

Peritonitis diverticular: ¿qué nos enseñó Dilala?

Análisis metodológico de su diseño, aplicación y resultados

Diego Hernán Barletta

Sanatorio del Oeste (sede Merlo e Ituzaingó). Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Contexto y antecedentes: DILALA comparó el lavado laparoscópico (LL) con la operación de Hartmann (OH) en Hinchey 3. Se trató de uno de los pocos ensayos aleatorios realizados hasta la fecha, por ello es necesario realizar una profunda revisión metodológica para validar u objetar sus conclusiones.

Objetivos: Analizar la metodología empleada en el diseño, aplicación, análisis de resultados y conclusiones de sus publicaciones. Secundariamente, colaborar en el mejoramiento de la investigación de la peritonitis diverticular y facilitar el análisis del tema por parte de los lectores.

Métodos: Se analizaron las partes centrales de toda investigación, desde la pregunta de investigación, elaboración de hipótesis, operacionalización de variables y diseño del ensayo, análisis estadístico de resultados y conclusiones. Se buscaron errores, sesgos y debilidades que pudiesen objetar los hallazgos del estudio.

Resultados: Se diseñó como un ensayo controlado, randomizado, abierto de 2 ramas con una distribución 1:1. Se trató de un estudio de superioridad y sus datos fueron analizados tanto por intención de tratar como por protocolo. En él se encontraron posibles sesgos de selección, debilidades y errores metodológicos. Según sus autores DILALA demostró que LL es seguro y factible, con menor tiempo operatorio y estadía, así como también con menos reoperaciones (tanto en proporción de pacientes como en cantidad de reoperaciones por pacientes) que OH.

Conclusiones: La validez de la variable principal (reoperaciones) fue comprometida al incluir el cierre de ostomías y excluir a los drenajes percutáneos sin anestesia. Además, se encontraron 3 posibles sesgos de selección de la muestra. La inferencia de seguridad y factibilidad fue errónea ya que la muestra es demasiado pequeña para mostrar diferencias en morbilidad y mortalidad. DILALA demostró lo evidente, que OH conlleva la necesidad de una ostomía y eventualmente una cirugía para su cierre.

Palabras claves: Peritonitis diverticular; Diverticulitis perforada; Metodología; Investigación; Estudio DILALA

ABSTRACT

Background: DILALA compared laparoscopic lavage (LL) with Hartmann's procedure (HP) in Hinchey 3. It was one of the few randomized trials carried out to date, therefore a thorough methodological review is necessary to validate or challenge its conclusions.

Objective: To analyze the methodology used in the design, application, analysis of results and conclusions of its publications. Secondly, collaborate in the improvement of the investigation of diverticular peritonitis and facilitate the analysis of the subject by the readers.

Methods: The main parts of all research were analyzed, from the research question, hypothesis elaboration, operationalization of variables and trial design, statistical analysis of results and conclusions. We looked for errors, biases and weaknesses that could object to the findings of the study.

Results: DILALA was designed as a 2-arm open, randomized, controlled trial with a 1: 1 distribution. This was a superiority study and its data were analyzed both by intention to treat and by protocol. In it, possible selection biases, weaknesses and methodological errors were found. According to its authors, DILALA demonstrated that LL is safe and feasible, with shorter operative time, shorter stay and fewer reoperations (both in proportion of patients and in number of reoperations per patient) than HP.

Conclusions: The validity of the main variable (reoperations) was compromised by including ostomy closure and excluding percutaneous drainage without anesthesia. In addition, 3 possible sample selection biases were found. The safety and feasibility inference was wrong since the sample is too small to show differences in morbidity and mortality. DILALA demonstrated the obvious, that HP entails the need for an ostomy and eventually surgery for its closure.

