

# Guías Clínicas ASPEN-FELANPE: Terapia Nutricional en Adultos con Fístulas Enterocutáneas

## *ASPEN-FELANPE Clinical Guidelines: Nutrition support of adult patients with enterocutaneous fistula*

Vanessa J. Kumpf, PharmD, BCNSP<sup>1</sup>; José Eduardo de Aguilar-Nascimento, MD, PhD<sup>2</sup>; José Ignacio Diaz-Pizarro Graf, MD<sup>3</sup>; Amber M. Hall, MPH<sup>4</sup>; Liam McKeever, MS, RDN<sup>5</sup>; Ezra Steiger, MD, FACS, AGAF, FASPEN<sup>6</sup>; Marion F. Winkler, PhD, RD, LDN, CNSC, FASPEN<sup>7</sup>; Charlene W. Compher, PhD, RD, CNSC, LDN, FADA, FASPEN<sup>8</sup>.

Recibido: 27 de mayo de 2018. Aceptado para publicación: 1 de Junio de 2018

### Resumen

**Antecedentes:** el manejo de pacientes con fístulas enterocutáneas (FEC) requiere un enfoque interdisciplinario y plantea un desafío importante para los médicos, nutricionistas, especialistas en cuidados de heridas y estomas, dietistas y farmacéuticos, entre otros profesionales de la salud. Las guías para optimizar el estado nutricional en estos pacientes son a menudo vagas, basadas en estudios clínicos limitados y por lo general, dependen de la experiencia individual, y en ocasiones institucional; dichas guías se enfocan en el manejo integral del paciente con FEC centrándose en el manejo médico y quirúrgico mientras que la terapia nutricional es revisada superficialmente. Los requerimientos de nutrientes específicos, la vía de administración de la nutrición, el papel de la inmunonutrición y el uso de análogos de la somatostatina en el tratamiento de pacientes con FEC no están bien definidos. El objetivo de esta guía clínica es desarrollar recomendaciones específicas para la terapia nutricional de pacientes adultos con FEC.

**Método:** se realizó una revisión sistemática de la mejor evidencia disponible para responder a una serie de preguntas sobre la terapia nutricional de los adultos con FEC que fue evaluada

### Summary

**Background:** The management of patients with enterocutaneous fistula (ECF) requires an interdisciplinary approach and poses a significant challenge to physicians, wound/stoma care specialists, dietitians, pharmacists, and other nutrition clinicians. Guidelines for optimizing nutrition status in these patients are often vague, based on limited and dated clinical studies, and typically rely on individual institutional or clinician experience. Specific nutrient requirements, appropriate route of feeding, role of immune-enhancing formulas, and use of somatostatin analogues in the management of patients with ECF are not well defined. The purpose of this clinical guideline is to develop recommendations for the nutrition care of adult patients with ECF.

**Methods:** A systematic review of the best available evidence to answer a series of questions regarding clinical management of adults with ECF was undertaken and evaluated using concepts adopted from the Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. An anonymous consensus process was used to develop the clinical guideline recommendations prior to peer review and approval by the ASPEN Board of Directors and by FELANPE.

1 Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA.

2 Escuela de Medicina UNIVAG, Cuiabá, Brasil;

3 Universidad Anáhuac y Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México, México;

4 Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA;

5 University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois, USA;

6 Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University y Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA.

7 Alpert Medical School of Brown University and Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA;

8 University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

Correspondencia al autor:

Estas guías clínicas fueron publicadas en su versión original en inglés en: *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017; 41:104-112. Han sido traducidas al Español y publicadas por FELANPE para beneficio de los profesionales de la salud de habla hispana.

utilizando la metodología *GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*. Se utilizó un proceso de consenso anónimo para desarrollar las recomendaciones de la guía clínica antes de la revisión por pares y de la aprobación por las Juntas Directivas de ASPEN y FELANPE.

**Preguntas:** (1) ¿Qué factores describen mejor el estado nutricional de pacientes adultos con FEC? (2) ¿Cuál es la mejor vía para administrar la terapia nutricional (dieta vía oral, nutrición enteral o nutrición parenteral)? (3) ¿Qué aporte energético y proteico proporciona mejores resultados clínicos? (4) ¿El uso de fistuloclis es está asociado a mejores resultados que la terapia estándar? (5) ¿Las fórmulas inmunomoduladoras se asocian a mejores resultados que las estándar? (6) ¿El uso de la somatostatina (o sus análogos) proporciona mejores resultados que el tratamiento médico estándar? (7) ¿Cuándo está indicada la terapia nutricional parenteral domiciliaria?

**Palabras clave:** fístula del tracto gastrointestinal, fístula enterocutánea, terapia nutricional.

**Questions:** In adult patients with enterocutaneous fistula: (1) What factors best describe nutrition status? (2) What is the preferred route of nutrition therapy (oral diet, enteral nutrition, or parenteral nutrition)? (3) What protein and energy intake provide best clinical outcomes? (4) Is fistuloclysis associated with better outcomes than standard care? (5) Are immune-enhancing formulas associated with better outcomes than standard formulas? (6) Does the use of somatostatin or somatostatin analogue provide better outcomes than standard medical therapy? (7) When is home parenteral nutrition support indicated?

**Keywords:** GI fistula; Enterocutaneous fistula; Nutrition support.

## ANTECEDENTES

Fístula enterocutánea (FEC) se define como un trayecto anormal entre el tracto gastrointestinal y la piel. Pueden ocurrir en forma espontánea en pacientes con malignidad subyacente, exposición a radiación o condiciones inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal; pero se desarrollan más comúnmente como complicación de cirugía gastrointestinal. Las FEC pueden clasificarse según la anatomía de la zona de la fístula, incluyendo sitio de origen y volumen de gasto. Defectos enterales pequeños (< 1 cm) y trayectos fistulosos largos (> 2 cm) son condiciones que favorecen el cierre espontáneo, mientras que la falta de continuidad intestinal, la presencia de un absceso adyacente, inflamación o estenosis intestinal, radioterapia, la presencia de material extraño y la obstrucción distal son factores que se asocian a falla de cierre espontáneo<sup>(1)</sup>. Fístula enteroatmosférica se define como una conexión entre el tracto gastrointestinal y la atmósfera (es decir, cuando el intestino está expuesto), representa un subtipo de FEC que casi nunca se cierra espontáneamente<sup>(2)</sup>. La pérdida de líquido intestinal que se produce en pacientes con FEC puede resultar considerable, no solo de líquido, sino de electrolitos, minerales y proteínas, lo que contribuye a complicaciones como deshidratación, desequilibrio electrolítico y desnutrición. Existe una asociación entre FEC de alto gasto (definida como gasto superior a 500 mL en 24 horas) y mayores tasas de mortalidad en comparación con FEC de bajo gasto<sup>(1,3)</sup>.

