se emplea la clasificación propuesta en 1978 por Hinchey *et al.*¹⁸ analizando la severidad de la peritonitis (**Tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación de Hinchey

I	Absceso pericólico o diverticulitis flemonosa
II	Absceso pélvico, intraabdominal o retroperitoneal
III	Peritonitis purulenta generalizada
IV	Peritonitis fecaloidea generalizada

Hinchey E, Schaal P, Richards M. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978; 12: 85-109

La clasificación de Hinchey y cols., que desarrollaron basándose en la realizada por Huges *et al.*¹⁹ en 1963, se ha utilizado para distinguir cuatro estadios de la enfermedad perforada.

En la década de los 90 del siglo pasado el desarrollo de las técnicas de imagen permitió diversas modificaciones a la clasificación de Hinchey.

En 1997 Sher *et al.*²⁰ mediante la utilización de TAC valoraron la diferenciación y localización de los abscesos pericólicos, para así determinar aquellos con posibilidad de puncionar vía mínimamente invasiva (**Tabla 3**).

Con la difusión del TAC y también basándose en la clasificación de Hinchey en 1999 Wasvary *et al.*²¹, propusieron la siguiente clasificación (**Tabla 4**):

Tabla 3. Clasificación de Sher

I	Absceso pericólico
Ila	Absceso a distancia subsidiario de drenaje percutáneo
IIb	Absceso complejo asociado a fístula
III	Peritonitis generalizada purulenta
IV	Peritonitis fecaloidea generalizada

Sher ME, Agachan F, Bortul M, et al. Laparoscopic surgery for diverticulitis. *Surg Endosc* 1997; 11:264-267.

Tabla 4. Clasificación de Wasvary

0	Engrosamiento de la pared colónica
I	Inflamación pericólica localizada o flemón
Ila	Absceso pericólico o mesocólico
IIb	Absceso pélvico, intraabdominal distante o retroperitoneal
III	Peritonitis purulenta generalizada
IV	Peritonitis fecaloidea generalizada

Wasvary H, Trufa F, Kadro O, Beauregard W. Some hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg* 1999; 65: 632-635

La European Association for Endoscopic Surgery, también en 1999, considerando aspectos clínicos tanto en la enfermedad complicada como no complicada, desarrolló una nueva clasificación²² (**Tabla 5**).

Tabla 5. Clasificación de la European Association for Endoscopic Surgery

0	Enfermedad asintomática
1	Enfermedad sintomática no complicada
2	Enfermedad sintomática recurrente
3	Enfermedad complicada (hemorragia, absceso, flemón, perforación, peritonitis purulenta o fecaloidea, estenosis, fístula, obstrucción intestinal por adherencias postinflamatorias)

Köhler L, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1999; 13: 430-6

Con posterioridad se han descrito sucesivas clasificaciones.

En 2002, Ambrosetti *et al.* establecen dos grupos de pacientes con diverticulitis: moderada o grave, definiendo la primera en aquellos casos en los que existe un engrosamiento de la pared de ≥ 5 mm y signos de inflamación de la grasa pericólica. Consideraron como diverticulitis grave aquella en la que existe engrosamiento de la pared acompañado de absceso, gas extraluminal o contraste extraluminal²³ (**Tabla 6**).

Tabla 6. Clasificación de Ambrosetti

1	Diverticulitis moderada
1a	Engrosamiento localizado de la pared sigmoidea (\geq 5 mm)
1b	Filamentos de grasa pericólica
2	Diverticulitis severa
2a	Absceso
2b	Gas extraluminal
2c	Contraste extraluminal

Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management—a prospective study of 542 patients. *Eur Radiol.* 2002;12:1145–9.

En 2005, Kaiser *et al.* modificaron la clasificación de Hinchey, también de acuerdo con hallazgos específicos de la TC²⁴ (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de Kaiser

0	Diverticulitis clínica leve
1a	Inflamación pericólica confinada
1b	Absceso pericólico confinado
2	Absceso pélvico o intraabdominal distante
3	Peritonitis purulenta generalizada
4	Peritonitis fecal en el momento de la presentación

Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, Ault G, Artinyan A, Gonzalez-Ruiz C, et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:910–7.

En el Hospital Alemán de Buenos Aires Canelas y Rotholtz²⁵ clasifican la enfermedad Diverticular en cinco posibilidades (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación de Canelas y Rotholtz

A	Diverticulosis
B	Enfermedad Diverticular sintomática
C	Enfermedad Diverticular complicada
C1	Hemorrágica
C2	Inflamatoria (diverticulitis)
C2a	Diverticulitis no complicada
C2b	Diverticulitis complicada

Canelas AG, Rotholtz NA. 2012. Enfermedad diverticular. Cuadernos del Hospital Alemán de Buenos Aires. Separata 2012 Vol. 20 N° 7