Keywords: Diverticular Peritonitis; Perforated Diverticulitis; Methodology; Investigation; Dilala Study

INTRODUCCIÓN

DILALA se trató de un estudio randomizado multicéntrico internacional (Suecia y Dinamarca) que se llevó a cabo

desde febrero de 2010 a febrero de 2014; en él participaron 9 departamentos quirúrgicos con diferentes niveles de especialización y contó con un monitoreo externo por parte de un comité independiente. Su protocolo y resultados fueron publicados durante 2011, 2016 y 2018.¹⁻⁵ Es, junto con LADIES, SCANDIV y DIVERTI, uno de los pocos ensayos aleatorios que compararon los tratamientos quirúrgicos utilizados para en el tratamiento de la peritonitis diverticular, tópico que hasta la actualidad continúa en debate.

El autor declara ausencia de conflictos de interés.

Trabajo autofinanciado.

Diego Hernán Barletta

barlettadie@gmail.com

Recibido: julio de 2020. Aceptado: agosto de 2020.

OBJETIVO

Analizar desde una perspectiva metodológica su diseño, aplicación y resultados con el objetivo primario de validar o, en su defecto, poner bajo sospecha sus conclusiones. Y como objetivo secundario favorecer la mejora de la metodología empleada en la investigación del tóxico en cuestión y su análisis por parte de los lectores.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron las partes centrales de todo estudio de investigación. Se describieron:

- Pregunta de investigación e hipótesis.
- Diseño del estudio.
- Operacionalización de las variables.
- Análisis estadístico y resultados.
- Conclusiones.

En cada una de ellas se buscaron errores, sesgos y debilidades que afectan la secuencia lógica del proceso de investigación.

RESULTADOS

Pregunta de investigación e hipótesis

Si bien DILALA no menciona explícitamente su pregunta de investigación, podemos inferirla en base a su diseño y su hipótesis alterna.

¿Es el lavado laparoscópico (LL) en Hinchey 3 superior a la operación (abierta) de Hartmann (OH) en términos de reoperaciones (variable resultado primaria), morbi-mortalidad, ostomía permanente, estadía, calidad de vida y costos de salud (variables secundarias) durante el período de seguimiento? Ha: reoperaciones de LL < reoperaciones de OH en Hinchey 3.

Los análisis de costos no serán abordados debido a las grandes diferencias existentes entre los países intervinientes y el ámbito local.

Diseño del estudio

Su diseño fue un estudio controlado, randomizado, abierto de 2 ramas con una distribución 1:1 que comparó el desempeño del lavado laparoscópico versus la operación de Hartmann (abierta) en peritonitis Hinchey 3. La randomización fue en bloques de 10. Los criterios de selección se detallan en la tabla 1.

No se realizaron maniobras para descartar la perforación colónica durante la laparoscopia como tampoco durante los estudios por imágenes. Según protocolo la variable de resultado primaria a ser comparada era el número de reoperaciones (seguimiento de 12 meses). Sin embargo, el cálculo de la muestra se realizó en base a el porcen-

TABLA 1: CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Dolor en cuadrante inferior izquierdo	Hallazgos en laparoscopia diagnóstica <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de líquido libre - Hinchey 4 - Peritonitis originada por otras causas
Fiebre	Pacientes no aptos para cirugía*
Proteína C reactiva elevada y leucocitosis	Ausencia de consentimiento informado
Hallazgos radiológicos con líquido o aire en cavidad	

* No se hace mención de la definición empleada del término apto para cirugía.

taje de pacientes con reoperaciones. De modo que, para poder detectar una reducción del porcentaje de reoperaciones del 40 % al 10 %, según análisis de chi-cuadrado (X²), en base a un poder del 80 % y un $\alpha=0,05$ para un estudio de 2 colas, se requieren 32 pacientes por rama. Teniendo en cuenta posibles pérdidas en el seguimiento el número utilizado fue 40 pacientes por rama.

Si bien no lo menciona explícitamente, se trató de un estudio de superioridad y sus datos fueron analizados tanto por intención de tratar como por protocolo (para este último se excluyeron los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal y aquellos que retiraron su consentimiento).

Todos los pacientes elegibles fueron anotados en un registro de monitoreo (screening log). De 267 pacientes elegibles, se enrolaron y fueron a laparoscopia diagnóstica 139 pacientes, de ellos solo 83 pacientes fueron Hinchey 3 los cuales se randomizaron para el análisis según intención de tratar en 43 para el grupo LL y 40 para el grupo OH. Los análisis por protocolo se hicieron con 38 pacientes en el grupo LL y 36 en el grupo OH.