El estándar de cuidado médico se centra en el control de la sepsis, cuidados de la herida y la optimización de líquidos, electrolitos y estado nutricional<sup>(3,4)</sup>. Los pacientes con FEC a menudo se encuentran desnutridos debido a su diagnóstico de base, a la disminución en la ingesta calórica, al aumento de requerimientos de proteína asociados a la inflamación sistémica y a la mayor pérdida de nutrientes asociada al gasto de la fístula. Los objetivos de la terapia nutricional son: proporcionar los requerimientos calóricos estimados, mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos, y mejorar el cierre espontáneo de la FEC siempre que sea posible. La nutrición parenteral (NP) junto con el ayuno se han utilizado de manera tradicional para proporcionar la nutrición necesaria mientras se intenta reducir el gasto de la fístula, mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos y promover el cierre espontáneo. Los análogos de la somatostatina también han sido utilizados en un intento de reducir el gasto de la fístula y favorecer el cierre espontáneo. Dependiendo de la ubicación de la fístula y el volumen del gasto, el uso de dieta oral o Nutrición Enteral (NE) se ha propuesto como un medio para alimentar al paciente y preservar la integridad de la mucosa intestinal. Esto puede incluir la reinfusión del gasto de un orificio fistuloso proximal a uno distal, además de (o exclusivamente) la infusión de fórmula enteral través de un orificio fistuloso distal, lo que se conoce como fistuloclis<sup>(2)</sup>. El uso de fistuloclis se ha intentado en pacientes con fístula enteroatmosférica ya que su cierre espontáneo

es poco probable<sup>(2)</sup>. En pacientes con fistulas que no cierran de forma espontánea con tratamiento médico estándar, puede estar indicado el tratamiento quirúrgico. La cirugía en general, no se recomienda hasta por lo menos 3 meses después de la lesión inicial, una vez que el paciente está mejor nutrido y se ha resuelto la respuesta inflamatoria aguda<sup>(3)</sup>. Por lo tanto, los pacientes con FEC pueden requerir manejo médico a largo plazo y cuando es posible, egresar del hospital con nutrición enteral (NE) o parenteral (NP), monitoreo estrecho de líquidos y electrolitos y cuidado de heridas complejas mientras se logran las condiciones óptimas para la intervención quirúrgica.

Los pacientes con FEC requieren un abordaje interdisciplinario y plantean un reto importante para los médicos, nutricionistas, especialistas en cuidados de heridas y estomas, dietistas, farmacéuticos y otros profesionales de la salud. Las guías para optimizar el estado nutricional en estos pacientes son a menudo vagas, basadas en estudios clínicos limitados y por lo general dependen de experiencia individual y en ocasiones, institucional. Dichas guías se enfocan en el manejo integral de la FEC centrándose en el manejo médico y quirúrgico mientras que la terapia nutricional es revisada de manera superficial. Los requerimientos de nutrientes específicos, la vía de administración de la nutrición, el papel de la inmunonutrición y el uso de análogos de la somatostatina en el tratamiento de pacientes con FEC no están bien definidos. El objetivo de esta guía clínica es desarrollar recomendaciones específicas para la terapia nutricional de pacientes adultos con FEC.

## METODOLOGÍA

Esta guía clínica se desarrolló bajo la dirección conjunta de los Consejos de Administración de la Sociedad Americana de Nutrición parenteral y Enteral [*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)*] y la Federación Latino Americana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE). Ambas organizaciones asocian profesionales de la salud que representan las áreas de Medicina, Enfermería, Farmacia, Dietética y Nutrición. La misión de ambas sociedades es mejorar la atención al paciente a través del avance de la ciencia y la práctica de la nutrición clínica y metabolismo; ambas trabajan eficazmente para apoyar la atención de calidad al paciente, la educación e investigación en los campos de la nutrición clínica y el soporte metabólico en todos los entornos sanitarios.

Estas guías clínicas se basan en el consenso general de profesionales de la salud que han equilibrado los beneficios potenciales de la terapia médica nutricional contra los riesgos de la misma. Sin embargo, el juicio del profesional de la salud es el principal componente de una atención médica de calidad; debido a que las guías no pueden incluir cada variante en las circunstancias, el médico debe ejercer siempre el juicio profesional en su aplicación. Estas guías clínicas pretenden complementar, mas no reemplazar, la formación y el juicio profesional.

El proceso de creación de guías de práctica clínica de ASPEN ha adoptado los conceptos del grupo de trabajo *GRADE (Grading Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)*<sup>(5-8)</sup>, cuya descripción fue publicada en forma completa<sup>(9)</sup>. Se desarrollaron 7 preguntas clínicas específicas sobre el manejo de la terapia nutricional en pacientes con FEC por un grupo internacional de expertos y los resultados clínicos relevantes fueron identificados por ellos.

Se realizó una búsqueda rigurosa de artículos entre enero de 1995 y junio de 2016 en la base de datos *PubMed/MEDLINE*, según la técnica descrita por McKeever, et al<sup>(10)</sup>. Se utilizó el concepto médico de partida (*MeSH – Medical Subject Heading*) “*Fistula*” (Fístula) en la base de datos *MEDLINE* y se cruzaron referencias con los conceptos médicos de partida (*MeSH*) “*Nutritional Support*” (Soporte Nutricional), “*Parenteral Nutrition Solutions*” (Soluciones de Nutrición Parenteral), “*Enteral Nutrition*” (Nutrición Enteral), “*Food*” (Comida), “*Dietetics*” (Dietética), “*Fat Emulsions, Intravenous*” (Emulsiones Lipídicas, Intravenosas) y “*Parenteral Nutrition, Home*” (Nutrición Parenteral, Domicilio). Estas citas se restringieron a referencias cruzadas con el concepto médico de partida (*MeSH*) “*Humans*” (Humanos). Posteriormente se realizó una búsqueda en la base de datos *PubMed (no-MEDLINE)* utilizando los términos descritos en la Figura 1. Para proteger la búsqueda contra términos no catalogados en *MEDLINE*, se realizó una búsqueda final en la misma base de datos (*MEDLINE*) apoyada solo en citas con texto restringido que contuviera dichos términos en su título o en el resumen. Luego se realizaron estrategias de búsqueda análogas en otras 3 bases de datos *no-MEDLINE (EMBASE, CINAHL y Cochrane Central)*.