Mora *et al.* en 2013 propusieron una nueva clasificación²⁶ basada en la de Neff *et al.*¹⁷ dividiendo el estadio I de Neff en Ia (burbujas de gas) y Ib (absceso) (Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación de Mora

0	Diverticulitis no complicada. Divertículos, engrosamiento de la pared, aumento de la densidad de la grasa pericólica
1	Diverticulitis localmente complicada
1a	Neumoperitoneo localizado en forma de burbujas de gas
1b	Absceso (<4 cm)
2	Diverticulitis complicada con absceso pélvico. Absceso > 4 cm en pelvis
3	Diverticulitis complicada con absceso a distancia. Absceso en la cavidad abdominal (fuera de la pelvis)
4	Diverticulitis complicada con otras complicaciones a distancia. Neumoperitoneo abundante y / o líquido libre intraabdominal

Mora López L, Flores Clotet R, Serra Aracil X, Montes Ortega N, Navarro Soto S. Aplicación de la clasificación de Neff modificada en el manejo de la diverticulitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(5):328-334. DOI: 10.17235/reed.2017.4738/2016

La clasificación de la Sociedad Alemana de Gastroenterología en conjunto con diversas sociedades científicas, realizada en 2014 y publicada por Leifeld *et al.*²⁷, contempla las diferentes formas de presentación de la enfermedad, el pronóstico y las distintas terapias (Tabla 10).

Tabla 10. Clasificación de Leifeld

0	Diverticulosis asintomática
1	Diverticulitis aguda no complicada
1a	Diverticulitis sin peridiverticulitis
1b	Diverticulitis con peridiverticulitis flemonosa
2	Diverticulitis aguda complicada
2a	Microabsceso (\leq 1 cm)
2b	Macroabsceso (> 1 cm)
2c	Perforación libre
2c1	Peritonitis purulenta
2c2	Peritonitis fecaloidea
3	Enfermedad Diverticular crónica
3a	Enfermedad Diverticular no complicada sintomática
3b	Diverticulitis recidivante sin complicaciones
3c	Diverticulitis recidivante con complicaciones
4	Sangrado diverticular

Leifeld L, Germer CT, Böhm S, Dumoulin FL, Häuser W, Kreis M, Labenz J, Lembcke B, Post S, Reinshagen M, Ritz JP, Sauerbruch T, Wedel T, von Rahden B, Kruis W. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis [S2k guidelines diverticular disease/diverticulitis]. *Z Gastroenterol.* 2014; 52(7):663-710. German. doi: 10.1055/s-0034-1366692. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25026009.

En 2015 Sallinen *et al.*²⁸ publicaron un interesante estudio retrospectivo basado en parámetros clínicos, radiológicos y fisiológicos, y establecieron la siguiente clasificación (Tabla 11):

Tabla 11. Clasificación de Sallinen

1	Diverticulitis no complicada
2	Diverticulitis complicada con pequeño absceso (<6 cm)
3	Diverticulitis complicada con absceso grande (≥ 6 cm) o gas intraperitoneal o retroperitoneal distante
4	Peritonitis generalizada sin disfunción orgánica
5	Peritonitis generalizada con disfunción orgánica

Más recientemente Tursi *et al.*²⁹ describieron la clasificación endoscópica de la Enfermedad Diverticular (DICA), permitiendo establecer tres grados de severidad en función de los hallazgos (Tabla 12).

Tabla 12. Clasificación de Tursi

Hallazgos	Puntuación	
Extensión de los divertículos		
Colon ascendente	1	
Colon descendente	2	
Número de divertículos		
<15 (Grado I)	0	
>15 (Grado II)	1	
Signos inflamatorios		
Edema /Hiperemia	1	
Erosiones	2	
Colitis segmentaria asociada	3	
Complicaciones		
Rigidez del colon	4	
Estenosis	4	
Exudado purulento	4	
Sangrado	4	
1-3 puntos=DICA 1	4-7 puntos =DICA 2	>7 puntos =DICA 3

Tursi A., Diverticulosis today: unfashionable and still underresearched. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2016;9(2): 213–228

Finalmente, la World Society of Emergency Surgery en su reciente actualización de la guía clínica³⁰, advirtiendo que ninguno de los múltiples sistemas de clasificación existentes ha demostrado de manera concluyente su superioridad sobre los demás para predecir el resultado de los pacientes, propone una clasificación de nuevo basada en los hallazgos del TAC y establece dos grupos de diverticulitis (Tabla 13).

Tabla 13. Clasificación de la World Society of Emergency Surgery

A	Diverticulitis no complicada
0	Divertículos, engrosamiento de la pared, aumento de la densidad de la grasa pericólica
B	Diverticulitis complicada
1	Burbujas de aire aerólico o pequeña cantidad de líquido pericólico sin absceso (a menos de 5 cm del segmento intestinal inflamado)
1B	Absceso ≤ 4 cm
2A	Absceso > 4 cm
2B	Gas a distancia (> 5 cm del segmento intestinal inflamado)
3	Fluido difuso sin gas libre distante
4	Fluido difuso con gas libre distante

Sartelli, M., Weber, D.G., Kluger, Y. et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 2020;15, 32. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00313-4>

Los múltiples sistemas de clasificación de la Enfermedad Diverticular que existen, y que añaden matices sobre las anteriores, nos confirman que posiblemente ninguna de ellas sea superior a otras para predecir los resultados en los pacientes, y que ninguna de ellas sea definitiva.

