



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

# Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la reservoritis en la colitis ulcerosa. Parte 2: Tratamiento



Manuel Barreiro-de Acosta<sup>a,\*</sup>, Ignacio Marín-Jimenez<sup>b</sup>, Iago Rodríguez-Lago<sup>c,d</sup>, Francisco Guarner<sup>e</sup>, Eloy Espín<sup>f</sup>, Isabel Ferrer Bradley<sup>g</sup>, Ana Gutiérrez<sup>h,i</sup>, Belén Beltrán<sup>i,j</sup>, María Chaparro<sup>i,k</sup>, Javier P. Gisbert<sup>i,k</sup> y Pilar Nos<sup>i,j</sup>, en representación de GETECCU

<sup>a</sup> Unidad EII, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Galdakao, Galdakao, España

<sup>d</sup> Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Barakaldo, España

<sup>e</sup> Grupo de Fisiología y Fisiopatología Digestiva, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España

<sup>f</sup> Unidad de Cirugía Colorrectal, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Unidad de EII, Servicio Medicina Digestiva, Hospital de Manises, Valencia, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

<sup>i</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>j</sup> Unidad de EII, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>k</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;  
Enfermedad  
inflamatoria  
intestinal;  
Reservoritis

**Resumen** El tratamiento de la reservoritis es un escenario complejo que requiere una estrecha colaboración médico-quirúrgica. El tratamiento de elección de la reservoritis aguda es el ciprofloxacino o el metronidazol. Ante un primer episodio de reservoritis se recomienda la profilaxis de recidiva con una mezcla de probióticos; sin embargo, no está tan clara su utilidad como profilaxis primaria para prevenir un primer episodio de reservoritis tras la cirugía. El tratamiento de la reservoritis crónica refractaria debe iniciarse con una combinación de antibióticos, y si

Véase contenido relacionado en DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.08.001>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [manubarreiro@hotmail.com](mailto:manubarreiro@hotmail.com) (M. Barreiro-de Acosta).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.004>

0210-5705/© 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

esta fracasa el siguiente escalón terapéutico es la budesonida oral. Algunas formas refractarias necesitarán terapias biológicas, siendo los anti-TNF  $\alpha$  la primera opción, reservándose otros biológicos para pacientes refractarios. La ileostomía definitiva puede ser una opción final en los pacientes más graves.

© 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Inflammatory bowel  
disease;  
Pouchitis

## Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on pouchitis in ulcerative colitis. Part 2: Treatment

**Abstract** Pouchitis treatment is a complex entity that requires a close medical and surgical relationship. The elective treatment for acute pouchitis is antibiotics. After a first episode of pouchitis it is recommended prophylaxis therapy with a probiotic mix, nevertheless it is not clear the use of this formulation for preventing a first episode of pouchitis after surgery. First-line treatment for chronic pouchitis is an antibiotic combination. The next step in treatment should be oral budesonide. Selected cases of severe, chronic refractory pouchitis may benefit from biologic agents, and anti-TNF  $\alpha$  should be recommended as the first option, leaving the new biologicals for multi-refractory patients. Permanent ileostomy may be an option in severe refractory cases to medical treatment.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El tratamiento de la reservoritis, especialmente de la reservoritis crónica, es uno de los escenarios más complejos de la enfermedad inflamatoria intestinal. En primer lugar, por la falta de estudios controlados dado el escaso número y la heterogeneidad de los pacientes con esta entidad. Por otra parte, algunos pacientes ya han recibido tratamientos previamente a la cirugía, lo cual puede condicionar la elección terapéutica en el caso de desarrollar una reservoritis crónica. Por lo tanto, debido a esta complejidad y su frecuencia elevada, es lógico que se hayan planteado además del tratamiento, posibles estrategias de prevención de esta entidad. Este documento recoge las recomendaciones sobre el tratamiento y prevención de esta complicación, como continuación del documento previo sobre su epidemiología, diagnóstico y pronóstico<sup>1</sup>.

## ¿Se puede prevenir un primer episodio de reservoritis?

Dado el alto riesgo de aparición de reservoritis en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) intervenidos mediante la realización de un reservorio ileoanal (riesgo del 40-50% a los 10 años de la intervención<sup>2,3</sup>), es necesario plantear actitudes preventivas que eviten en lo posible la aparición de esta complicación<sup>4</sup>. Existen diversos estudios que han valorado la eficacia de distintos tratamientos en este escenario clínico.

El único estudio de alta calidad metodológica realizado es el liderado por Gionchetti y publicado en el año 2003<sup>5</sup>. En dicho ensayo se aleatorizó, a pacientes en los que se había realizado un reservorio, a recibir tratamiento con una mezcla de cepas probióticas, en su momento conocida como

formulación de De Simone 3 g/día o placebo, una vez había transcurrido una semana desde el cierre de la ileostomía. Un total de 20 pacientes recibieron tratamiento con la fórmula probiótica y 20 con placebo. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la aparición de reservoritis al cabo de 12 meses entre el grupo que recibió tratamiento con la mezcla probiótica (2/20, 10%) frente al grupo que recibió tratamiento con placebo (8/20, 40%; riesgo relativo [RR] 1,5; intervalo de confianza [IC] 95% 1,02-2,1).

Es importante en este punto aclarar la posible confusión que hay en la actualidad por la existencia de más de un producto en el mercado apelando a los estudios originales para esta indicación. Todos los estudios en reservoritis fueron realizados con la «antigua» formulación de De Simone que es una mezcla de cepas probióticas que contiene una alta concentración de bacterias (300.000 millones/g) de un conjunto de 8 especies bacterianas distintas: 4 cepas de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* y *L. delbrueckii* subesp. *bulgaricus*), 3 de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* y *B. infantis*) y una de *Streptococcus thermophilus*. La mezcla está ya fuera de patente, de modo que puede fabricarse y distribuirse libremente. Existe disputa en cuanto a la calidad del producto final producido por los distintos fabricantes<sup>6</sup>, pero no hay evidencia independiente y sólida que demuestre diferencias en cuanto a su eficacia clínica. Este tratamiento tiene el inconveniente de no estar financiado en nuestro sistema público de salud, pudiendo suponer una carga económica significativa su uso a largo plazo para los pacientes.