Los resúmenes obtenidos se revisaron y analizaron con base en el criterio de inclusión: “pacientes adultos con FEC” publicados en Inglés, Español y Portugués (lo que aumentó de forma considerable el número de citas disponibles, gracias a la participación de expertos

Latinoamericanos que revisaron artículos en Español y Portugués - Nota del autor). Se incluyeron Ensayos Aleatorios Controlados (“*Randomized Controlled Trials - RCT's*”) y Estudios Observacionales que incluyeran un grupo control. Los resúmenes de estudios que describieran fístulas relacionadas con cirugía bariátrica, fístulas gástricas, esofágicas o pancreáticas, así como abdomen hostil se excluyeron, ya que el cuidado de estas condiciones es sustancialmente diferente a las fístulas de intestino o colon. Así mismo, se excluyeron los resúmenes de terapia nutricional en niños ya que estas guías se orientan a pacientes adultos. Cada manuscrito publicado asociado a algún término incluido se revisó de forma independiente por dos autores, quienes realizaron una evaluación consensada respecto a la calidad de la evidencia para cada estudio. Cuando los estudios reportaban resultados de manera similar, sus datos se incluyeron en el programa *Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca)* para crear gráficos tipo Diagrama de Efectos (*Forest Plot*) agregando el tamaño del efecto para cada intervención y la evolución del paciente<sup>(11)</sup>. Los Diagramas de Efecto (*Forest Plots*) que respaldan las recomendaciones se incluyen en el texto. La calidad de todo el cuerpo de la evidencia de una determinada intervención y su resultado fueron evaluados y clasificados en un rango de muy bajo a alto<sup>(12)</sup>. Cuando la calidad de la evidencia es muy baja, cualquier estimación del efecto es muy incierta. Cuando la calidad de la evidencia es moderada, es probable que investigaciones posteriores afecten la estimación del efecto y podrían cambiar la magnitud del efecto. Cuando la calidad de la evidencia es alta, es probable que investigaciones posteriores modifiquen la magnitud del efecto. Las tablas con el resumen de evidencias se encuentran en el apéndice en línea (del artículo original – Nota del autor). Un equipo de autores redactó cada recomendación y su razonamiento. Estas afirmaciones fueron discutidas en conferencias telefónicas y se estableció un consenso usando un modelo *Delphi* modificado anónimo; donde al menos 60 % de congruencia fue necesaria para establecer tal consenso. Las opiniones disidentes para un consenso son discutidas en el razonamiento de la recomendación. Se atribuyó un grado de recomendación de forma independiente al cuerpo de la evidencia<sup>(5)</sup>. Se hizo una recomendación “fuerte” (*strong*) cuando la calidad de la evidencia fue alta y cuando el beneficio supera al daño. Se formularon recomendaciones “débiles” (*weak*) cuando la evidencia era de baja calidad o existían ventajas y desventajas importantes para el paciente.

En caso de no existir estudios disponibles que respondieran directamente alguna de las preguntas planteadas por los autores de la guía, el proceso de consenso fue utilizado con la notación de que la recomendación fue hecha basada en un consenso de expertos ya que no hay evidencia utilizable.

Esta guía clínica fue revisada por expertos clínicos, internos y externos, de ambas organizaciones. Los equipos autor y revisor de esta guía incluyeron miembros de cada uno de los grupos profesionales que utilizarán la guía (Dietética, Enfermería, Medicina, Nutriología, Farmacia e Investigación), así como la Junta Directiva de ASPEN y revisores de FELANPE. Todos los autores participaron en el proceso de elaboración de la guía de forma voluntaria. La organizaciones que desarrollaron la guía clínica (ASPEN y FELANPE) no recibieron apoyo comercial para el proyecto. La revisión de esta guía clínica no está previsto hasta que exista mayor investigación disponible.

## RESULTADOS

En total, se revisaron 872 citas y resúmenes para ser incluidos (638 de *PubMed/MEDLINE*, 34 de *EMBASE*, 15 de *CINAHL* y 185 de *Cochrane Central*). De estas citas, 6 ensayos aleatorios controlados y 20 estudios observacionales controlados cumplieron con los criterios de inclusión. Otros artículos de revisión fueron utilizados como respaldo para redactar los razonamientos o los antecedentes. Se encontraron ensayos aleatorios controlados para redactar solo una recomendación (pregunta 6). Cuatro recomendaciones se basaron en estudios observacionales controlados y las 2 restantes en consenso de expertos. Los autores no tuvieron opiniones disidentes en ninguna pregunta.

### **Pregunta 1: En pacientes adultos con FEC ¿Qué factores describen mejor el estado nutricional?**

**Recomendación:** Sugerimos lo siguiente:

- La desnutrición debe diagnosticarse con base en la historia nutricional, incluyendo la pérdida no intencionada de peso y la estimación de ingesta calórica o de nutrientes; así como la exploración física.
- La evaluación nutricional deberá realizarse al momento en que se hace el diagnóstico de la FEC. En caso de que el paciente no se encuentre desnutrido en dicho momento, deberán realizarse evaluaciones nutricionales periódicas ya que los pacientes con



fistulas tienen una alta probabilidad de desnutrirse debido a la malabsorción de nutrientes, la pérdida de líquidos y electrolitos y la sepsis.

- Pueden obtenerse concentraciones de proteínas séricas antes y durante la terapia nutricional ya que son indicadores pronósticos de evolución, sin embargo no son marcadores nutricionales sensibles.

**Calidad de la evidencia:** muy baja.

**Razonamiento:** la evaluación del estado nutricional al momento del diagnóstico de la FEC se puede realizar usando diversas herramientas, aunque ninguna ha sido validada específicamente para su uso en FEC. La Valoración Global Subjetiva (VGS) clasifica a los pacientes en Nivel A (bien nutrido), Nivel B (desnutrición moderada o sospecha de desnutrición), o Nivel C (desnutrición severa) con base en la ingesta de alimentos, la pérdida de peso, una evaluación funcional y el examen físico<sup>(13)</sup>. Los criterios de consenso publicados por la Academia de Nutrición y Dietética y ASPEN sugieren la identificación de 2 o más de las siguientes 6 características para detectar y diagnosticar desnutrición: insuficiente consumo de energía, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, pérdida de grasa subcutánea, acumulación de líquido localizada o generalizada que puede ocultar la pérdida de peso y estado funcional disminuido medido a través de fuerza de prensión de la mano<sup>(14)</sup>. Aunque todas estas herramientas incluyen la evaluación de pérdida de peso, es posible que fallen en el diagnóstico de desnutrición en el paciente con sobrepeso u obesidad. Los pacientes obesos críticamente enfermos desnutridos pueden tener un riesgo mayor de muerte en comparación con pacientes obesos sin desnutrición<sup>(15)</sup>. Un historial completo de consumo de energía/nutrientes y la pérdida de peso son parámetros importantes de evaluación nutricional que deben obtenerse en todos los pacientes, incluyendo aquellos con un Índice de Masa Corporal (IMC) alto.

Los estudios incluidos fueron de diseño observacional y utilizaron IMC, pérdida de peso y niveles de proteína sérica para definir desnutrición (Tabla suplementaria S1). Hubo variabilidad significativa entre los estudios respecto a la inclusión de parámetros nutricionales. Solo un estudio<sup>(16)</sup> evaluó desnutrición mediante la VGS. Ningún otro estudio utilizó una herramienta de evaluación nutricional validada.