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la Enfermedad Diverticular aún no es bien conocida. Su etiología parece ser multifactorial, habiéndose considerado distintos factores predisponentes como la dieta, la edad, el consumo de tabaco y alcohol, la diabetes mellitus, la actividad física, la obesidad y determinados medicamentos. Más recientemente también se consideran otros factores como la estructura de la pared colónica, la motilidad del colon y la predisposición genética.

Tradicionalmente la Enfermedad Diverticular se ha conceptualizado como la enfermedad “por déficit de fibra de la civilización occidental”³¹. No obstante, en la actualidad existe controversia. Múltiples estudios han considerado la dieta baja en fibra como agente causal^{6,32,33,34}, al postular que ello causaba presiones colónicas excesivas que condicionaban la hernia de la mucosa a través de la pared muscular.

Pero el estudio de Perry *et al.*³⁵ mediante colonoscopia en una cohorte de 2104 participantes demostró que la ingesta de fibra dietética no se asocia con una tasa de prevalencia menor de diverticulosis ni con la ingesta de grasa y carnes rojas como anteriormente se había

considerado^{36,37}. Como sugiere la revisión sistemática de Carabotti *et al.*³⁸ es probable que el aumento del consumo de carne pueda estar asociado con niveles más altos de biomarcadores inflamatorios y enfermedades crónicas y pueda conducir a alteraciones del microbiota intestinal favoreciendo un estado proinflamatorio, situación esta puesta en duda en diversos estudios.

Tampoco la ingesta de nueces, maíz y semillas aumenta el riesgo de diverticulosis ni de sus complicaciones³⁹, recomendación que ha constituido un consejo médico histórico.

La revisión sistemática de Vennix *et al.* de 2014 nos indica que actualmente no hay evidencia para recomendar una restricción dietética en la Enfermedad Diverticular no complicada⁴⁰. Los estudios contradictorios nos hacen pensar que más bien parece que el tipo de dieta occidental (alto consumo de carnes rojas y procesadas, semillas refinadas, dulces, patatas fritas, productos lácteos ricos en grasas, etc.) se puede asociar con un mayor riesgo de diverticulitis en comparación con una dieta sensata (alto consumo de frutas, verduras, cereales integrales, legumbres, aves y pescado), lo que sugiere que más allá de un solo alimento, la atención debe centrarse en la totalidad del patrón dietético⁴¹.

Es controvertido también el consumo habitual de alcohol, que se ha considerado un factor de riesgo para la Enfermedad Diverticular^{42,43}, pero esta correlación no se confirma por otros autores^{44,45}, aunque sí pudiera estar relacionado con la hemorragia diverticular como afirman Nagata *et al.*⁴⁶.

El metaanálisis de Wijarnpreecha *et al.*⁴⁷ y algunos trabajos anteriores^{48,49} encuentran un riesgo mayor de diverticulosis colónica entre los fumadores actuales en comparación con los no fumadores, que estiman en 1,4 veces más en los primeros.

La obesidad también se ha postulado como factor de riesgo de la esta enfermedad^{50,51,82}, aunque como sugieren Lee y cols. más que el IMC, es el aumento del tejido adiposo visceral y subcutáneo lo que se asocia de forma independiente con la diverticulitis. El aumento de la grasa a nivel del mesenterio estaría asociado a una activación de macrófagos dentro del tejido adiposo, que llevaría a una acumulación de citoquinas proinflamatorias⁵².

Peery *et al.*⁵³ encuentran que la obesidad (IMC \geq 30) aumenta significativamente el riesgo de diverticulosis colónica en mujeres pero no en hombres, y además que es menos prevalente en mujeres premenopáusicas que en hombres en ese rango de edad. Esto sugiere que las hormonas esteroides ováricas en mujeres premenopáusicas pueden reducir el riesgo de diverticulosis, potencialmente a través de los efectos favorables de las hormonas esteroides sobre el colágeno o la elastina.

También la actividad física se ha correlacionado con la existencia de divertículos cólicos, y se sugiere que probablemente se deba a su efecto sobre la microbiota⁵⁴. Peery concluye que la actividad física reduce el riesgo de diverticulitis en un 25%⁵⁵.

Asimismo, la diabetes tipo 2 se correlaciona con la Enfermedad Diverticular⁵⁶.

Hay evidencia de la relación entre determinados medicamentos y la diverticulosis, en especial de sus complicaciones (diverticulitis

aguda, hemorragia y perforación). Algunos metaanálisis y revisiones sistemáticas confirman que tanto los AINE, esteroides, opioides y la aspirina aumentan significativamente la hemorragia diverticular^{57,58}.