Cabe destacar que otro estudio (abierto y aleatorizado) realizado también con el mismo producto no encontrara diferencias en la tasa de aparición de reservoritis al cabo de 12 meses, comparado con un grupo de pacientes que no recibió tratamiento<sup>7</sup>. No hubo ningún caso de reservoritis en el grupo tratado con la mezcla probiótica (0/16, 0%) frente a

solo un caso en el grupo sin tratamiento (1/12, 8%; RR 1,10; IC 95% 0,89-1,36).

En otro estudio, aleatorizado y doble ciego, publicado solo en forma de abstract<sup>8</sup>, se estudió en 12 pacientes la eficacia de los probióticos (en este caso con *Bifidobacterium longum* BB-536 frente a placebo) y se valoró como objetivo primario el *Pouchitis Disease Activity Index* (PDAI) tras 6 meses de tratamiento. No hubo diferencias en la proporción de pacientes que presentaron un episodio de reservoritis aguda durante los 6 meses de seguimiento (1/7, 14% vs. 2/5, 40% en el grupo de tratamiento y en el grupo placebo, respectivamente; RR 1,43; IC 95% 0,66-3,11).

En un análisis retrospectivo de una serie histórica unicéntrica, se estudió, comparando con una cohorte histórica, el efecto de la administración del probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GC (una cepa bacteriana usada como probiótico en diversas enfermedades digestivas) sobre la evolución clínica tras la realización de un reservorio ileoanal en pacientes con CU<sup>9</sup>. El riesgo acumulado de desarrollo de reservoritis en los pacientes que recibieron el tratamiento con probiótico fue del 7% a los 3 años frente al 29% en los que no lo habían recibido ( $p=0,011$ ).

Un estudio japonés, aleatorizado pero con un número limitado de pacientes ( $n=17$ ), comparó *Clostridium butyricum* MIYAIRI con placebo<sup>10</sup>. Tras un seguimiento de 24 meses, el 11% (1/9) de los pacientes tratados con *Clostridium butyricum* MIYAIRI y el 50% (4/8) de los participantes tratados con placebo desarrollaron reservoritis aguda (RR 0,22; IC 95% 0,03-1,6).

Con el resto de fármacos evaluados, no se ha demostrado la eficacia del alopurinol<sup>11</sup> ni el tinidazol (este último valorado en un estudio publicado solo en forma de abstract)<sup>12</sup> en el escenario de la prevención del primer episodio de reservoritis en pacientes con CU intervenidos. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo, de baja calidad metodológica, donde el empleo de sulfasalazina (a dosis de 2 g/día) parece ofrecer protección frente al desarrollo de la reservoritis<sup>13</sup>. De todas formas, estos datos deben ser tomados con cautela mientras no sean validados por ensayos clínicos aleatorizados que los apoyen.

*Recomendamos que el único tratamiento que podría ser eficaz para la prevención de la reservoritis es la mezcla probiótica utilizada en los estudios originales. No obstante, debemos ser cautos respecto de la solidez de los datos que sustentan este tratamiento, ya que el número de pacientes incluido en el estudio de mayor calidad metodológica es muy bajo, siendo también escaso el número de casos de reservoritis descrito en dicho ensayo. Además, ningún ensayo posterior de calidad ha replicado dichos hallazgos. Por lo tanto, no podemos recomendar su uso generalizado en todos los pacientes operados para la prevención de la reservoritis.*

## ¿Cómo tratamos la reservoritis aguda?

Los antibióticos son el tratamiento más empleado de primera línea, siendo efectivos hasta en el 78% de los pacientes<sup>14</sup>. En pacientes con reservorio ileoanal en los que se sospecha un primer brote de reservoritis, tras descartar sobreinfección en un coprocultivo, se puede indicar una pauta empírica de antibióticos con ciprofloxacino o

metronidazol sin ser obligatorio, aunque sí recomendable si se dispone sin demora, realizar una endoscopia con toma de biopsias, ya que la mayoría de los pacientes mostrarán una respuesta rápidamente<sup>15</sup>.

El primer ensayo clínico fue realizado en 13 pacientes y fue un estudio doble ciego con un diseño cruzado en el cual se comparaba la eficacia de 400 mg de metronidazol 3 veces al día vs. placebo durante 2 semanas<sup>16</sup>. El metronidazol fue más efectivo que el placebo en reducción del número de deposiciones (73 vs. 9%;  $p<0,05$ ). Sin embargo, hasta un 55% de los pacientes presentaron efectos secundarios, siendo la disgeusia y las náuseas los más frecuentes.

En un ensayo clínico aleatorizado donde se incluyeron 16 pacientes, se ha mostrado una mayor eficacia del ciprofloxacino (remisión en 7/7, 100%) frente al metronidazol (en 3/9, 33%) ( $p<0,05$ ) tras 2 semanas de tratamiento, con un mejor perfil de seguridad, por lo que probablemente el ciprofloxacino pueda ser considerado el tratamiento de elección<sup>17</sup>.

Otro de los antibióticos propuestos para el tratamiento de la reservoritis aguda es la rifaximina. En un ensayo controlado con placebo realizado en 18 pacientes donde se les administraba 400 mg de rifaximina/8 h vs. placebo durante 4 semanas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas<sup>18</sup>.

En cuanto a otras alternativas terapéuticas, se ha evidenciado que dosis elevadas de la misma mezcla probiótica referida anteriormente son efectivas en la reservoritis aguda leve, aunque son datos poco sólidos y que provienen de series abiertas no comparadas con placebo<sup>19</sup>.

La budesonida ha sido evaluada, tanto en forma de enemas como por vía oral, en el tratamiento de la reservoritis aguda. En un estudio prospectivo de 26 pacientes, se comparó los enemas de budesonida (2 mg/100 ml por la noche) vs. metronidazol (500 mg 2 veces al día) durante 6 semanas; se concluyó que eran similares en eficacia clínica, endoscópica e histológica sin mostrar diferencias entre ambos grupos<sup>20</sup>. También existen series abiertas que han mostrado eficacia de los aminosalicilatos tanto por vía oral como tópica en la reservoritis aguda, por lo que estos fármacos podrían ser tenidos en cuenta en los casos que no toleren antibióticos<sup>21</sup>. En la figura 1 se resume el algoritmo sugerido de tratamiento de la reservoritis aguda.

