

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados del tratamiento de fístulas enterocutáneas en pacientes con cáncer

Dr. Gabriel González-Ávila,* E.N. María Eugenia Quezada-Ramírez,*

Dr. Ernesto Jiménez Pardo,* Dra. Herlinda Bello-Villalobos*

* Departamento de Medicina Interna, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Gabriel González-Ávila. Gemelos 164, Prado Churubusco; México, D.F. C.P. 04230. Tel.: 5670-1027.

Correo electrónico: glzag7@hotmail.com, gabriel.gonzalez@imss.gob.mx

Recibido para publicación: 6 de enero de 2004.

Aceptado para publicación: 22 de febrero de 2005.

RESUMEN Antecedentes: a pesar de los avances alcanzados, las fístulas enterocutáneas representan una complicación de tratamiento difícil con una tasa de mortalidad de 25 a 50%. La presencia de cáncer incrementa la frecuencia de muerte y dificulta su tratamiento. A la fecha son pocos los datos disponibles en enfermos con cáncer. **Objetivo:** evaluar los resultados del tratamiento de fístulas enterocutáneas en pacientes con cáncer. **Métodos:** se estudiaron 76 pacientes con cáncer, con edad promedio de 56.8 ± 13.5 años, quienes recibieron tratamiento primario con intento curativo y que presentaron una fístula enterocutánea, atendidos en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de 1992 a 2002. **Resultados:** el cierre de la fístula se logró en 52 pacientes, en 41 de ellos se resolvieron espontáneamente y once requirieron de tratamiento quirúrgico. El tiempo promedio de tratamiento en quienes se alcanzó un cierre espontáneo fue de 20 días, su tratamiento incluyó nutrición artificial y octreótida. De los 24 pacientes que murieron, 21 presentaron sepsis. La muerte se relacionó a fístulas de origen posquirúrgico (82%; $p = 0.024$), de gasto alto (57%; $p = 0.001$) y localizadas en íleon (45%; $p = 0.040$). **Conclusiones:** la tasa de cierre espontáneo es alta y la cirugía es una alternativa óptima de tratamiento. La frecuencia de muerte es moderada y ocurre principalmente por sepsis.

Palabras clave: fístulas enterocutáneas, cáncer.

SUMMARY Background: Despite of advances obtained today, the enterocutaneous fistula has a mortality rate from 25 to 50%. The presence of cancer increases death frequency and makes difficult its treatment. **Objective:** Evaluate the results of management of enterocutaneous fistula in cancer patients. **Methods:** Seventy six cancer patients with average age of 56.8 ± 13.5 years old and received curative primary treatment for malignancy at the Oncology Hospital, National Medical Center in Mexico who developed an enterocutaneous fistula between 1992 and 2002 were studied. **Results:** Resolution of fistula was obtained in 52 patients (68.4%). Among these 52, 41 fistulae (53.9%) resolved spontaneously, and 11 required surgical treatment. All patients were treated with parenteral nutrition and octreotide. The meantime to fistula resolution, in those patients whose fistula was spontaneously resolved, was 20 days. Among the 24 patients who died, 21 had sepsis. Fistula-related mortality was highest in those patients with postoperative origin (82%; $p = 0.024$), of high output (57%; $p = 0.001$) and ileum site (45%; $p = 0.04$). **Conclusions:** The spontaneous closure is high and the surgical treatment is the best option. The mortality rate is moderate and sepsis the most frequent cause of death.

Key words: Enterocutaneous fistula, cancer patients.

ANTECEDENTES

Aun con los avances alcanzados en el tratamiento de las fístulas enterocutáneas, la tasa de mortalidad es tan alta

como 50%.¹⁻³ Las causas principales de muerte son desnutrición (78%), desequilibrio hidroelectrolítico (61%) y sepsis (67%), y se relacionan con fístulas de gasto alto y cuya localización es en duodeno o yeyuno (35%).⁴

El empleo de nutrición parenteral y de octreótida constituyen una parte fundamental de su tratamiento aun antes de considerar una resolución quirúrgica.⁵⁻¹⁷

En pacientes con cáncer el desarrollo de una fístula representa una situación de difícil tratamiento, y éste puede ser complicado por los tratamientos oncológicos previos. La probabilidad de lograr un cierre espontáneo es menor a consecuencia de un mayor deterioro nutricional, citopenias inducidas por quimioterapia y deficiencia inmunológica; de igual manera la posibilidad de una intervención quirúrgica para tratamiento de una fístula se ve limitada por las complicaciones relacionadas con radiación y/o cirugía previa. La frecuencia de muerte en estos pacientes se ha informado entre 35 a 54% en comparación con 5 a 24% en aquellos con una enfermedad benigna.^{1,3,5,9,18-24}