Los mecanismos patogénicos de la Enfermedad Diverticular son cada vez más conocidos y en ellos actualmente se consideran diversos determinantes.

Los cambios estructurales y funcionales de la pared intestinal en la Enfermedad Diverticular comprenden alteraciones de la cantidad, composición y metabolismo del tejido conectivo, la existencia de una miopatía entérica con engrosamiento muscular, arquitectura alterada y una alterada composición de los miofilamentos; se ha confirmado además una neuropatía entérica con hipoganglionosis, desequilibrio de neurotransmisores, deficiencia de factores neurotróficos y remodelación de fibras nerviosas; y por otro lado se sabe que la movilidad intestinal está alterada tanto in vivo como in vitro.

Efectivamente las alteraciones en la motilidad colónica, que aumentan con la edad, se consideran como un importante factor etiopatogénico a tener en cuenta. Hay evidencia de alteración de los patrones de motilidad alterados por estudios manométricos y mioeléctricos, confirmando una presión intracolónica más alta, contracciones propagadas de alta amplitud e índices de motilidad aumentados después de la administración de comidas o agentes farmacológicos provocadores^{59,60}, y parece que su origen puede estar en alteraciones del sistema nervioso intestinal.

En efecto, Wedel *et al.* mediante el análisis morfométrico han demostrado múltiples e importantes alteraciones estructurales del sistema nervioso entérico, tales como una reducción de la densidad neuronal en todos los plexos nerviosos entéricos, la disminución del contenido de células nerviosas ganglionares en el plexo mientérico y la disminución de la densidad ganglionar; también observan una reducción de la densidad de células gliales en el plexo mientérico, la disminución del contenido de células gliales ganglionares y el aumento del índice gliano en todos los plexos nerviosos entéricos⁶¹. Todo ello explicaría las alteraciones motoras del colon, como contracciones descoordinadas y presiones segmentarias elevadas, en las que podría estar subyacente alguna anomalía en el transportador de 5-hidroxitriptamina (SERT), aunque no está fehacientemente demostrado⁶², o en los receptores 4 del receptor de 5-hidroxitriptamina (que están involucrados en la estimulación del peristaltismo) en el colon⁶³.

También Schafmayer *et al.* analizando 31.964 casos y 419.135 controles de ascendencia europea consideran que la aparición de divertículos es consecuencia de un trastorno de la función neuromuscular intestinal y de la alteración del soporte de las fibras conectivas, mientras que la disfunción epitelial podría conferir un riesgo adicional de diverticulitis⁶⁴. Diversos estudios han encontrado alteraciones significativas en el músculo liso intestinal en regiones no inflamadas. Mattii *et al.*⁶⁵ encuentran alteraciones moleculares múltiples involucradas en las funciones contráctiles del músculo liso y Hellwig *et al.* observaron un aumento del grosor de las capas musculares circular y longitudinal, alteraciones arquitectónicas de las células del músculo liso, aumento del índice de tejido conectivo de la capa muscular longitudinal y densidad focalmente reducida de miofilamentos a nivel ultraestructural⁶⁶.

En la diverticulosis sin diverticulitis, existe evidencia de una mayor expresión de la metaloproteinasa-1 de la matriz (colagenasa intersticial expresada de forma ubicua) y tejidos conectivos alterados^{63,66}.

Los factores genéticos parecen jugar un papel importante en el desarrollo de la Enfermedad Diverticular. De hecho, diversas enfermedades por trastornos genéticos (síndromes de Ehlers-Danlos, Williams-Beuren, Coffin-Lowry y enfermedad poliquística renal) son propensas a desarrollar divertículos^{67,68,69,70}. Los estudios en gemelos revelan que se estima que la heredabilidad genética de la Enfermedad Diverticular es de hasta un 53%⁷¹.

Los estudios de asociación de todo el genoma (Genome-wide association study-GWAS) se desarrollan para asociar variaciones genéticas específicas con ciertas enfermedades y han implicado a diversos genes con esta enfermedad. Los estudios de Sigurdsson *et al.*⁷² ya demostraron los primeros loci asociados significativamente a diverticulosis (variantes intrónicas de ARHGAP15 -que codifica la proteína activadora de Rho GTPasa 15 y que actúa como regulador negativo de las funciones de los neutrófilos- y COLQ -subunidad de cola similar al colágeno de la acetilcolinesterasa asimétrica, que controla la diferenciación postsináptica en la unión neuromuscular- y a diverticulitis (en FAM155A -familia con similitud de secuencia 155A-). Los loci implicados en la regulación neuromuscular, así como en las funciones vasculares y mesenquimales (biología de la matriz, adhesión celular, transporte de membrana), se detectaron con más frecuencia en pacientes con Enfermedad Diverticular que en controles. Actualmente sabemos que el menos 35 loci están asociados con esta entidad⁷³.