*Se recomienda como tratamiento de la reservoritis aguda el uso de antibioterapia con ciprofloxacino o metronidazol durante 2-4 semanas, preferiblemente el ciprofloxacino por su mejor perfil de seguridad y probable mayor eficacia, reservando otras opciones como probióticos, budesonida o mesalazina para pacientes con intolerancia a los antibióticos.*

## Tras un primer episodio de reservoritis, ¿podemos prevenir nuevos episodios?

Tras un episodio inicial de reservoritis, los pacientes pueden desarrollar nuevos episodios, pero esto no ocurre en todos los casos<sup>1</sup>. Aquellos pacientes con al menos 3 episodios anuales de reservoritis a pesar de recibir tratamiento antibiótico, son considerados como antibiótico-dependientes. En estos casos, es razonable plantear algún tipo de tratamiento con intención profiláctica, dado el importante deterioro clínico

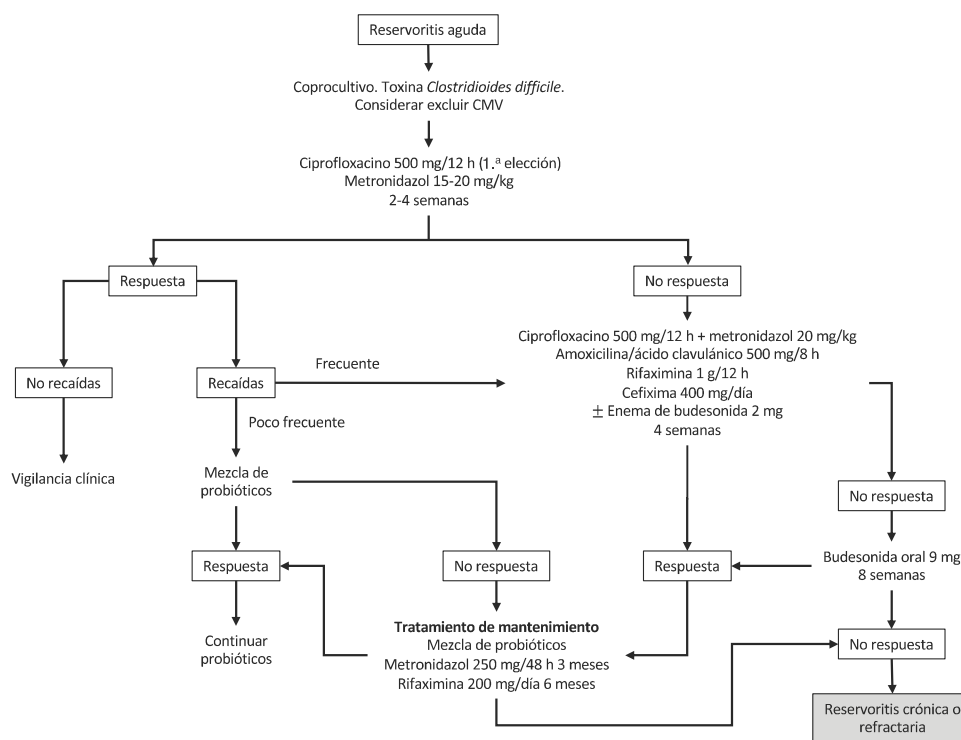


Figura 1 Algoritmo sugerido de tratamiento de la reserovitis aguda.

y de la calidad de vida que estos episodios pueden producir en la vida de los pacientes<sup>22</sup>.

Disponemos de datos sobre la eficacia de la mezcla probiótica en este contexto clínico: tanto en el estudio de Gionchetti et al.<sup>23</sup> (dosis única de 6 g/d) como en el de Mimura et al.<sup>24</sup> (dosis de 3 g 2 veces/día) se demostró que el tratamiento con esta formulación probiótica reducía de forma significativa el riesgo de reaparición de reserovitis en este tipo de pacientes. Un análisis conjunto de ambos estudios (que incluía a un total de 76 pacientes) demostró que existía una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que mantenían la remisión al cabo de 9-12 meses<sup>25</sup>. El 85% de los pacientes del grupo tratado con la mezcla probiótica (34/40) no desarrolló episodios de reserovitis, en comparación con el 3% (1/36) de aquellos que fueron tratados con placebo; (RR 20,24; IC 95% 4,28-95,81). Este tratamiento fue bien tolerado, sin apenas efectos adversos en ambos estudios en el brazo asignado a tratamiento con la mezcla probiótica. De todas formas, estos resultados deben ser tomados con cautela, dado que el análisis GRADE de ambos estudios los clasifica como de baja calidad debido al pequeño tamaño muestral de los mismos.

Se ha estudiado la eficacia de otros probióticos para este tipo de pacientes, encontrando resultados menos favorables<sup>22</sup>. El empleo de *Lactobacillus rhamnosus* GC en un ensayo clínico doble ciego, que incluyó a 20 pacientes, no encontró diferencias en variables clínicas ni endoscópicas, a pesar de demostrarse un cambio en la composición de la flora bacteriana del reservorio<sup>26</sup>.

También disponemos de los resultados de un estudio que evaluó la eficacia del tratamiento con rifaximina oral para este tipo de pacientes<sup>27</sup>. En este estudio abierto los pacientes recibieron tratamiento con rifaximina (a una dosis

media de 200 mg/día) después de 2 semanas de tratamiento antibiótico convencional. El 65% de los pacientes (33/51) mantuvo la remisión al cabo de 3 meses, y el 58% la mantuvieron tras 12 meses de tratamiento.

*La mejor alternativa actual para el mantenimiento de la remisión de aquellos pacientes con episodios previos de reserovitis es la mezcla probiótica de los estudios originales. A pesar del bajo grado de evidencia que sustenta esta actitud, debido al pequeño tamaño muestral de los estudios realizados. Este tratamiento tiene el inconveniente de no estar financiado en nuestro sistema público de salud, pudiendo suponer una carga económica significativa su uso a largo plazo para los pacientes.*

### ¿Qué tratamientos emplearemos en la reserovitis crónica refractaria a un antibiótico?

A pesar del tratamiento antibiótico en las reserovitis agudas, hasta un 10-20% desarrollarán una forma de reserovitis crónica antibiótico-dependiente o refractaria. Estos pacientes se beneficiarán de nuevos ciclos de antibioterapia o en combinación.