Operacionalización de las variables

La variable de resultado primario elegida fueron las reoperaciones, se la definió como una variable categórica o nominal expresada en porcentajes según la fórmula:

$$\frac{\text{Ptes. con 1 o más reoperaciones dentro del período de seguimiento}}{\text{ptes, tratados}}$$

Cabe mencionar que, según los autores, el término reoperaciones incluye el cierre de las ostomías y excluye los drenajes percutáneos sin anestesia los cuales fueron enumerados como efectos adversos/morbilidad. Se considera que un indicador es válido cuando mide lo que pre-

tende medir, en este sentido la decisión tomada por los autores podría quitar validez a la principal variable del estudio.

Las variables de resultados secundarias fueron la mortalidad (categórica), efectos adversos (categórica), estadía (cuantitativa), calidad de vida (cuantitativa), número de reoperaciones (cuantitativa discreta) y número de admisiones (cuantitativa discreta). Durante el segundo año de seguimiento se agregaron las variables secundarias porcentaje de pacientes con ostomía a los 24 meses (categórica) y el número de operaciones (cuantitativa) posiblemente relacionadas con diverticulitis (resección intestinal, eventraciones, obstrucción intestinal, creación y cierre de ostomía) desde los 12 a 24 meses.

Análisis estadístico y resultados

En cuanto al análisis estadístico, los autores mencionan haber utilizado:

- Tests no paramétricos: frecuentemente utilizados para variables con distribución no normal.
 - Mann-Whitney U.
- X2 y test exacto de Fisher: ambos tests son utilizados para analizar variables categóricas, Fisher se utiliza en caso de frecuencias de eventos menores a 5 debido a que en tales circunstancias X2 pierde confiabilidad.
 - Modelo lineal generalizado (MLG): son una familia de tests que no requiere distribución normal de la variable dependiente ya que la misma está relacionada linealmente con los factores y las covariables mediante una determinada función de enlace.
- Modelo lineal log (semi-logarítmico): pertenece a MLG.
- Distribución de Poisson: utilizada para contar eventos en un determinado período de tiempo.
- Distribución binomial negativa: mientras que la distribución binomial cuenta éxitos en un número fijo de ensayos, la binomial negativa cuenta fallas hasta un número fijo de éxitos (se entiende por éxito cuando ocurre el evento esperado).
- Corrección de Bonferroni: se utiliza para evitar la inflación del error alfa (en inglés: family wise error rate) que es la probabilidad de rechazar la H0 cuando es verdadera en una serie de tests (Error tipo I). Ha sido criticada por, entre otras razones, causar pérdida del poder del estudio.

Las características basales de ambas poblaciones no mostraron diferencias significativas. Los resultados de los procedimientos el postoperatorio con significancia estadística se muestra en la tabla 2. Respecto del tiempo operatorio, el uso de catéter suprapúbico, la estadía y el tiempo de drenaje abdominal, estas variables pueden entenderse como dependientes al tipo de procedimiento uti-

TABLA 2: RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO Y POSTOPERATORIO CON SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA

Variable	Grupo LL n=39	Grupo OH n=36	P
Tiempo operatorio (hh:mm)	1:08	2:34	<0,01
Catéter urinario supra púbico	0/39 (0 %)	5/36 (14 %)	0,016
Perforación colónica visible	2/38 (5 %)	18/36 (50 %)	<0,01
Estadía hospitalaria (días)	6	9	<0,01
Tiempo de drenaje abdominal (días)	3	2	<0,05

lizado, pero en caso de la presencia de perforación colónica esta diferencia puede interpretarse de dos maneras: o bien su frecuencia fue verdaderamente baja en el grupo LL y debe entenderse como un sesgo de la muestra y, por tanto, independiente al tratamiento, o bien su frecuencia fue baja debido a que fue subdiagnosticada durante el LL. Se mencionó que no hubo diferencias significativas en mortalidad a 30 ni a 90 días (3/39 vs. 0/36; 3/39 vs. 4/36), como tampoco en reoperaciones o morbilidad temprana.