La mayoría de las series informadas sobre fístulas gastrointestinales combinan pacientes con enfermedades benignas y malignas. Algunos de ellos, especialmente cuando evalúan tratamientos (octreótida o nutrición parenteral total) excluyen a aquellos sujetos con diagnóstico de cáncer o que presentan complicaciones derivadas de los tratamientos antineoplásicos, limitando la generalizabilidad de los resultados a este grupo de pacientes. Son pocos los estudios que evalúan esta condición, por ello nuestro objetivo fue evaluar los resultados del tratamiento de fístulas gastrointestinales en pacientes con cáncer.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluó a todos los pacientes atendidos entre enero de 1992 y diciembre de 2002 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, con diagnóstico de cáncer confirmado por histología y que presentaron alguna fístula enterocutánea durante algún momento de su tratamiento oncológico confirmada mediante estudio radiológico contrastado específico (tránsito intestinal o fistulografía), prueba de azul de metileno o visualización directa durante una intervención quirúrgica. Las fístulas fueron clasificadas de acuerdo con su origen anatómico como previamente se ha descrito por Sitges-Serra.³ Las fístulas que producían menos de 500 mL/día fueron denominadas de gasto bajo, mientras que aquellas que produjeron > 500 mL/día fueron denominadas de gasto alto. Toda aquella fístula que ocurrió dentro de los 30 días siguientes a una cirugía fueron consideradas posquirúrgicas y aquellas que se presentaron después de los 30 días fueron denominadas espontáneas; en esta definición fueron incluidas

aquellas fístulas que se presentaron en ausencia del antecedente de cirugía reciente.

En todos los casos se registró el diagnóstico clínico oncológico y tratamientos utilizados. Se analizaron las siguientes características clínicas: género, edad, presencia y tipo de comorbilidad, origen y número de fístulas presentadas, gasto, número y tipo de factores adversos presentes, estado nutricional, concentración sérica de albúmina, tipo de tratamiento nutricional, aporte calórico y proteico, uso de octreótida y su efecto en el gasto, incidencia y tipo de complicaciones, así como estancia hospitalaria. El gasto a través de la fístula fue registrado diariamente desde el inicio hasta el cierre de la fístula o bien, muerte o egreso del paciente.

Se consideraron como variables de resultado al cierre espontáneo (ausencia de gasto a través de la fístula por tres días consecutivos durante la fase de tratamiento, sin recaída en los siguientes 30 días) y muerte.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico para computadora SPSS versión 10.0. Se calcularon frecuencias simples y para la comparación entre grupos formados de acuerdo con la variable de resultado se utilizó χ^2 y la prueba exacta de Fisher según fuera necesario en caso de variables cualitativas; para las variables continuas se utilizó la prueba t de Student. Se utilizó la prueba de regresión logística múltiple a pasos ascendentes para determinar la asociación entre las variables evaluadas y el resultado obtenido. Se consideró una diferencia estadística significativa a un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se estudiaron 76 pacientes, 41 fueron hombres (54%) y 35 mujeres (46%), la edad promedio fue de 56.8 ± 13.5 años.

Veintidós pacientes (29%) presentaban algún tipo de enfermedad crónica asociada; en 13 de ellos había sólo una; en siete, dos; y en dos, tres. La distribución de estas enfermedades fue la siguiente: diabetes mellitus tipo 2, en 14 pacientes (18%); hipertensión arterial, en 12 (15%); insuficiencia renal crónica, en tres (4%); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en dos (3%); hipotiroidismo, en uno (1%) e hipertiroidismo, en un paciente (1%). Excepto cuatro pacientes, todos tenían algún grado de desnutrición al momento de confirmarse la presencia de la fístula. El estado nutricional fue medido de acuerdo con el Índice de Riesgo Nutricional de

Buzby; la mayoría (79%) tenía desnutrición grave con resultado promedio de 80.3 ± 10.5 . La concentración sérica promedio de albúmina fue de 2.7 ± 0.7 g/dL (rango 1.3-4.5 g/dL).

Se identificaron 14 neoplasias diferentes; el cáncer de estómago, de colon y de recto fueron los más frecuentes, en conjunto representaron 63% de todos ellos.