En una revisión sistemática la odds ratio para inducir la respuesta en reserovitis crónica con metronidazol vs. placebo fue de 12 (IC 95% 2,3-65)<sup>28</sup>. El tratamiento combinado se ha comprobado que es efectivo con diferentes tipos de antibióticos. En un estudio se incluyeron 16 pacientes a los que se les administró ciprofloxacino 1 g/día y tinidazol 15 mg/kg/día durante 4 semanas y se comparó con una cohorte de 10 pacientes con mesalazina oral o tópica<sup>29</sup>. La tasa de remisión del grupo que recibió antibiótico fue del



88 vs. 50% y se observó una mejoría estadísticamente significativa tanto del PDAI como de la calidad de vida. En otro estudio se incluyeron 18 pacientes sin respuesta a metronidazol, ciprofloxacino o amoxicilina/clavulánico durante 4 semanas y que fueron tratados con rifaximina 2 g/día junto con ciprofloxacino 1 g/día durante 2 semanas<sup>30</sup>. Aproximadamente un 90% obtuvieron respuesta y un 33% (6/18) consiguieron remisión clínica. En este estudio no se detectaron efectos secundarios. En otro estudio prospectivo, 44 pacientes recibieron 1 g de metronidazol junto con 1 g de ciprofloxacino diarios durante 4 semanas, y de ellos, 36 pacientes (82%) obtuvieron remisión clínica<sup>31</sup>.

Otro estudio reciente ha evaluado el uso de antibióticos a largo plazo. En él se incluyeron 39 pacientes que recibieron antibióticos durante al menos un año (ciprofloxacino o metronidazol en monoterapia o combinados, y como alternativas rifaximina y cefalosporinas). Se observó remisión en un 21% de los pacientes pero con un 28% de efectos secundarios, sobre todo la toxicidad neurológica producida por el metronidazol<sup>32</sup>.

*En pacientes con reservoritis crónica dependiente de antibiótico se recomienda la combinación de 2 antibióticos como ciprofloxacino junto con metronidazol o rifaximina durante al menos 4 semanas, aunque debe tenerse en cuenta que el riesgo de efectos adversos es elevado. Es fundamental que en pacientes con reservoritis en los que se emplea el metronidazol, se advierta a los pacientes del riesgo de toxicidad neurológica y se evite la automedicación sin un control médico estricto.*

## Tratamiento de la reservoritis crónica refractaria

### ¿Podemos emplear corticoides?

Los corticoides orales de acción tópica han demostrado eficacia en la reservoritis crónica refractaria. En un estudio se administró budesonida oral en 20 pacientes en los que el tratamiento antibiótico durante 4 semanas con metronidazol o ciprofloxacino había fracasado en la resolución de la inflamación del reservorio<sup>33</sup>. La dosis empleada en este estudio fue de 9 mg/día durante 8 semanas, disminuyendo posteriormente la dosis en 3 mg/mes hasta su suspensión. El 75% de los pacientes presentaron remisión, definida según un PDAI total  $\leq 4$ . En este estudio, los autores observaron que el número de deposiciones al día descendía de forma significativa en los pacientes (de 10 deposiciones a 6;  $p < 0,01$ ). Se evaluó el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida y observaron una mejoría significativa en el *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) con respecto a la puntuación basal de los pacientes (180 vs. 105;  $p < 0,001$ ). En nuestro medio, el grupo de Galdakao ha publicado una serie abierta de 5 pacientes con reservoritis refractaria, en la que tras 8 semanas de tratamiento con 9 mg de budesonida, 4 de ellos (80%) lograron remisión medida con PDAI<sup>34</sup>. Existe otro estudio abierto llevado a cabo en un grupo de 10 pacientes refractarios a antibióticos, que fueron tratados durante 8 semanas con dipropionato de beclometasona, alcanzándose la remisión (PDAI  $\leq 4$ ) en el 80% de los pacientes<sup>35</sup>.

*Es recomendable intentar el tratamiento con esteroides orales de acción tópica en los pacientes con reservoritis en los que han fracasado los antibióticos.*

### ¿Es recomendable el uso de fármacos inmunosupresores en la reservoritis crónica refractaria?

No existen datos disponibles que apoyen el uso de inmunomoduladores tiopurínicos en monoterapia para obtener la remisión en reservoritis crónica refractaria. Probablemente el mayor beneficio de estos fármacos en este contexto se obtenga de su asociación con biológicos antifactor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) para aumentar su eficacia y la tasa de respuesta. No obstante, cabe destacar que no se hayan publicado estudios específicos en la reservoritis crónica con un fármaco tan extendido en nuestro medio. Además, en algunas de las series de pacientes tratados con anti-TNF  $\alpha$  como la del grupo belga<sup>36</sup> y la propia de GETECCU<sup>37</sup>, más del 50% de los pacientes habían recibido azatioprina para su reservoritis previamente al uso del anti-TNF  $\alpha$ .

En base a la hipótesis de que la proctitis ulcerosa y la reservoritis pueden compartir algún mecanismo fisiopatológico, la ciclosporina A, en su presentación en enemas de 250 mg aplicados una vez al día, podría representar un tratamiento útil en algunos casos de reservoritis refractaria aunque los datos que apoyan sus resultados beneficiosos son escasos<sup>38</sup>.