En la tabla 3 se muestran los resultados correspondientes a la variable principal reoperaciones luego de 12 y 24 meses de seguimiento, estos resultados fueron coincidentes con los análisis realizados ajustados por sexo y edad, como por protocolo.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en efectos adversos (morbimortalidad) como tampoco en calidad de vida en el seguimiento a 12 meses. Respecto a la estadía dentro de los 12 meses, esta fue menor para LL (media 14 días) que para OH (media 18 días) con una RRR de 35 % (RR 0.65 [CI 0,45 a 0,94]; p=0,047). Mientras que a 24 meses no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estadía, admisiones ni en porcentaje de pacientes con ostomías.

Conclusiones DILALA

Sintetizando todas las publicaciones, los autores concluyeron que:

- LL es factible y seguro ya que no hubo diferencias en morbilidad ni mortalidad al compararlos con OH. Esta afirmación no puede sustentarse en base al diseño y aplicación del estudio ya que no fue parte de la pregunta e hipótesis inicial y por tanto el tamaño de la muestra pudo no ser el requerido para detectar las diferencias existentes en la población.
- El tiempo operatorio y estadía favorecieron a LL.
- Luego del seguimiento de 24 meses LL tuvo menor

TABLA 3: RESULTADOS DE LAS REOPERACIONES A 12 Y 24 MESES

Variable	LL n=43	OH n=40	RR IDT*	RR PP†
Ptes. con reop. 12 m n, (%)	12 (27,9)	25 (62,5)	0,41 (0,23-0,72)	0,28 (0,15-0,55)
Ptes. con reop. 24 m n, (%)	18 (41,9)	27 (67,5)	0,55 (0,36-0,84)	NR
Media reoperaciones por pte. 12 m n, (DS)	0,35 (0,61)	0,80 (0,91)	0,40 (0,22-0,76)	0,28 (0,13-0,59)
Media reoperaciones por pte. 24 m n, (DS)	0,63 (0,90)	1,08 (1,16)	0,51 (0,31-0,87)	NR
Cirugías probablemente no relacionadas 12 a 24 m	6	5		

* Riesgo relativo o razón de riesgo con su IC 95 % según intención de tratar, † riesgo relativo con su IC 95 % según análisis por protocolo. Los valores son menores a los resultados esperables con los cálculos habituales, la publicación no menciona qué tipo de corrección se utilizó.

proporción de pacientes con reoperaciones y menor cantidad de reoperaciones promedio por paciente. La validez del indicador de reoperaciones está comprometida, lo cual dificulta su correcto análisis. A modo de ejemplo podría darse un escenario imaginario con pacientes en OH sin efectos adversos/morbilidad con un 100 % de reoperados (reconstruidos) vs. 50 % de reoperados en LL con 100 % de los pacientes requiriendo de drenajes percutáneos sin anestesia y la afirmación seguiría siendo la misma.

- Los autores mencionaron que la menor cantidad de perforaciones colónicas halladas en LL vs. OH pudo atribuirse a que su búsqueda no estaba protocolizada en LL y a la manipulación del colon en OH. Este hallazgo puede sugerir la existencia de sesgo en la muestra y por ende quitar validez a todas las conclusiones que se infieren del ensayo.
- Consideraron una fortaleza el empleo del registro de monitoreo (screening log) a fin de detectar sesgos de selección y el hecho que los tests se realizaron como tenían planeado de antemano sin subgrupos post hoc. Como limitantes se mencionó la gran cantidad de pacientes elegibles que no fueron enrolados. Ambas afirmaciones hacen referencia a la posibilidad de sesgos en la muestra elegida.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este trabajo representa los resultados de una población europea con peritonitis purulenta, atendida en centros de diferentes niveles de especialización.

Su hipótesis planteó la superioridad de LL vs. OH al tener menor porcentaje de reoperaciones, sin embargo, la validez de esta variable/indicador fue comprometida por las inclusiones y exclusiones arriba mencionadas.