Reichert *et al* aportan también más datos cuando encuentran además que la variante genética de la proteína transmembrana FAM155 (factor auxiliar del canal NALCN 1 y gen codificador de proteínas) se asocia significativamente con diverticulitis, pero no con diverticulosis⁷⁴.

En los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) hay varios genes que podrían estar implicados en la patogenia de la hemorragia diverticular, como ELN, BMP1B y EFEMP1 que se asocian con la funcionalidad del tejido conectivo; en relación con ello se sugiere que la laxitud en un divertículo puede predisponer al cizallamiento del vaso sanguíneo⁷⁵. Como apuntan Schafmayer *et al.*⁶⁴ hay evidencia de la implicación de otros genes en el desarrollo de la Enfermedad Diverticular, tales como ANO1 (motilidad intestinal), COL6A1 / A2 (tejido conectivo) y GDNF y BDNF (factores neurotróficos).

Tradicionalmente se ha considerado que las alteraciones de la microbiota juega un papel importante en la génesis de la Enfermedad Diverticular⁷⁵, bajo la premisa de que la disbiosis intestinal se asocia con defectos de la barrera de la mucosa y disfunción inmunitaria local y estos trastornos pueden contribuir a la inflamación de la mucosa de la diverticulitis. Pero este factor patogénico es actualmente controvertido.

El estudio de Tursi *et al.*⁷⁶ en pacientes con DA no complicada que mostraba que el 60% de los pacientes presentaba sobrecrecimiento bacteriano intestinal, apoyó la hipótesis de que el desequilibrio

bacteriano podría influir en la aparición de la enfermedad. Los trabajos de Barbara *et al.*⁷⁷ demostraron que en los pacientes con divertículos hay un aumento >70% en los macrófagos del colon y una disminución del grupo IV de Clostridium.

Las especies microbianas asociadas a la enfermedad son Enterobacteriaceae, Streptococcus y Bacteroides, mientras que se reducen Bifidobacteria y Lactobacilli. Las modificaciones de la microbiota podría conducir a una activación alterada de las fibras nerviosas, la consiguiente alteración neuronal y la disfunción muscular.

El posible papel de la disbiosis y la inflamación de la mucosa que puede conducir a la dismotilidad está relacionada, a su vez, con la translocación bacteriana desde la luz del divertículo hasta el área circundante, donde se ha descrito una posible activación de los receptores Toll-like (glicoproteínas transmembrana de tipo I que forman parte del sistema inmunitario), con una reacción inflamatoria posterior a nivel de los tejidos adyacentes⁷⁸.

Sin embargo, recientemente van Rossen *et al.*⁷⁹, mediante biopsias colónicas encuentran que la composición de la microbiota y los marcadores inflamatorios fueron comparables entre los pacientes con diverticulosis asintomática y los controles. Esto sugiere que el microbiota intestinal y la inflamación de las mucosas podrían no jugar un papel importante en la patogenia de la formación de divertículos. A la misma conclusión llegan Jones *et al.*⁸⁰, en un amplio estudio de pacientes con Enfermedad Diverticular sometidos a colonoscopia, al encontrar poca evidencia de una asociación entre las diversas comunidades microbianas adherentes y la diverticulosis, y que es poco probable que las alteraciones en la composición de la comunidad bacteriana del colon sean responsables del desarrollo de diverticulosis colónica. Además, concluyen que la existencia de diverticulosis no parece alterar la composición microbiana del colon.

También se postula que la inflamación crónica de bajo grado contribuye al riesgo de diverticulitis¹⁵. La teoría más aceptada considera que el mecanismo subyacente puede residir en el daño traumático del divertículo y la posterior proliferación bacteriana. Los fecalitos intradiverticulares pueden erosionar la mucosa y desencadenar los fenómenos inflamatorios, congestión vascular, edema e infección⁸¹. Esta secuencia, que podría explicar la aparición de diverticulitis en pacientes mayores con grandes divertículos, no es del todo plausible en pacientes jóvenes, que suelen presentar escaso número de divertículos y de pequeño tamaño. Se sugiere en estos casos la teoría isquémica, en la que el atrapamiento fecal en el divertículo parece poco probable y el papel de las bacterias poco prominente. Esta teoría isquémica sugiere que los impulsos contráctiles del colon de larga duración son los causantes de una compresión persistente de los vasos sanguíneos en el cuello diverticular, cuya musculatura circundante puede estar comprimida por espasmo muscular, desencadenando isquemia mucosa y microperforación.