Cuatro estudios examinaron pérdida involuntaria de peso<sup>(17-20)</sup>. Se desconoce si la pérdida de peso predispone al desarrollo de la FEC o si es una consecuencia

del curso clínico y el tratamiento de la enfermedad. No sería extraño que la pérdida de peso predispusiera la presentación de una FEC dado el diagnóstico subyacente en los pacientes que las desarrollan (cáncer de tubo digestivo, traumatismos, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis por radiación). Sin embargo, en al menos un estudio retrospectivo de 53 pacientes en un período de 10 años, se observó pérdida de peso al momento de presentar los síntomas en 21,2 % de quienes presentaron cierre espontáneo y 20 % de quienes no<sup>(19)</sup>. En la práctica clínica, es razonable documentar la pérdida y el cambio de peso al momento de la presentación de síntomas y durante el tratamiento de la FEC.

Mientras que el monitoreo de proteínas séricas era común en los años 80 y 90, ahora se reconoce que dichas medidas carecen de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la desnutrición. La disminución de las concentraciones plasmáticas de albúmina, transferrina, proteína transportadora de retinol y prealbúmina pueden ser una consecuencia de la inflamación relacionada con la FEC. Aún sin ser un parámetro nutricional adecuado, la disminución en la concentración de proteínas séricas puede tener significancia pronóstica. En un estudio retrospectivo durante un período de 10 años<sup>(19)</sup>, el aumento en la concentración de albúmina sérica posterior al uso de NP se asoció a un gasto por fístula significativamente menor y mejoría en la tasa de cierre espontáneo. La probabilidad de cierre espontáneo de la fístula fue 18,1 veces mayor cuando la albúmina sérica mejoró que cuando no lo hizo<sup>(16)</sup>. En un estudio prospectivo de manejo de FEC con terapia nutricional enteral y parenteral, la concentración de albúmina sérica disminuyó durante el tratamiento de la FEC pero volvió a niveles preoperatorios después del cierre de la fístula<sup>(18)</sup>. En contraste, en una gran cohorte de 277 pacientes, la albúmina sérica no fue un factor predictivo independiente de resultados clínicos<sup>(21)</sup>, hallazgo confirmado en una observación retrospectiva de 79 pacientes con FEC<sup>(22)</sup>. Sin embargo, la mayor concentración de transferrina sérica predijo el cierre espontáneo y la baja concentración de transferrina, proteína transportadora de retinol y prealbúmina fueron predictores de mortalidad<sup>(22)</sup>. Los pacientes que recibieron NP con aumento en las concentraciones de albúmina sérica y gasto de FEC < 500 mL/d, presentaron cierre espontáneo en 93,3 % en comparación con 70 % de falla de cierre entre los pacientes con concentraciones bajas de albúmina sérica y gasto por fístula ≥ 500 mL/d<sup>(22)</sup>.

## **Pregunta 2: En pacientes adultos con FEC ¿Cuál es la ruta de terapia nutricional recomendada (dieta vía oral, NE o NP)?**

### **Recomendación**

- Sugerimos que, después de haber logrado una estabilización en el balance de líquidos y electrolitos, la dieta oral o NE pueden ser factibles y toleradas en pacientes con fístulas enterocutáneas de bajo gasto (< 500 mL/d - lo que sugiere que no existe obstrucción distal). Sin embargo, pacientes con FEC de alto gasto (> 500 mL/d) pueden requerir NP para cubrir los requerimientos de líquidos, electrolitos y nutrientes que permitan el cierre espontáneo o quirúrgico de la FEC.

**Calidad de la evidencia:** muy baja.

**Razonamiento:** la capacidad de administrar NE temprana en el periodo post-operatorio puede reducir la posibilidad de desarrollar FEC en pacientes con abdomen abierto<sup>(23)</sup>. Sin embargo, el número de estudios que evalúen el resultado asociado al uso de NP o NE una vez que se ha formado una FEC es limitado (Tabla suplementaria S2). Dos pequeños estudios, retrospectivos, observacionales (uno usando controles históricos) reportan resultados conflictivos en términos de tasa de cierre espontáneo de fístula además de tener poca potencia estadística para mortalidad<sup>(17,24)</sup>. Un tercer estudio reporta cierre quirúrgico de la fístula más temprano y menos complicaciones en pacientes que recibieron NE dentro de los primeros 14 días a partir de su admisión al hospital en comparación con quienes recibieron NE después de 14 o más días<sup>(25)</sup>. No se encontró ningún ensayo aleatorio controlado que comparara NE con NP tras la formación de una FEC.

Cuando se produce una fístula, el objetivo inmediato es lograr el equilibrio hidroelectrolítico, así como establecer la ubicación de la fístula, cuantificar el gasto y descartar una obstrucción distal. La evaluación detallada de las características de la fístula (localización exacta, longitud) puede no ser factible en ese momento ya que el trayecto fistuloso aún no madura. En ausencia de obstrucción distal, pacientes con FEC de bajo gasto (< 500 mL/d) pueden tolerar dieta oral. Si la ingesta oral se asocia con un aumento significativo en el gasto de la FEC o no es tolerada por otras razones, la NE es factible y bien tolerada cuando el acceso enteral puede hacerse distal a la fístula (Figura 2). La tolerancia a la NE y la capacidad de cubrir los requerimientos deben ser evaluadas en

forma regular. Si la meta nutricional no puede alcanzarse únicamente con NE, la terapia nutricional mixta (NE y NP) puede estar indicada. Algunos pacientes requerirán NP si el gasto de la FEC es alto (> 500 mL/d), existe obstrucción intestinal, o el gasto de la FEC compromete significativamente el cuidado de heridas y de la piel o dificulta la capacidad para mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos cuando se utiliza NE.

## **Pregunta 3: En pacientes adultos con FEC, ¿Qué aporte de proteína y energía proporcionan mejores resultados clínicos?**

### **Recomendación**

- Basado en el consenso de expertos, sugerimos la provisión de 1,5 – 2,0 g/kg/d de proteína; el aporte energético deberá ser el apropiado a los requerimientos con base en el resultado de la evaluación nutricional. Puede ser necesario un mayor aporte de proteína (hasta 2,5 g/kg/d) en pacientes con fístula enteroatmosférica y fístula de alto gasto.

**Calidad de la evidencia:** basada únicamente en el consenso, debido a que no hay evidencia reciente disponible.

**Razonamiento:** no se encontró evidencia definitiva que evalúe el resultado clínico en relación con el aporte específico de energía o proteína. La falta de estudios en los que se mida el gasto energético o balance nitrogenado en pacientes con FEC es sorprendente. La mayoría de los artículos de revisión se refieren a un estudio observacional retrospectivo de 1964 en el que se trataron 56 casos de pacientes con FEC entre 1953 y 1963<sup>(26)</sup>. Los pacientes que fueron capaces de consumir entre 1.600 y 2.000 kcal/d presentaron menor mortalidad (12 % vs 55 %) y mayor tasa de cierre espontáneo de la fístula (89 % vs 37 %) que las que consumieron < 1.000 kcal/día. Sin embargo, el estudio fue realizado antes de la disponibilidad común de NE o NP y refleja solo aquellos pacientes capaces de consumir tal cantidad de calorías por vía oral. Es probable que esta situación generara un sesgo hacia peores resultados en pacientes gravemente enfermos menos propensos a tolerar la dieta oral.