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS FÍSTULAS
ENTEROCUTÁNEAS EN PACIENTES CON CÁNCER

Característica	n (%)
Localización anatómica	
Íleon	34 (44.7)
Yeyuno	29 (38.2)
Duodeno	13 (17.2)
Colon	3 (3.9)
Estómago	2 (2.6)
Clasificación	
I	14 (18.4)
II	56 (73.7)
III	3 (3.9)
IV	3 (3.9)
Origen	
Espontáneo	14 (18.4)
Posquirúrgico	62 (81.6)
Gasto	
Alto	43 (56.6)
Bajo	33 (43.4)
Número de fístulas	
1	71 (93.4)
2	2 (2.6)
3	3 (3.9)
Factores adversos*	
Radioterapia	12 (15.8)
Sepsis	10 (13.2)
Fístulas múltiples	5 (6.6)
Tumor	4 (5.2)
Obstrucción intestinal	2 (2.6)
Complicaciones relacionadas*	
Desequilibrio hidroelectrolítico	15 (19.7)
Sepsis	14 (18.4)
Desnutrición	2 (2.6)

* Los números corresponden a los casos que presentaron la característica referida.

En menor frecuencia se encontró carcinoma de ampulla de Vater (8%), cuello uterino (7%), ovario (4%), páncreas (4%), sarcoma retroperitoneal (3%) y con frecuencias menores a 2% en cada caso, cáncer de esófago, duodeno, yeyuno, endometrio, vejiga y testículo. La distribución por estadio clínico fue muy variada y relacionada con cada tipo de neoplasia. Setenta y tres de los casos fueron tratados mediante cirugía, y los tres restantes fueron tratados exclusivamente con radioterapia. En todos los casos el tratamiento fue primario y con intento curativo. En ninguno de ellos hubo tratamientos combinados o adyuvantes.

Características de las fístulas

De acuerdo con el sitio anatómico, 83% de ellas se localizaron en íleon o yeyuno. Originadas después de la intervención quirúrgica primaria para tratamiento de la neoplasia en 82% de los casos. La mayoría fue fístula única (93%) e identificada en los primeros cinco días después de la cirugía (85%). Más de la mitad de ellas tenían gasto alto con un volumen promedio de 768.1 ± 536.3 mL/día (rango 38-2,246 mL/día), de estos casos 15 se complicaron con desequilibrio hidroelectrolítico. Se encontraron presentes cinco factores adversos para cierre espontáneo, los más comunes fueron radiación ($n = 12$) e infección ($n = 10$). En el *cuadro 1* se presentan las características clínicas de las fístulas.

Tratamiento empleado y sus complicaciones

Todos los casos recibieron restitución del volumen sanguíneo y corrección de los desequilibrios de agua, electrolitos y estado ácido-base según fuera necesario, control del sitio de salida de la fístula con protección de la piel y cuantificación adecuada del gasto, reposo intestinal mediante ayuno y uso de bloqueadores de la secreción ácida gástrica (exceptuando aquellos que se quedaron sin estómago), administración de antibióticos como monodroga o esquemas combinados en presencia de infección peritoneal o de herida quirúrgica.

Se utilizó octreótida en 59 de los pacientes, se incluyó a todos los que tenían fístulas de gasto alto. La duración promedio de uso fue de 24.9 ± 22 días (rango 2-125 días), el efecto máximo se alcanzó al cuarto día de tratamiento con una reducción promedio en el gasto de $50.9 \pm 26.4\%$ respecto al gasto previo al empleo de octreótida.

Todos recibieron tratamiento nutricional artificial, la modalidad preferida fue nutrición parenteral total (NPT) en 87% de los pacientes, en seis casos se administró

CUADRO 2
FACTORES ADVERSOS PARA CIERRE ESPONTÁNEO EN FÍSTULAS ENTEROCUTÁNEAS Y CÁNCER DESPUÉS DE UN ANÁLISIS UNIVARIADO

Fístula	Cierre espontáneo			Muerte		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
Posquirúrgica	2.41	0.86-6.76	0.040	5.19	0.76-35.3	0.024
Ileal	1.65	1.01-2.70	0.044	2.06	1.03-4.11	0.034
Gasto alto (mL/día)						
< 500	1			1		
500-1000	2.22	1.12-4.42	0.02	2.80	1.04-7.53	0.040
> 1000	2.42	1.28-4.55	0.003	3.26	1.32-8.08	0.005

CUADRO 3
FACTORES PREDICTORES DE MUERTE EN FÍSTULAS Y CÁNCER: ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

Variable	β	EE*	p	OR	IC 95%
Cierre espontáneo					
Origen posquirúrgico	1.443	0.727	0.047	3.58	1.34-9.57
Gasto alto	1.276	0.050	0.011	4.23	1.01-17.60
Muerte					
Origen posquirúrgico	-2.489	1.123	0.027	0.083	0.009-0.749
Gasto alto	0.998	0.338	0.003	2.712	1.40-5.26

* EE = error estándar.

nutrición enteral y en cuatro mixta. El aporte calórico promedio diario fue de $1,713.2 \pm 252.7$ calorías por día, a razón de 30.2 ± 4.0 calorías por kilogramo de peso al día y 1.54 gramos de proteína por kg/día. La duración promedio del tratamiento nutricional fue de 30 ± 23.3 días (rango 5-150 días). Se presentaron 15 complicaciones relacionadas con la nutrición, la más frecuente fue infección por catéter en 12 casos, seguida por hiperglucemia en tres casos.