Dada la profusión de posibles factores involucrados en la etiopatogenia de la Enfermedad Diverticular, son necesarias futuras investigaciones que nos ayuden a mejorar nuestro conocimiento sobre los factores de riesgo y las complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition. 20e. eBook Two Volume Set ISBN 978-1-259-64404-7; MHID 1-259-64404-9
2. Slack W. The anatomy, pathology, and some clinical features of diverticulitis in the colon. *Br J Surg* 1962; 50: 185- 190.
3. Morson B. The muscle abnormality in diverticular disease of the sigmoid colon. *Br J Radiol* 1963; 36: 385-392
4. Whiteway J, Morson B. Elastosis in diverticular disease of the sigmoid colon. *Gut* 1985; 26: 258-266.
5. Carloni AA, Sage EE, Roudié JJ, Balzarotti RR, Maitre SS, et al. Right colonic diverticulitis: an uncommon disease in western countries. *Acta Chir Belg* 2010; 110 (1):57-59
6. Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon: A deficiency disease of Western civilization. *BMJ* 1971;2:450-4.
7. Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Can J Gastroenterol* 2011;25(7):385-389. doi:10.1155/2011/795241
8. Biondo S, Fraccalvieri D. Enfermedad diverticular. En: Ortíz Hurtado H (ed): Guía Clínica de Cirugía Colorrectal, 2ª edición. 2012. Asociación Española de Cirujanos (ed). Aran ediciones. ISBN 2ª edición: 978-84-92977-34-5
9. Etzioni DA, Mack TM, Beart RW, et al. Diverticulosis in the United States: 1998-2005: Changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg.* 2009;249:210-7
10. Schauer PR, Ramos P, Ghiatas AA, et al. Virulent diverticular disease in young obese men. *Am J Surg* 1992;164:443-6
11. Semeret S. P. M. N, Munie T. Epidemiology and Pathophysiology of Diverticular Disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2018;31:209-213
12. Loffeld RJ, Van Der Putten AB. Diverticular disease of the colon and concomitant abnormalities in patients undergoing endoscopic evaluation of the large bowel. *Colorectal Dis.*2002;4(3):189-192. doi: 10.1046/j.1463-1318.2002.00328.x. PMID: 12780614.
13. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, et al. Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2015;110(11):1589-1596. doi:10.1038/ajg.2015.302
14. Wheat CL, Strate LL. Trends in Hospitalization for Diverticulitis and Diverticular Bleeding in the United States From 2000 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(1):96-103.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2015.03.030. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25862988; PMCID: PMC4624035
15. 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. doi:10.1177/1756284818771305
16. Jung, HK, Choung, RS, Locke, GR. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 652-661.
17. Neff CC, van Sonnenberg E. CT of diverticulitis. Diagnosis and treatment. *Radiol Clin N Am* 1989;27:743-52.
18. Hinchey E, Schaaf P, Richards M. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg* 1978;12: 85-109.
19. Hughes ES, Cuthbertson AM, Carden AB. The surgical management of acute diverticulitis. *Med J Aust* 1963;25;50(1):780-2. PMID: 13955553.
20. Sher ME, Agachan F, Bortol M, et al. Laparoscopic surgery for diverticulitis. *Surg Endosc* 1997; 11:264-267.
21. Wasvary H, Trufa F, Kadro O, Beauregard W. Some hospitalization resection for acute diverticulitis. *Am Surg* 1999;65: 632-635.
22. Köhler L, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1999;13: 430-6
23. Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management—a prospective study of 542 patients. *Eur Radiol* 2002;12:1145-9.
24. Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, Ault G, Artinyan A, Gonzalez-Ruiz C, et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol* 2005;100:910-7.
25. Canelas AG, Rotholtz NA. 2012. Enfermedad diverticular. Cuadernos del Hospital Alemán de Buenos Aires. Separata 2012 Vol. 20 N° 7
26. Mora López L, Flores Clotet R, Serra Aracil X, Montes Ortega N, Navarro Soto S. Aplicación de la clasificación de Neff modificada en el manejo de la diverticulitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109(5):328-334. DOI: 10.17235/reed.2017.4738/2016
27. Leifeld L, Germer CT, Böhm S et al. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis [S2k guidelines diverticular disease/diverticulitis]. *Z Gastroenterol.* 2014;52(7):663-710. doi: 10.1055/s-0034-1366692. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25026009.
28. Sallinen VJ, Leppäniemi AK, Mentula PJ. Staging of acute diverticulitis based on clinical, radiologic, and physiologic parameters. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78(3):543-51. doi: 10.1097/TA.0000000000000540. PMID: 25710425.
29. Tursi A. Diverticulosis today: unfashionable and still underresearched. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2016;9(2): 213-228
30. Sartelli, M., Weber, D.G., Kluger, Y. et al. 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg* 2020;15, 32 <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00313-4>
31. Hall J, Hammerich K, Roberts P. New Paradigms in the Management of Diverticular Disease. *Curr Probl Surg* 2010;47:680-735
32. Sheth AA, Longo W, Floch MH. Diverticular disease and diverticulitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1550-1556.
33. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *N Engl J Med* 2007;15; 357(20):2057-66.