*No se recomienda el uso de fármacos inmunosupresores en la reservoritis crónica refractaria.*

### ¿Debemos emplear las terapias biológicas en las reservoritis crónicas refractarias?

Los primeros datos de eficacia con infliximab (IFX) provienen de pacientes que desarrollaron hallazgos compatibles con enfermedad de Crohn (EC) tras someterse a una colectomía y la reconstrucción con un reservorio en J, tras un diagnóstico inicial de CU<sup>39</sup>. Los primeros resultados sobre el uso de biológicos en pacientes con reservoritis en CU son de 2 grupos italianos que evaluaron la eficacia de IFX en 2 series independientes, con unas tasas de remisión muy altas<sup>40,41</sup>. En 2010 se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico belga en el que 28 pacientes con reservoritis refractaria fueron tratados con IFX siguiendo un esquema clásico de inducción y mantenimiento posterior cada 8 semanas. En la semana 10, el 88% presentaron respuesta clínica, siendo en el 56% parcial y en el 32% completa. Paralelamente, el PDAI descendió de 9 a 4,5 puntos ( $p < 0,001$ ). Después de un seguimiento medio de 20 meses, el 56% de los pacientes mostraron respuesta clínica sostenida mientras que 5 (17%) pacientes tuvieron que ser sometidos a ileostomía permanente<sup>36</sup>. La serie publicada con un mayor número de pacientes ( $n = 33$ ) es la de GETECCU, observando que el 21% de los pacientes habían alcanzado respuesta clínica completa y el 63% respuesta clínica parcial en la semana 8<sup>37</sup>. A la semana 26 y 52, el 33% y el 27% habían alcanzado respuesta clínica completa, y un 33% y un 18% presentaban respuesta clínica parcial, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento en 13 pacientes, en 4 de ellos por falta de

eficacia, en 4 por pérdida de respuesta y en 5 (15%) por efectos adversos.

Al igual que con el IFX, los primeros datos con adalimumab (ADA) provienen de reservoritis de pacientes con EC que habían sido colectomizados. El principal estudio es del grupo de Cleveland, que evaluó la eficacia de ADA en 17 pacientes que desarrollaron hallazgos compatibles con EC habiendo sido diagnosticados previamente de CU y sometidos a colectomía con reservorio ileoanal en J. Los autores observaron que tras 8 semanas de seguimiento, 8 pacientes (47%) mostraban respuesta clínica completa y 4 de ellos (24%) presentaban respuesta parcial<sup>42</sup>. Entre los escasos estudios disponibles que evalúan la eficacia de ADA en la reservoritis tras colectomía en CU, está uno de GETECCU que analizó de forma retrospectiva la eficacia de ADA en 8 pacientes con reservoritis crónica refractaria, todos ellos previamente tratados con IFX<sup>43</sup>. Se valoraron los resultados a corto plazo (semana 8) y se observó que el 13% de los pacientes habían alcanzado la remisión y el 38% mostraban respuesta clínica. En cuanto a la eficacia a largo plazo (semana 52), el 50% de los pacientes evitaron la ileostomía permanente aunque solo el 25% presentaban remisión. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio que comparaba ADA con placebo en 13 pacientes refractarios a antibióticos y no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos<sup>44</sup>.

Una reciente revisión sistemática, que no solo incluyó artículos publicados de forma completa (aunque no el de Kjaer et al.<sup>44</sup>) sino también comunicaciones a congresos, concluyó que ambos fármacos anti-TNF  $\alpha$  son eficaces a corto y a largo plazo en el tratamiento de la reservoritis crónica, aunque los autores recalcan que los resultados son mejores en los pacientes en los que su diagnóstico final es de EC<sup>45</sup>.

Con respecto a otras terapias biológicas como vedolizumab, se han publicado series recientemente. La de mayor valor es un estudio abierto multicéntrico alemán que evaluó la eficacia del fármaco en 20 pacientes con reservoritis crónica refractaria (la mayoría de los pacientes refractarios a anti-TNF  $\alpha$ ) y observaron un descenso en el PDAI de 10 a 3 puntos en la semana 14<sup>46</sup>. En otro estudio realizado en la Cleveland Clinic, se trataron 19 pacientes con reservoritis crónica refractaria con vedolizumab (más del 50% refractarios a anti-TNF  $\alpha$ )<sup>47</sup>. El 74% de ellos experimentó una mejoría tanto clínica (PDAI modificado) como endoscópica. Este mismo año han sido publicados los primeros datos con ustekinumab, demostrándose en 24 pacientes con reservoritis crónica refractaria una mejoría clínica y endoscópica, por lo que este fármaco podría ser también una alternativa eficaz en casos multirefractarios<sup>48</sup>.

*Se recomienda plantear el tratamiento con terapias biológicas en los pacientes con reservoritis en los que han fracasado los antibióticos y budesonida. En primer lugar anti-TNF, y si no respuesta, fracaso previo o intolerancia, se recomiendan vedolizumab o ustekinumab.*

## Otros tratamientos

Probablemente el sobrecrecimiento bacteriano en el reservorio en J desempeñe un papel en la inflamación del mismo por lo que, dado el efecto tóxico del bismuto sobre los sistemas enzimáticos bacterianos, se ha postulado que podría

suponer algún beneficio (administrado en forma de enemas o vía oral) en el tratamiento de la reservoritis crónica refractaria. En un ensayo clínico aleatorizado de 3 semanas de duración, en el que 20 pacientes recibieron enemas de 270 mg de carbómero de bismuto y 20 pacientes recibieron placebo, ningún paciente alcanzó la remisión, pero 9 pacientes en cada grupo (45%) alcanzaron la respuesta clínica con un descenso de 3 puntos respecto de su PDAI basal<sup>49</sup>. Los autores de este estudio atribuyeron la ausencia de diferencias en ambos grupos de tratamiento a la baja concentración de bismuto en los enemas, la corta duración del tratamiento o las propiedades terapéuticas de la resina aplicada como placebo.

Alicaforsen es una molécula que inhibe la molécula de adhesión intracelular ICAM-1 (CD54). Se ha postulado que en pacientes con reservoritis activa la expresión de ICAM-1 está incrementada<sup>50</sup>, por lo que se realizó un estudio abierto en el que se trató a 12 pacientes con reservoritis crónica refractaria con un enema diario de 240 mg de alicaforsen aplicado por la noche durante 6 semanas<sup>51</sup>. En la semana 6 todos los pacientes presentaban una reducción significativa del PDAI con respecto a su valor basal (11,4 vs. 6,8;  $p=0,001$ ). Datos de otra serie no controlada de 13 pacientes, que recibieron la misma pauta de tratamiento, muestran que una proporción elevada presentan mejoría clínica (85%), aunque la recidiva es frecuente<sup>52</sup>. Dada la evidencia muy limitada, se necesitan estudios capaces de aportar datos más sólidos y con potencia estadística suficiente para validar su empleo de forma regular.