En cuanto a su diseño, se encontraron posibles sesgos como la cantidad de pacientes no enrolados, la ausencia de definición de la aptitud de los pacientes para cirugía y la mayor presencia de perforaciones colónicas en el grupo OH.

TABLA 4: TAMAÑO MUESTRAL SEGÚN X2 EN BASE A UN PODER DE 80 %, ALFA=0,05, ESTUDIO DE DOS COLAS

Mortalidad procedimiento A (%)	Mortalidad procedimiento B (%)	Pacientes necesarios por rama*
15	10	686
10	5	435
15	5	141

* Es habitual agregar un 10 % de pacientes para compensar pérdidas en el seguimiento o retiro del consentimiento.

Los resultados presentados fueron analizados con técnicas estadísticas acordes, no pudiendo aclararse las diferencias halladas en el cálculo de los riesgos relativos con los métodos habituales.

La muestra fue pequeña para poder mostrar diferencias en morbilidad, pero los autores mostraron esta falta de poder del estudio como factibilidad y seguridad de LL. A modo de ejemplo en la tabla 4 se observa el tamaño muestral necesario en virtud de la mortalidad esperada de 2 procedimientos, por tanto, no es exacto decir que no hubo diferencias entre LL y OH, sino que no se las pudo demostrar. De igual modo tampoco pudo demostrar diferencias en calidad de vida.

En resumen, este estudio logró demostrar lo evidente, que OH conlleva la necesidad de una ostomía y eventualmente una nueva cirugía para su cierre.

En palabras de David Kent y Rodney Hayward, “determinar el mejor tratamiento para un paciente en particular es fundamentalmente diferente de determinar cuál tratamiento es mejor en el promedio de los pacientes... el reportar un número aislado da la engañosa impresión que la relación tratamiento-efecto es una propiedad referida a la droga (tratamiento) en vez de estar relacionada a interacción entre la droga (tratamiento) y el complejo perfil de riesgo-beneficio de un determinado grupo de pacientes”.⁶

El abordaje correcto del problema no pareciera basarse en demostrar cuál cirugía obtiene mejores resultados en Hinchey 3 o 4, sino detectar subpoblaciones que mejor se benefician con cada una de las opciones quirúrgicas. En este sentido la determinación a través de maniobras de la exis-

tencia de perforación colónica, la medición del impacto de la noxa y la necesidad de limpieza mecánica del recto son líneas de investigación que podrían ser de utilidad. Sin olvidar que la validez externa o factibilidad de los tratamientos propuestos dependerán del contexto de la especialización de los centros y profesionales tratantes.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Luis Pedro la deferencia de brindar su tiempo para la lectura crítica de este trabajo como también por su valioso estímulo y consejo para la consecución de los objetivos propuestos en el mismo.

REFERENCIAS

1. Thornell A, Angenete E, Gonzales E, Heath J, Jess P, Läckberg Z, et al. Treatment of acute diverticulitis laparoscopic lavage vs. resection (DILALA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2011;12:186.
2. Angenete E, Thornell A, Burcharth J, Pommergaard H-C, Skullman S, Bisgaard T, et al. Laparoscopic lavage is feasible and safe for the treatment of perforated diverticulitis with purulent peritonitis. *Ann Surg* 2016;263:117-22.
3. Thornell A, Angenete E, Bisgaard T, Bock D, Burcharth J, Heath J, et al. Laparoscopic lavage for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164:137-45.
4. Gehrman J, Angenete E, Björholt I, Bock D, Rosenberg J, Haglind E. Health economic analysis of laparoscopic lavage versus Hartmann's procedure for diverticulitis in the randomized DILALA trial. *Br J Surg* 2016;103:1539-47.
5. Khpi A, Rosenberg J, Bock D, Bisgaard T, Skullman S, Thornell A, Gehrman J, Angenete E, Haglind E. Two-year results of the randomized clinical trial DILALA comparing laparoscopic lavage with resection as treatment for perforated diverticulitis. *Br J Surg* 2018;105:1128-34.
6. Kent D, Hayward R. When averages hide individual differences in clinical trials. *Am Sci* 2007;95:60-8.