Estudios observacionales realizados entre 1990 y 2016 reportan metas de energía entre 25 – 30 kcal/kg/d y metas de proteína de 1,5 g/kg/d pero no informan la ingesta real y su relación con resultados clínicos importantes (Tabla suplementaria S3)<sup>(16,17,25,27,28)</sup>. Tres artículos de revisión recientes recomiendan una dosis

de proteína de 1,5 g/kg/d y el aporte energético suficiente para satisfacer el gasto energético basal (GEB) en pacientes con FEC de bajo gasto, así como aumentar la dosis de proteína a 1,5 – 2,5 g/kg/d y el aporte de calorías 1,5 – 2 veces el GEB en pacientes con FEC de alto gasto<sup>(29-31)</sup>. Ninguno de los artículos de revisión disponibles refiere la dosificación de energía y proteína a pacientes obesos con FEC, aunque estos representan un porcentaje significativo de la población.

Nuestra recomendación se basa en los paradigmas de la práctica general del apoyo nutricional que incorporen la evaluación del grado de desnutrición con niveles adecuados del aporte de energía y proteína. El manejo cuidadoso de líquidos, electrolitos y vitaminas es también un aspecto importante de la atención de estos pacientes. En el paciente obeso con FEC, concordamos con las recomendaciones de las guías de nutrición para adultos en cuidado crítico de la ASPEN y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) para determinar los requerimientos calóricos y protéicos<sup>(32)</sup>. En cuanto al aporte energético, se recomienda la provisión de 11 a 14 kcal/kg/d de peso real si el IMC es de 30 a 50 kg/m<sup>2</sup> y 22 a 25 kcal/kg/día de peso ideal si el IMC > 50 kg/m<sup>2</sup>. Para el aporte de proteínas, se recomienda la provisión de 2 g/kg/día de peso ideal para pacientes con IMC de 30 a 40 kg/m<sup>2</sup> y 2,5 g/kg/d de peso ideal si el IMC > 40 kg/m<sup>2</sup><sup>(32)</sup>.

#### **Pregunta 4: En pacientes adultos con FEC ¿El uso de fistuloclis se asocia a mejores resultados que el cuidado estándar?**

**Recomendación:** sugerimos

- Utilizar fistuloclis para terapia nutricional en pacientes con capacidad de absorción intestinal distal al sitio de infusión intacta y cuando no se espera que dicho sitio de la FEC utilizado para infusión cierre de manera espontánea.
- Utilizar fórmulas poliméricas inicialmente y cambiar a una semi-elemental (oligomérica) si se presenta intolerancia.

**Calidad de la evidencia:** muy baja.

**Razonamiento:** se define fistuloclis como la infusión de una fórmula de NE a través del estoma distal de una FEC con o sin la reinfusión del gasto del orificio fistuloso proximal. Esta técnica solo debe iniciarse después de haber confirmado la integridad y permeabilidad del intestino delgado más allá del orificio fistuloso más

distal y en FEC en las que no se espera un cierre espontáneo. Se puede ubicar un acceso enteral en el orificio fistuloso distal con una sonda o catéter y la fórmula de NE y el quimo se infunden a través del orificio. La idea central es usar el intestino para alimentar tanto al paciente como a la mucosa intestinal y reducir al mínimo el uso de NP. La tolerancia es evaluada identificando si el aumento en el gasto de la FEC es manejable en términos de captura de efluentes, mantenimiento del estado de hidratación y la capacidad de administrar una nutrición adecuada y suficiente. Debido a que las fórmulas semi-elementales (oligoméricas) son parcialmente digeridas, un mayor aporte de nutrientes puede lograrse con su uso.

Dos pequeños estudios observacionales, retrospectivos reunieron nuestros criterios de inclusión pero no divulgan resultados que permitan el cálculo de un efecto (Tabla suplementaria S4). El primer estudio reporta el uso de fistuloclis con fórmula enteral (sin reinfundir el gasto de la fistula) en 12 pacientes con fistulas yeyuno-cutáneas o ileo-cutáneas postoperatorias y un gasto promedio de la fistula proximal de 1,360 (rango, 690 - 3,190) mL/d<sup>(33)</sup>. Utilizaron una sonda de gastrostomía con balón que fue insertada distalmente y avanzada 5-10 cm bajo control radiológico. Además de la atención médica estándar que incluyó la administración de NP, se inició la administración de una fórmula polimérica estándar a 30 mL/h, aumentándola 20 mL por hora por día hasta cuando se alcanzó la meta. Se cambió la fórmula a semi-elemental si se presentaba intolerancia. La NP se suspendió cuando la NE alcanzó una velocidad de infusión de 90 mL/h. Al compararlo con la NP exclusiva, el uso de fistuloclis se asoció a un menor costo. La fistuloclis sustituyó con éxito la NP en 11 de los 12 pacientes, con sólo 1 caso fallido. En 6 pacientes, la fistuloclis estuvo asociada a aumento en el gasto de la fistula proximal entre 40 - 330 mL/d y en 4 pacientes, el gasto disminuyó entre 290 - 1540 mL/d. Nueve de los 11 pacientes se sometieron con éxito a cirugía reconstructiva en una mediana de 155 (rango, 19 – 422) días después de haber iniciado la fistuloclis.

El segundo estudio incluyó 95 pacientes con FEC de alto gasto, con intestino restante mayor a 100 cm y función intestinal recuperada<sup>(34)</sup>. El uso de fistuloclis (n = 35), incluyendo fórmula enteral y reinfusión del gasto de la fistula proximal, se comparó con fórmula enteral sin reinfusión de gasto de fistula (n = 60)<sup>(34)</sup>. Definieron fistuloclis como la reinfusión del gasto recolectado de la fistula proximal a la fistula distal a través de una sonda de alimentación, mientras que la fórmula enteral fue

infundida simultáneamente a través de la misma sonda u otra sonda nasoyeyunal. Todos los pacientes recibieron NP durante el estudio. Como en el estudio anterior, una sonda de gastrostomía con balón se insertó en el orificio fistuloso distal. En el grupo de fistuloclis, el gasto del estoma proximal fue recolectado en una bolsa estéril y reinfundido en el extremo distal de la fistula. Se utilizó una fórmula polimérica que se cambió a una fórmula semi-elemental en caso de intolerancia. Parámetros bioquímicos tales como pruebas de función hepática y niveles de proteína C reactiva mejoraron significativamente en los pacientes con fistuloclis. Además, los costos, estancia y mortalidad hospitalarios fueron significativamente más bajos y la sobrevida a 1 año claramente mayor en el grupo de fistuloclis.