En cuanto a las técnicas de aféresis en las reservoritis crónicas, se han reportado únicamente casos clínicos aislados que reportan la eficacia de estas técnicas en estos pacientes<sup>53</sup>.

A pesar de que el trasplante fecal, dada la patogénesis de la reservoritis, podría considerarse una alternativa de tratamiento razonable, la evidencia actual sobre su uso es todavía muy limitada. Los datos disponibles se basan en series de casos aislados con una buena respuesta inicial, pero sin un seguimiento a medio-largo plazo<sup>54,55</sup>.

En la [figura 2](#) se presenta un posible algoritmo de tratamiento de las reservoritis crónicas.

## Tratamiento quirúrgico: ileostomía definitiva

La cirugía de rescate del reservorio es una opción cuando fracasa el tratamiento médico<sup>56</sup>. Sin embargo, la cirugía en el tratamiento de la reservoritis no comprende la realización de un nuevo reservorio o de parte de este, sino su desfuncionalización mediante una ileostomía de derivación, o su resección con una reservorictomía con ileostomía definitiva.

La incidencia de pérdida del reservorio por reservoritis crónica refractaria a tratamiento médico es difícil de estimar por la evolución de los tratamientos y por el poco volumen de publicaciones al respecto, pero esta supone cerca del 25% de las indicaciones de resección del reservorio<sup>57</sup>. De hecho, en la serie con más experiencia a nivel mundial como es la de la Cleveland Clinic con cerca de 1.000 reservorios realizados, el 10% de los pacientes precisa una ileostomía definitiva. Estas cifras son superiores cuando se analizan los pacientes de esa serie que

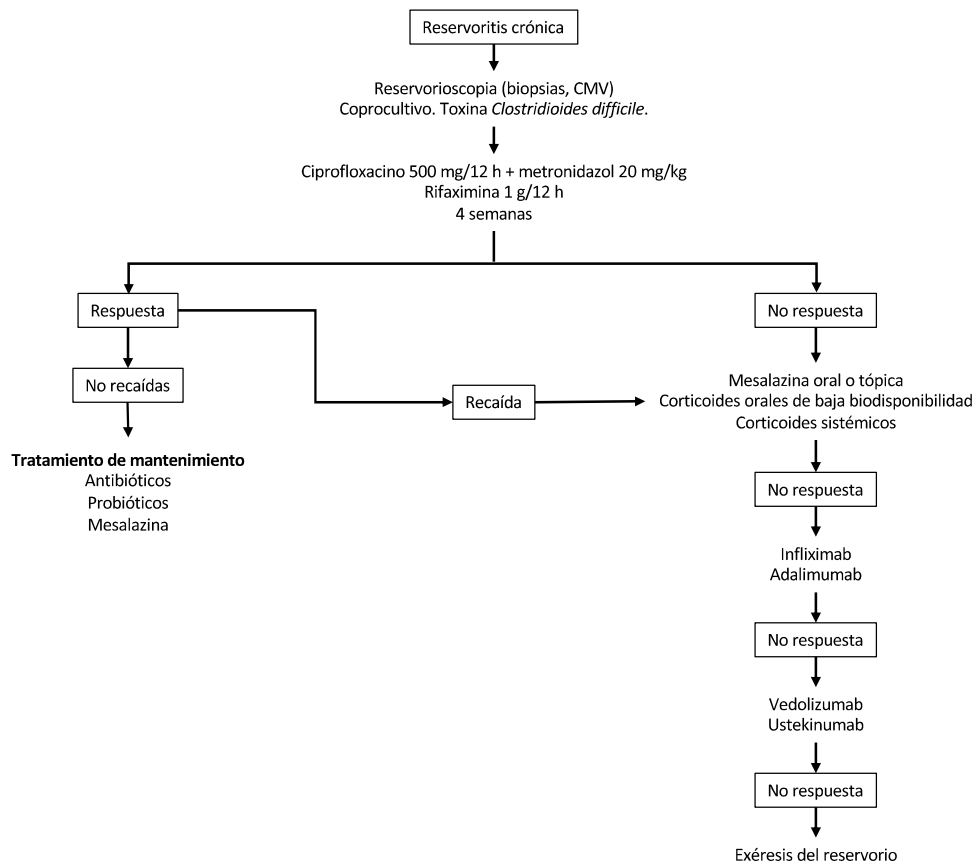


Figura 2 Posible algoritmo de tratamiento de las reservoritis crónica.

desarrollaron reservoritis crónica refractaria, pues en estos la tasa de ileostomía definitiva fue del 24%<sup>58</sup>.

La desfuncionalización temporal se realiza en pacientes de alto riesgo y con el objetivo de disminuir las complicaciones derivadas de la resección del mismo. Sin embargo, los pacientes a los que se les realiza esta derivación deben ser advertidos de la fuga persistente por parte del reservorio retenido y de los síntomas remanentes en algunos de ellos. Hay 2 estudios publicados comparando los resultados a corto y largo plazo entre la derivación vs. la resección del reservorio<sup>59,60</sup>. A corto plazo no hay diferencias, pero sin embargo a largo plazo los estudios de calidad de vida son mejores en los pacientes con resección del reservorio, por lo que siempre que sea posible se recomienda esta última técnica en lugar de la derivación del reservorio.

La resección del reservorio ileal puede completarse con una ileostomía terminal o con la realización de una ileostomía continente (tipo Kock). La reservoriectomía es un procedimiento con un índice de morbilidad perioperatoria del 60% y una mortalidad de 1,5%<sup>61</sup>. Las complicaciones son habitualmente sépticas en el periodo agudo (10%). Las más comunes son las crónicas, con déficit de cicatrización de la herida perineal (sinus perineal crónico) hasta en el 40%, oclusión intestinal (15%), dolor perineal o disfunción sexual o urinaria. Es importante recordar que en una revisión sistemática se concluyó que no existen diferencias en cuanto a calidad de vida entre los pacientes operados portadores de reservorio y los pacientes con ileostomía definitiva<sup>62</sup>.