34. Burkitt D. Diverticular disease of the colon epidemiological evidence relating it to fibre-depleted diets. *Trans Med Soc Lond* 1973;89:81-4
35. Peery AF, Barrett PR, Park D, et al. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology* 2012;142(2):266-72.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.035
36. Aldoori WH, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am J Clin Nutr* 1994;60:757-64.
37. Cao Y, Strate LL, Keeley BR, Tam I, Wu K, Giovannucci EL, Chan AT. Meat intake and risk of diverticulitis among men. *Gut* 2018;67(3):466-472. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313082. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28069830; PMCID: PMC5533623.
38. Carabotti, M.; Falangone, F.; Cuomo, R.; Annibale, B. Role of Dietary Habits in the Prevention of Diverticular Disease Complications: A Systematic Review. *Nutrients* 2021;13,1288. <https://doi.org/10.3390/nu13041288>
39. Strate LL, Liu YL, Syngal S, Aldoori WH, Giovannucci EL. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA* 2008;27;300(8):907-14. doi: 10.1001/jama.300.8.907. PMID: 18728264; PMCID: PMC2643269.
40. Vennix S, Morton DG, Hahnloser D, Lange JF, Bemelman WA. Systematic review of evidence and consensus on diverticulitis: an analysis of rational and international guidelines. *Colorectal Dis* 2014; 16:866-78.
41. Strate LL, Keeley BR, Cao Y, Wu K, Giovannucci EL, Chan AT. Western Dietary Pattern Increases, and Prudent Dietary Pattern Decreases, Risk of Incident Diverticulitis in a Prospective Cohort Study. *Gastroenterology* 2017;152(5):1023-1030.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.038. Epub 2017 Jan 5. PMID: 28065788; PMCID: PMC5367955.
42. Sharara AI, El-Halabi MM, Mansour NM, Malli A, Ghaith OA, Hashash JG, Maasri K, Soweid A, Barada K, Mourad FH, El Zahabi L. Alcohol consumption is a risk factor for colonic diverticulosis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(5):420-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e31826be847. PMID: 23164685.
43. Tseng, Yun-Jung; Lai, Ching-Yuan; Wang, Yu-Chiao; Chen, Wei-Kung; Kao, Chia-Hung; Chen, Chun-Hung. Possible increased risk of colonic diverticular disease from alcohol intoxication or abuse, *Medicine* 2020;99(3) e18840 doi: 10.1097/MD.00000000000018840
44. Crowe F L, Appleby P N, Allen N E, Key T J. 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* 2011;343 :d4131 doi:10.1136/bmj.d4131
45. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Association between Alcohol Consumption and Diverticulosis and Diverticular Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hawaii J Med Public Health* 2017;76(8):211-219.
46. Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Risk factors for adverse in-hospital outcomes in acute colonic diverticular hemorrhage. *World J Gastroenterol* 2015;21(37):10697-10703. doi:10.3748/wjg.v21.i37.10697
47. Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. Smoking and risk of colonic diverticulosis: A meta-analysis. *J Postgrad Med* 2018;64(1):35-39. doi: 10.4103/jpgm.JPGM_319_17. PMID: 29067919; PMCID: PMC5820812.
48. Hjern F, Wolk A, Håkansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. *British J Surg* 2011;98(7):997-1002. <https://doi.org/10.1002/bjs.7477>
49. Turunen P, Wikström H, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P, Kruuna O, Scheinin T. Smoking increases the incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon. *Scand J Surg* 2010;99(1):14-7. doi: 10.1177/145749691009900104. PMID: 20501352.
50. Wijarnpreecha K, Ahuja W, Chesdachai S, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Cheungpasitporn W, Ungprasert P. Obesity and the Risk of Colonic Diverticulosis: A Meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2018;61(4):476-483. doi: 10.1097/DCR.0000000000000999. PMID: 29521829.
51. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Syngal S, Giovannucci EL. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2009;136(1):115-122.e1. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.025
52. Batra A, Siegmund B. The role of visceral fat. *Dig Dis* 2012;30(1):70-4. doi: 10.1159/000335722. Epub 2012 May 3. PMID: 22572689.
53. Peery AF, Keil A, Jicha, K, Galanko JA, Sandler S. Association of Obesity With Colonic Diverticulosis in Women. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(1):107-114
54. Hjern F, Wolk A, Håkansson N. Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012;107(2):296-302. doi: 10.1038/ajg.2011.352. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22008890.
55. Peery AF. Colonic Diverticula and Diverticular Disease: 10 Facts Clinicians Should Know. *N C Med J* 2016;77(3):220-222. doi:10.18043/ncm.77.3.220
56. Yuan S, Larsson SC. Genetically Predicted Adiposity, Diabetes, and Lifestyle Factors in Relation to Diverticular Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; In press DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.013>
57. Mpfou S, Mpfou CM, Hutchinson D, Maier AE, Dodd SR, Moots RJ. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and sigmoid diverticular abscess perforation in rheumatic conditions. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):588-90. doi: 10.1136/ard.2003.010355. PMID: 15082493; PMCID: PMC1755003.
58. Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, Nakajima T, Koike J, Igarashi M, Suauki T, Mine T. Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014; 49(6): 992-1000
59. Parks TG, Connell AM. Motility studies in diverticular disease of the colon. *Gut*. 1969;10(7):534-542. doi:10.1136/gut.10.7.534
60. Bassotti, G., Battaglia, E., Spinozzi, F. et al. Twenty-four hour recordings of colonic motility in patients with diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44, 1814-1820. <https://doi.org/10.1007/BF02234460>
61. Wedel T, Bü Sing V, Heinrichs G, Nohroudi K, Bruch H-P, Roblick UJ, Böttner M. Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:407-e94 doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01445.x
62. Costedio MM, Coates MD, Danielso AB et al. Serotonin Signaling in Diverticular Disease. *J Gastrointest Surg* 2008;12, 1439. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0536-5>