**Pregunta 5: En pacientes adultos con FEC ¿Las fórmulas inmunomoduladoras se asocian a mejores resultados que las fórmulas estándar?**

**Recomendación**

- No podemos recomendar fórmulas inmunomoduladoras multi-componente para mejorar los resultados del tratamiento de FEC debido a la falta de evidencia. Sugerimos que la administración de glutamina por vía oral agregada a la NP puede mejorar la mortalidad y la tasa de cierre de fistulas.

**Calidad de la evidencia:** muy baja.

**Razonamiento:** los nutrimentos inmunomoduladores han sido utilizados y recomendados para varias condiciones cuyas complicaciones incluyen el desarrollo de una FEC, incluyendo trauma abdominal y cirugía abdominal electiva. Sin embargo, en el contexto del tratamiento de FEC, solo 1 estudio informó el uso de glutamina oral agregado al manejo con NP. Ningún nutriente inmunomodulador, como arginina, ácidos grasos  $\omega$ -3 o nucleótidos, han sido evaluados para el manejo de FEC. La glutamina es un aminoácido condicionalmente esencial y sustrato para enterocitos y linfocitos. La suplementación con glutamina puede mejorar la producción de IgA secretora en la mucosa intestinal. Hipotéticamente, la glutamina puede contribuir al cierre de fistula por mejorar el trofismo de la mucosa intestinal y la respuesta inmunológica. Sin embargo, la eliminación de glutamina es limitada en pacientes con sepsis, insuficiencia renal o hepática, con riesgo potencial de toxicidad.

Un estudio retrospectivo, observacional incluyó 28 pacientes adultos con fístula enterocutánea de intestino delgado de alto gasto, sin evidencia de sepsis, insuficiencia renal o hepática; de ellos, 9 pacientes recibieron glutamina oral (0,3 g/kg/d) además de NP y los otros 19 pacientes (2 años antes) recibieron solo NP (Tabla suplementaria S5)<sup>(16)</sup>. El grupo de NP más glutamina oral presentó menor mortalidad y menor tiempo de estancia hospitalaria en comparación con el grupo al que solo se administró NP. El análisis univariado identificó a la desnutrición (por VGS), la albúmina sérica baja y el uso de glutamina oral como factores pronóstico asociados a mortalidad y cierre de la fístula. El análisis de regresión logística multivariado demostró mayor tasa de cierre de fístula en los pacientes que recibieron glutamina oral con una razón de momios (OR) de 13,2 (intervalo de confianza [IC] 95 %, 1,1 – 160,5;  $p = 0,04$ ) y en pacientes no desnutridos (OR, 15,4; IC 95 %: 1,1 – 215,5;  $p = 0,04$ ).

**Pregunta 6: En pacientes adultos con FEC ¿El uso de somatostatina o sus análogos proporciona mejores resultados que el tratamiento médico estándar?**

**Recomendación**

- Recomendamos el uso de análogos de la somatostatina en pacientes adultos con FEC de alto gasto (> 500 mL/d) como un método para reducir el gasto de efluentes y mejorar la tasa de cierre espontáneo.

**Calidad de la evidencia:** moderada.

**Razonamiento:** la somatostatina y sus análogos han sido utilizados para tratar fistulas gastrointestinales (GI) y pancreáticas debido a su capacidad de inhibir la liberación y los efectos secretores de una gran variedad de hormonas GI, así como aumentar la absorción de agua y electrolitos prolongando el tiempo de tránsito intestinal<sup>(35)</sup>. El efecto general que se pretende es reducir el volumen de las secreciones GI como un método para reducir el gasto de la fístula y promover de tal modo su cierre espontáneo. Seis Ensayos Aleatorios Controlados (EAC) y 5 estudios observacionales cumplieron con los criterios de inclusión para evaluar el uso de la somatostatina o sus análogos (octreótide, lanreótide) en pacientes adultos con FEC. El grupo de tratamiento recibió por lo general una infusión continua de 250 mcg/h de somatostatina o 100 mcg de octreótide por vía subcutánea 3 veces al día durante 10 – 20 días,



o lanreótide 30 mg intramuscular cada 10 días. No se encontraron estudios que utilizaran octreótide de depósito (acción prolongada) o de octreótide añadido a la mezcla de NP. Se proporcionó el tratamiento médico estándar de FEC a todos los pacientes (grupos experimental y control) que a menudo incorporan NP, pero la vía y los detalles de aporte nutricional no se describieron de manera sistemática.

Hemos confiado en los datos reportados por los EAC sobre el uso de somatostatina o sus análogos para el tratamiento de FEC (Tabla suplementaria S6)<sup>(27,36-40)</sup>. De estos ensayos comparables que fueron descritos originalmente como aleatorios, solo 3 de 6 fueron cegados al tratamiento y solo 2 de ellos utilizaron un análisis por intención de tratar. La calidad de la evidencia se redujo de alto a moderado con base en el riesgo de sesgo. Un meta-análisis de 3 EAC que cumplieron con los criterios de inclusión mostró una reducción significativa del gasto de la fistula con el uso de somatostatina o sus análogos al compararlos con controles (diferencia ponderada promedio [*Weighted Mean Difference -WMD*], 21,13 %; IC 95 %, 6,51 – 35,75;  $p = 0,005$ ) (Figura 3). Un meta-análisis de 6 EAC que cumplieron con los criterios de inclusión mostró una mayor probabilidad de cierre espontáneo de la fistula al agregar somatostatina o sus análogos al compararlo con la atención médica estándar (Razón de momios [*OR*] 2,82, IC 95 %, 1,77 – 4,51;  $p < 0,0001$ ) (Figura 4). Un meta-análisis de 4 EAC que cumplieron con nuestros criterios de inclusión mostró una reducción en el tiempo para lograr el cierre de la fistula favoreciendo a análogos de la somatostatina con una diferencia ponderada promedio = - 6,45 días (IC 95 %, - 9,67 a - 3,23) (Figura 5). El tiempo de estancia hospitalaria, costos y tasas de complicación no se informaron constantemente en estos ensayos, por lo que no pudieron ser incluidos en el meta-análisis.