### Tratamiento de la cuffitis

Aunque esta entidad no es inusual en los pacientes operados, apenas existen datos ni estudios sobre su manejo, si bien se recomienda solo el tratamiento de los pacientes sintomáticos. En una serie de 14 pacientes tratados con supositorios de mesalazina se observó una mejoría tanto clínica como endoscópica<sup>63</sup>. En otra serie donde se incluyeron 120 pacientes con cuffitis que se siguieron durante 6 años, se observó que 40 de ellos (33%) respondieron adecuadamente a mesalazina y esteroides. Cincuenta y ocho (48%) fueron refractarios a ambos tratamientos, de los cuales se observó que 19 realmente tenían una EC del reservorio y en 14 complicaciones posquirúrgicas (fístulas y sinus)<sup>64</sup>. Por tanto, a día de hoy la mesalazina tópica es el tratamiento de elección, aunque en algunos pacientes puede ser necesaria la escalada terapéutica a corticoides e incluso ser necesarias terapias biológicas.

Debemos distinguir entre los pacientes con cuffitis convencional, que suelen responder a los tratamientos mencionados, y un subgrupo de pacientes con cuffitis refractaria a estos tratamientos. La histología en estos casos refractarios puede ser diferente a la de la CU y mostrar en ocasiones datos de isquemia<sup>64</sup> o incluso existe algún caso descrito de cuffitis colágena<sup>65</sup>. Las cuffitis crónicas refractarias sin respuesta a terapia médica se deben considerar para mucosectomía transanal con avance del reservorio o escisión del reservorio en casos intratables<sup>66</sup>.

## Conflicto de intereses

MBA: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

IM-J: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Biogen, Takeda, Janssen, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

IR-L: Asesoramiento científico y/o actividades formativas MSD, Pfizer, Abbvie, Takeda, Janssen, Tillotts Pharma, Roche, Faes Farma, Kern Pharma, Shire Pharmaceuticals, Ferring, Dr. Falk Pharma, Adacyte y Otsuka Pharmaceutical.

FG: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: Instituto Danone, Biocodex Foundation, Pfizer Consumer Healthcare, Clasado, Sanofi, Ferring, Farmasierra Research/Clinical Trials: Abbvie, Takeda, Clasado, Novartis, Biocodex, Sanofi, Chiesi, Danon.

AG: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

MCh: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Takeda, Janssen, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma.

JPG: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Pfizer, Kern Pharma, Biogen, Takeda, Janssen, Roche, Sandoz, Celgene, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Tillotts Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

BB: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Pfizer, Takeda, Ferring, Otsuka, Amgen.

PN: Soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Pfizer, Takeda, Janssen, Kern, Faes, Ferring, Tillotts, Otsuka.

## Bibliografía

1. Barreiro-de Acosta M, Gutierrez A, Rodriguez-Lago I, Espin E, Ferrer Bradley I, Marin-Jimenez I, et al., Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on pouchitis in ulcerative colitis. Part 1: Epidemiology, diagnosis and prognosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42:568–78.
2. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, Oakley JR, Lavery IC, Milsom JW, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. *Ann Surg*. 1995;222:120–7.
3. Ferrante M, Declerck S, de Hertogh G, van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:20–8.
4. Athayde J, Davies SC, Parker CE, Guizzetti L, Ma C, Khanna R, et al. Placebo rates in randomized controlled trials of pouchitis therapy. *Dig Dis Sci*. 2018;63:2519–28.
5. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124:1202–9.
6. De Simone C. Letter: what gastroenterologists should know about VSL#3. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:698–9.
7. Pronio A, Montesani C, Butteroni C, Vecchione S, Mumolo G, Vestri A, et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:662–8.
8. Brown S, Megan J, Smith S. Bifidobacterium longum BB-536 and prevention of acute pouchitis. *Gastroenterology*. 2004;126:S465.
9. Gosselink MP, Schouten WR, van Lieshout LM, Hop WC, Laman JD, Ruseler-van Embden JG. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:876–84.
10. Yasueda A, Mizushima T, Nezu R, Sumi R, Tanaka M, Nishimura J, et al. The effect of *Clostridium butyricum* MIYAIRI on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis. *Surg Today*. 2016;46:939–49.
11. Joelsson M, Andersson M, Bark T, Gullberg K, Hallgren T, Jiborn H, et al. Allopurinol as prophylaxis against pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. A randomized placebo-controlled double-blind study. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36:1179–84.
12. Ha C, Bauer J, Lazarev M. Early institution of tinidazole may prevent pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) surgery in ulcerative colitis (UC) patients. *Gastroenterology*. 2010;138:S69.
13. Scaiola E, Sartini A, Liverani E, Digby RJ, Ugolini G, Rosati G, et al. Sulfasalazine in prevention of pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2017;62:1016–24.
14. Zuccaro G Jr, Fazio VW, Church JM, Lavery IC, Ruderman WB, Farmer RG. Pouch ileitis. *Dig Dis Sci*. 1989;34:1505–10.
15. Zezos P, Saibil F. Inflammatory pouch disease: The spectrum of pouchitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:8739–52.
16. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. *Dig Dis Sci*. 1994;39:1193–6.
17. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Brzezinski A, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:301–5.
18. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, Picco MF, Hanauer SB, Bickston SJ, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1250–5.
19. Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:2075–82, discusión 2082–4.
20. Sambuelli A, Boerr L, Negreira S, Gil A, Camartino G, Huernos S, et al. Budesonide enema in pouchitis—a double-blind, double-dummy, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:27–34.
21. Miglioli M, Barbara L, di Febo G, Gozzetti G, Lauri A, Paganelli GM, et al. Topical administration of 5-aminosalicylic acid: A therapeutic proposal for the treatment of pouchitis. *N Engl J Med*. 1989;320:257.
22. Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of pouchitis and other common complications of the pouch. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:989–96.
23. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Baz-zocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment



- in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:305–9.
24. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. 2004;53:108–14.
  25. Singh S, Stroud AM, Holubar SD, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. CD001176.
  26. Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:509–15.
  27. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, Queener E. Rifaximin for maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. *BMC Gastroenterol*. 2008;8:26.
  28. Sandborn WJ, McLeod R, Jewell DP. Medical therapy for induction and maintenance of remission in pouchitis: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:33–9.
  29. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, Bennett AE, Lopez R, Brzezinski A, et al. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:498–508.
  30. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ugolini F, Rossi M, Brigidi P, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:713–8.
  31. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, Poggioli G, Schreiber S, Talbot IC, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:909–17.
  32. Segal JP, Poo SX, McLaughlin SD, Faiz OD, Clark SK, Hart AL. Long-term follow-up of the use of maintenance antibiotic therapy for chronic antibiotic-dependent pouchitis. *Frontline Gastroenterol*. 2018;9:154–8.
  33. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, Pierangeli F, Laureti S, Morselli C, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:1231–6.
  34. Cabriada Nuno JL, Hernandez Martin A, Bernal Martinez A, Zabalza Estevez I. [Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:485–9.
  35. Gionchetti P, Calabrese C, Calafiore A, Pratico C, Poggioli G, Laureti S, et al. Oral beclomethasone dipropionate in chronic refractory pouchitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:649–53.
  36. Ferrante M, D’Haens G, Dewit O, Baert F, Holvoet J, Geboes K, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn’s disease-related complications of the pouch: A Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:243–9.
  37. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Souto R, Manosa M, Miranda J, Garcia-Sanchez V, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:812–7.
  38. Winter TA, Dalton HR, Merrett MN, Campbell A, Jewell DP. Cyclosporin A retention enemas in refractory distal ulcerative colitis and ‘pouchitis’. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:701–4.
  39. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Successful management of Crohn’s disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Gastroenterology*. 1999;117:429–32.
  40. Viscido A, Habib FI, Kohn A, Papi C, Marcheggiano A, Pimpo MT, et al. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1263–71.
  41. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F, Liguori G, Gabusi V, Tambasco R, et al. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:759–64.
  42. Shen B, Remzi FH, Lavery IC, Lopez R, Queener E, Shen L, et al. Administration of adalimumab in the treatment of Crohn’s disease of the ileal pouch. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:519–26.
  43. Barreiro-de Acosta M, Garcia-Bosch O, Gordillo J, Manosa M, Menchen L, Souto R, et al. Efficacy of adalimumab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis previously treated with infliximab: A case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:756–8.
  44. Kjaer MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, Christensen LA, Kjeldsen J. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:188–93.
  45. Huguot M, Pereira B, Goutte M, Goutorbe F, Dubois A, Bomme-laer G, et al. Systematic review with meta-analysis: Anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn’s disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:261–8.
  46. Bar F, Kuhbacher T, Dietrich NA, Krause T, Stallmach A, Teich N, et al. Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:581–7.
  47. Singh A, Khan F, Lopez R, Shen B, Philpott J. Vedolizumab for chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019;7:121–6.
  48. Ollech JE, Rubin DT, Glick L, Weissshof R, El Jurdi K, Israel A, et al. Ustekinumab is effective for the treatment of chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Dig Dis Sci*. 2019;64:3596–601.
  49. Tremaine WJ, Sandborn WJ, Wolff BG, Carpenter HA, Zinsmeister AR, Metzger PP. Bismuth carbomer foam enemas for active chronic pouchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:1041–6.
  50. Patel RT, Pall AA, Adu D, Keighley MR. Circulating soluble adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7:1037–41.
  51. Miner P, Wedel M, Bane B, Bradley J. An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule-1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:281–6.
  52. Greuter T, Biedermann L, Rogler G, Sauter B, Seibold F. Alicaforsen, an antisense inhibitor of ICAM-1, as treatment for chronic refractory pouchitis after proctocolectomy: A case series. *United European Gastroenterol J*. 2016;4:97–104.
  53. Yanaru-Fujisawa R, Matsumoto T, Nakamura S, Kochi S, Iida M, Kohda F, et al. Granulocyte apheresis for pouchitis with arthritis and pyoderma gangrenosum after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis: A case report. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:780–1.
  54. Stallmach A, Lange K, Buening J, Sina C, Vital M, Pieper DH. Fecal microbiota transfer in patients with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:441–3.
  55. Selvig D, Piceno Y, Terdiman J, Zydek M, Umetsu SE, Balitzer D, et al. Fecal microbiota transplantation in pouchitis: Clinical, endoscopic, histologic, and microbiota results from a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2019.
  56. Pellino G, Selvaggi F. Outcomes of salvage surgery for ileal pouch complications and dysfunctions. the experience of a referral centre and review of literature. *J Crohns Colitis*. 2015;9:548–57.
  57. Helavirta I, Hyoty M, Huhtala H, Collin P, Aitola P. Long-term functional outcome after restorative proctocolectomy: A cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:1245–9.
  58. Shen B, Yu C, Lian L, Remzi FH, Kiran RP, Fazio VW, et al. Prediction of late-onset pouch failure in patients with restorative proctocolectomy with a nomogram. *J Crohns Colitis*. 2012;6:198–206.

59. Kiran RP, Kirat HT, Rottoli M, Xhaja X, Remzi FH, Fazio VW. Permanent ostomy after ileoanal pouch failure: Pouch in situ or pouch excision? *Dis Colon Rectum*. 2012;55:4–9.
60. Das P, Smith JJ, Tekkis PP, Heriot AG, Antropoli M, John Nicholls R. Quality of life after indefinite diversion/pouch excision in ileal pouch failure patients. *Colorectal Dis*. 2007;9:718–24.
61. Karoui M, Cohen R, Nicholls J. Results of surgical removal of the pouch after failed restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:869–75.
62. Murphy PB, Khot Z, Vogt KN, Ott M, Dubois L. Quality of life after total proctocolectomy with ileostomy or IPAA: A systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:899–908.
63. Shen B, Lashner BA, Bennett AE, Remzi FH, Brzezinski A, Achkar JP, et al. Treatment of rectal cuff inflammation (cuffitis) in patients with ulcerative colitis following restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1527–31.
64. Wu B, Lian L, Li Y, Remzi FH, Liu X, Kiran RP, et al. Clinical course of cuffitis in ulcerative colitis patients with restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomoses. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:404–10.
65. Shen B, Liu X. De novo collagenous cuffitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1249–50.
66. Fazio VW, Tjandra JJ. Transanal mucosectomy. Ileal pouch advancement for anorectal dysplasia or inflammation after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:1008–11.