63. Böttner M, Barrenschee M, Hellwig I, et al. The enteric serotonergic system is altered in patients with diverticular disease. *Gut* 2013;62:1753-1762.
64. Schafmayer C, Harrison JW, Buch S et al. Genome-wide association analysis of diverticular disease points towards neuromuscular, connective tissue and epithelial pathomechanisms. *Gut* 2019;68(5):854-865. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317619. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30661054.
65. Mattii I, Ippolito C, Segnani C, Battolla B, Colucci R, et al. Altered Expression Pattern of Molecular Factors Involved in Colonic Smooth Muscle Functions: An Immunohistochemical Study in Patients with Diverticular Disease. *PLOS ONE* 2013;8(2): e57023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057023>
66. Hellwig I, Böttner M, Barrenschee M, Harde J, Egberts JH, Becker T, Wedel T. Alterations of the enteric smooth musculature in diverticular disease. *J Gastroenterol* 2014;49(8):1241-52. doi: 10.1007/s00535-013-0886-y. Epub 2013 Oct 10. PMID: 24113817.
67. Strate LL, Erichsen R, Baron JA, et al. Heritability and Familial Aggregation of Diverticular Disease: A Population-Based Study of Twins and Siblings. *Gastroenterology* 2013;144:736-742
68. Partsch CJ, Siebert R, Caliebe A, et al. Sigmoid diverticulitis in patients with Williams-Beuren syndrome: Relatively high prevalence and high complication rate in young adults with the síndrome. *Am J Med Genet* 2005;137A(1):52-54.
69. Machin GA, Walther GL, Fraser VM, et al. Autopsy findings in two adult siblings with Coffin-Lowry síndrome. *Am J Med Genet* 1987; 28(53):303-309.
70. Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(2):247-254. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft437>
71. Reichert MC, Lammert F. The genetic epidemiology of diverticulosis and diverticular disease: Emerging evidence. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(5):409-18. doi: 10.1177/2050640615576676. PMID: 26535118; PMCID: PMC4625748.
72. Sigurdsson, S., Alexandersson, K., Sulem, P. et al. Sequence variants in ARHGAP15, COLQ and FAM155A associate with diverticular disease and diverticulitis. *Nat Commun* 2017;8,15789. <https://doi.org/10.1038/ncomms15789>
73. Camilleri M, Sandler RS, Peery AF. Etiopathogenetic Mechanisms in Diverticular Disease of the Colon. *CMGH Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;9(1):15-32.
74. Reichert, M.C., Kupcinskis, J., Schulz, A. et al. Common variation in FAM155A is associated with diverticulitis but not diverticulosis. *Sci Rep* 2020;10,1658. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58437-1>
75. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology* 2019;156(5):1282-1298. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.033>
76. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Assessment of small intestinal overgrowth in uncomplicated acute diverticulosis of the colon. *World J Gastroenterol* 2005;11: 2773-6.
77. Barbara G, Scaiola E, Barbaro MR et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut* 2017;66(7):1252-1261. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312377. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27618836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27618836/>
78. Piccioni A, Franza L, Brigida M et al. Gut Microbiota and Acute Diverticulitis: Role of Probiotics in Management of This Delicate Pathophysiological Balance. *J Pers Med* 2021;11:298. <https://doi.org/10.3390/jpm11040298>
79. Van Rossen TM, Ooijselaar RE, Kuyvenhoven JP, Eck A, Bril H, Buijsman R, et al. Microbiota composition and mucosal immunity in patients with asymptomatic diverticulosis and controls. *PLoS ONE* 2021;16 (9): e0256657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256657>
80. Jones RB, Fodor AA, Peery AF et al. An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis. *Sci Rep* 2018;8:4951. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23023-z>
81. Piscopo N, Ellul P. Diverticular Disease: A Review on Pathophysiology and Recent Evidence. *Ulster Med J* 2020;89(2):83-88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7576390/>
82. Lee TH, Setty PT, Parthasarathy G, et al. Aging, Obesity, and the Incidence of Diverticulitis: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc* 2018;93(9):1256-1265. doi:10.1016/j.mayocp.2018.03.005