Aunque el uso de análogos de somatostatina ha sido en general bien tolerado, su efecto fisiológico sobre hormonas gastrointestinales puede incluir el aumento en el riesgo de estasis biliar, coledocistitis, disfunción hepática, hipoglucemia e hiperglucemia. También se han reportado trastornos gastrointestinales como diarrea, náusea y malestar abdominal<sup>(35)</sup>. Se recomienda vigilar las cifras de glucosa en sangre y sus variaciones recibir tratamiento. La vía subcutánea de administración se ha asociado a dolor en el sitio de inyección; así mismo, la frecuencia de la dosis, cada 8 horas, puede resultar difícil para los pacientes con manejo domiciliario. Por último, el costo económico elevado y los desafíos para su reem-

bolso constituyen una barrera más para el uso de análogos de somatostatina. Se sugiere un enfoque selectivo para determinar el uso apropiado de análogos de somatostatina en pacientes con FEC. Los pacientes con FEC de gasto alto (>500 mL/d) tienen más probabilidades de beneficiarse de sus efectos, debido al impacto de una reducción del 20% del gasto de la fistula en comparación con los pacientes con fistulas de bajo gasto. Puede realizarse una prueba con el fin de evaluar la eficacia de los análogos de somatostatina para el cierre de la fistula, la duración adecuada de esta prueba parece ser entre 10 y 20 días con base en los EAC disponibles, aunque algunos reportan menos días para lograr una reducción del volumen de gasto de la fistula. El uso de somatostatina ha demostrado mejorar el cierre espontáneo de la fistula, también se anticipa que la reducción en el volumen del gasto por la fistula podría mejorar la capacidad de lograr el equilibrio hidroelectrolítico, facilitar el manejo de las bolsas de ostomía y en general hacer más fácil el manejo domiciliario de pacientes con FEC.

### **Pregunta 7: En pacientes adultos con FEC, ¿cuándo está indicada la terapia de nutrición parenteral domiciliaria (NPD)?**

#### **Recomendación**

- Basado en el consenso de expertos sugerimos considerar Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD) cuando el paciente está médicamente estable y el gasto de la fistula es manejable, así como en pacientes con fistulas de alto gasto (> 500 mL/d) cuya reparación quirúrgica aún no se recomienda.

**Calidad de la evidencia:** basada únicamente en el consenso, debido a que no hay evidencia reciente disponible.

**Razonamiento:** los pacientes con FEC de alto gasto comienzan a menudo con NP durante la hospitalización, como parte de una estrategia para estabilizar el equilibrio hídrico y nutricional, permitiendo la maduración del trayecto fistuloso. Una vez estables, los pacientes con gasto por la fistula manejable y una adecuada protección de la piel, pueden ser considerados para su egreso a un ambiente domiciliario ya que necesitarán de un período de tiempo prolongado para mejorar sus condiciones antes de un procedimiento quirúrgico definitivo. Los pacientes con fistulas de bajo gasto (< 500 mL/d) pueden tolerar dieta por vía oral o Nutrición Enteral sin exacerbar el gasto de la

fístula, como se señaló en la pregunta 2. A finales de la década de 1970 comenzaron a aparecer reportes de caso sobre el uso de NPD en pacientes con FEC (Tabla Suplementaria S7)<sup>(41)</sup>. Una serie de casos más reciente describe una estancia hospitalaria promedio de 20 días antes del alta del hospital, seguida de un período de 75 días (promedio) con NPD en 15 pacientes, 5 de los cuales tenían FEC<sup>(42)</sup>. En dicha serie, los pacientes expresaron su preferencia por la NPD sobre la NP en el hospital, con menos estrés familiar y mayor oportunidad de disfrutar de un entorno familiar. En una serie de casos más grande en el Reino Unido, se administró NPD a 143 pacientes con FEC durante un promedio de 5 semanas (rango, 1 - 94 semanas)<sup>(43)</sup>. La base de datos del Registro Nacional de Pacientes con Cuidados Nutricionales *Sustain*<sup>(44)</sup>, menciona que la indicación para NPD fue FEC en 19 % de los pacientes adultos incluidos. Esta tasa es similar (10 % - 36 %) a las tasas reportadas por otros registros internacionales de NPD<sup>(45-48)</sup>. Aunque estos estudios no mencionan resultados clínicos en una manera similar o comparan la NPD con otras formas de terapia nutricional (que permitieran hacer un análisis de resultados), si hacen evidente que la NPD es factible, siempre que existan servicios que provean NPD.

## ÁREAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA

La evidencia respecto al manejo nutricional óptimo en pacientes adultos con FEC es limitada. Solo 1 de 7 recomendaciones creadas para esta guía clínica se basa en ensayos aleatorios controlados. La naturaleza polifacética de la condición y la heterogeneidad de la población generan desafíos para diseñar estudios. Es difícil lograr estudios con adecuado poder estadístico y requieren de colaboración multicéntrica. Gran parte de nuestra práctica actual se basa en estudios clínicos realizados hace más de 20 años, previos a la epidemia de obesidad y de las indicaciones más conservadoras respecto a requerimientos energéticos, al control agresivo de la glucosa y a los protocolos para minimizar infecciones de accesos venosos centrales y complicaciones. Es claro que la investigación adicional dirigida a optimizar el manejo nutricional de pacientes con FEC está garantizada.

Es necesario realizar investigación específica que permita establecer los requerimientos de proteína y energía en pacientes con FEC, incluyendo la forma de facilitar la pérdida de peso controlada en pacientes obesos. Las siguientes, son preguntas adicionales que también deben ser contestadas:

- ¿Cómo influye la anatomía y la ubicación de la FEC en los requerimientos nutricionales y en la ruta óptima para administrar la terapia nutricional?
- ¿Qué estrategias son efectivas para optimizar el uso de nutrición enteral, así como el uso de fistulocclisis?
- ¿Qué aporte de energía y proteína es el más efectivo en términos de tratamiento de la FEC? ¿Dichos requerimientos varían en pacientes desnutridos o en obesos?
- ¿Qué pacientes se benefician del reposo intestinal como método para controlar el gasto por la fístula y permitir su cierre?
- ¿Es compatible y efectiva la somatostatina cuando se administra como componente de la mezcla de NP?
- ¿Es efectiva la administración de nutrimentos inmuno-moduladores en el manejo de fístulas entero cutáneas?

## Declaración de autoría

V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, J. I. Diaz Pizarro Graf, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compber contribuyeron en la concepción y diseño de la investigación; V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, J. I. Diaz Pizarro Graf, A. M. Hall, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compber contribuyeron a la adquisición, análisis e interpretación de los datos; V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, J. I. Diaz Pizarro Graf, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compber redactaron el manuscrito; V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, J. I. Diaz Pizarro Graf, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compber realizaron la revisión crítica del manuscrito; y V. J. Kumpf, J. E. de Aguilar-Nascimento, J. I. Diaz Pizarro Graf, A. M. Hall, L. McKeever, E. Steiger, M. F. Winkler y C. W. Compber declaran ser responsables en su totalidad de garantizar la integridad y exactitud del trabajo. Todos los autores leyeron y aprobaron el manuscrito final.

## Material complementario

Las tablas suplementarias S1-S7 están disponibles en línea en <http://jpen.sagepub.com>.

## Referencias bibliográficas

1. Evenson AR, Fischer JE. Current management of enterocutaneous fistula. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(3):455-64.
2. Majercik S, Kinikini M, White T. Enteroatmospheric fistula: from soup to nuts. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(4):507-12.

3. Lloyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. *Br J Surg*. 2006;93(9):1045-55.
4. Klek S, Forbes A, Gabe S, et al. Management of acute intestinal failure: a position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1209-1218.
5. Schunemann H, Brozek J, Oxman AD. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2. 2009. <http://www.cc-ims.net/gradepr>. Accessed September 27, 2013.
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15.
9. Druyan ME, Compher C, Boullata JL, et al. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(1):77-80.
10. McKeever L, Nguyen V, Peterson SJ, Gomez-Perez S, Braunschweig C. Demystifying the search button: a comprehensive PubMed search strategy for performing an exhaustive literature review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(6):622-35.
11. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMAN) [Computer program]. Version 5.3. 2014. [www.tech.cochrane/revman](http://www.tech.cochrane/revman). Accessed September 7, 2016.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995-8.
13. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987; 11(1):8-13.
14. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(5):730-8.
15. Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2015;43(1):87-100.
16. de Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Dock-Nascimento DB, de Arruda IS, Moreno K, Moreno W. Oral glutamine in addition to parenteral nutrition improves mortality and the healing of high-output intestinal fistulas. *Nutr Hosp*. 2007;22(6):672-6.
17. Dardai E, Pirityi S, Nagy L. Parenteral and enteral nutrition and the enterocutaneous fistula treatment. II. Factors influencing the outcome of treatment. *Acta Chir Hung*. 1991;32(4):305-18.
18. Dardai E, Pirityi S, Nagy L. Parenteral and enteral nutrition and the enterocutaneous fistula treatment. I. Investigations on fistula output, nutritional status complications. *Acta Chir Hung*. 1991;32(4):287-303.
19. Lu CY, Wu DC, Wu IC, et al. Serum albumin level in the management of postoperative enteric fistula for gastrointestinal cancer patients. *J Invest Surg*. 2008;21(1):25-32.
20. Fan CG, Ren JA, Wang XB, Li JS. Refeeding syndrome in patients with gastrointestinal fistula. *Nutrition*. 2004;20(4):346-50.
21. Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1111-21.
22. Kuvshinoff BW, Brodish RJ, McFadden DW, Fischer JE. Serum transferrin as a prognostic indicator of spontaneous closure and mortality in gastrointestinal cutaneous fistulas. *Ann Surg*. 1993;217(6):615-23.
23. Collier B, Guillaumondegui O, Cotton B, et al. Feeding the open abdomen. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(5):410-5.
24. Martinez D, Zibari G, Aultman D, et al. The outcome of intestinal fistulae: the Louisiana State University Medical Center–Shreveport experience. *Am Surg*. 1998;64(3):252-4.
25. Yuan Y, Ren J, Gu G, Chen J, Li J. Early enteral nutrition improves outcomes of open abdomen in gastrointestinal fistula patients complicated with severe sepsis. *Nutr Clin Pract*. 2011;26(6):688-94.
26. Chapman R, Foran R, Dunphy JE. Management of intestinal fistulas. *Am J Surg*. 1964;108:157-64.
27. Haffeeje AA. Surgical management of high output enterocutaneous fistulae: a 24-year experience. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(3):309-16.
28. Xeropotamos N, Nastos D, Nousias V, et al. Octreotide plus total parenteral nutrition in patients with external digestive tract fistulas—an evaluation of our experience. *Ann Gastroenterol*. 2005;18(4):427-33.
29. Yanar F, Yanar H. Nutritional support in patients with gastrointestinal fistula. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2011;37(3):227.
30. Makhdoom ZA, Komar MJ, Still CD. Nutrition and enterocutaneous fistulas. *J Clin Gastroenterol*. 2000;31(3):195-204.
31. Dudrick SJ, Panait L. Metabolic consequences of patients with gastrointestinal fistulas. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2011;37(3):215-25.
32. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40(2):159-211.

33. Teubner A, Morrison K, Ravishankar HR, Anderson ID, Scott NA, Carlson GL. Fistuloclysis can successfully replace parenteral feeding in the nutritional support of patients with enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 2004;91(5):625-31.
34. Wu Y, Ren J, Wang G, et al. Fistuloclysis improves liver function and nutritional status in patients with high-output upper enteric fistula. *Gastroenterol Res Pract* 2014;2014:941514.
35. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med.* 1996;334(4):246-54.
36. Gayral F, Campion JP, Regimbeau JM, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of the efficacy of lanreotide 30 mg PR in the treatment of pancreatic and enterocutaneous fistulae. *Ann Surg.* 2009;250(6):872-7.
37. Sancho JJ, di Costanzo J, Nubiola P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of early octreotide in patients with postoperative enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 1995;82(5):638-41.
38. Hernandez-Aranda JC, Gallo-Chico B, Flores-Ramirez LA, Avalos-Huante R, Magos-Vazquez FJ, Ramirez-Barba EJ. Treatment of enterocutaneous fistula with or without octreotide and parenteral nutrition [in Spanish]. *Nutr Hosp.* 1996;11(4):226-9.
39. Leandros E, Antonakis PT, Albanopoulos K, Dervenis C, Konstadoulakis MM. Somatostatin versus octreotide in the treatment of patients with gastrointestinal and pancreatic fistulas. *Can J Gastroenterol.* 2004;18(5):303-6.
40. Torres AJ, Landa JJ, Moreno-Azcoita M, et al. Somatostatin in the management of gastrointestinal fistulas: a multicenter trial. *Arch Surg.* 1992;127(1):97-100.
41. Oakley JR, Steiger E, Lavery IC, Fazio VW. Catastrophic enterocutaneous fistulae; the role of home hyperalimentation. *Cleve Clin Q.* 1979;46(4):133-6.
42. Evans JP, Steinhart AH, Cohen Z, McLeod RS. Home total parenteral nutrition: an alternative to early surgery for complicated inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg.* 2003;7(4):562-6.
43. Hollington P, Mawdsley J, Lim W, Gabe SM, Forbes A, Windsor AJ. An 11-year experience of enterocutaneous fistula. *Br J Surg.* 2004;91(12):1646-51.
44. Winkler MF, DiMaria-Ghalili RA, Guenter P, et al. Characteristics of a cohort of home parenteral nutrition patients at the time of enrollment in the sustain registry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(8):1140-9.
45. Wang MY, Wu MH, Hsieh DY, et al. Home parenteral nutrition support in adults: experience of a medical center in Asia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(4):306-10.
46. Brandt CF, Hvistendahl M, Naimi RM, et al. Home parenteral nutrition in adult patients with chronic intestinal failure: the evolution over 4 decades in a tertiary referral center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(7):1178-1187.
47. Elia M, Stratton RJ, Holden C, et al. Home artificial nutritional support: the value of the British Artificial Nutrition Survey. *Clin Nutr.* 2001; 20(suppl 1):61.
48. Hallum NS, Tan LB, Baxter JP, McKee RF. Home parenteral nutrition: outcome and seven year prospective follow up in a nationwide adult population. *e-SPEN J.* 2012;7:e30-e34.