Resultados del tratamiento

En 52 de los 76 casos se logró la resolución de la fístula (68%). De estas 52, 41 fístulas (54%) cerraron espontáneamente y 11 (14%) requirieron de intervención quirúrgica. Murieron 24 pacientes (32%). La causa principal de muerte fue choque séptico ($n = 21$), seguida en dos casos por progresión temprana de residual microscópico tumoral y un caso por trastornos hidroelectrolíticos graves.

Ninguno de los pacientes que requirieron resolución quirúrgica de la fístula presentó alguna complicación, y todos vivieron.

Cuando fueron comparadas las características clínicas de los pacientes (sexo, edad, presencia de comorbilidad, tipo de comorbilidad, estado nutricional, albúmina, índice de riesgo nutricional, tipo y estadio clínico del tumor); características del tratamiento empleado (aporte calórico total, aporte diario de proteínas, días de nutrición, uso y duración de octreótida); ninguna de ellas mostró asociación pronóstica para cierre espontáneo ni muerte después de un análisis univariado y multivariado. En cambio, de las características clínicas de las fístulas (localización, clasificación, origen, tipo de gasto, número de fístulas, presencia de factores adversos y presencia de complicaciones), un origen posquirúrgico, localización en íleon y gasto alto, se identificaron como factores adversos para cierre espontáneo y muerte al realizar un análisis univariado. Cuando dividimos al gasto alto en dos categorías (1:500-1,000 mL/día y 2: > 1,000 mL/día), se observó un gradiente pronóstico clínico y estadísticamente significativo. Después del análisis multivariado, sólo el origen posquirúrgico y el gasto alto conservaron su significancia pronóstica (Cuadros 2 y 3).

El tiempo de estancia hospitalaria fue mayor para aquellos que requirieron de tratamiento quirúrgico sin tener una diferencia significativa respecto a los otros grupos de pacientes.

DISCUSIÓN

Están bien documentadas las consecuencias devastadoras de una fístula enterocutánea que sobre el estado metabólico y nutricional tienen.¹ A pesar de los avances logrados en su tratamiento, las tasas de mortalidad se mantienen en el rango de 15 a 30%, para todos los pacientes. En estudios previos¹⁵⁻¹⁷ se ha identificado que la mortalidad en pacientes con una fístula enterocutánea en presencia de cáncer llega a ser tan alta como 54% en comparación con 16 a 35% en casos de enfermedad no maligna. Pocos son los estudios que evalúan el comportamiento clínico de las fístulas enterocutáneas en pacientes con cáncer. Al respecto, en un trabajo reciente, Chamberlain y cols.¹³ reportan una mortalidad global de 42%; nosotros encontramos una tasa de muerte de 31.5%, comparativamente menor y muy semejante a lo que ocurre en enfermedad benigna. Cuando consideramos las características clínicas de los pacientes no se identificó alguna con importancia pronóstica sobre muerte. Casi todos nuestros pacientes (95%) tenían algún grado de desnutrición antes de la cirugía. A pesar de que en 79% de ellos existía desnutrición grave, ésta no mostró una asociación significativa; tampoco ocurrió cuando se evaluó por separado la concentración sérica de albúmina. Sin embargo, por el pequeño número de pacientes sin desnutrición o con desnutrición leve, no es posible establecer una diferencia clara respecto al estado nutricional. Es factible que tenga una relación estrecha como confirman los diferentes estudios a esta condición como una condición netamente adversa.

El tipo, localización y gasto de la fístula fue diversa en este grupo de pacientes; sobresalieron las fístulas localizadas en intestino delgado (yeyuno e íleon). Cuando comparamos por tipo de gasto, la frecuencia de muerte fue francamente mayor en presencia de gasto alto (44.2% vs. 15.1%). En consecuencia, las fístulas de localización yeyuno-ileal y de gasto alto fueron los principales predictores de muerte. Observamos un gradiente pronóstico adverso respecto a la cantidad de gasto mostrado por la fístula, porque se pudo apreciar la persistencia de gasto alto a pesar del uso de octreótida y a pesar de una reducción significativa (> 30%) respecto al estado basal; así, la probabilidad de morir fue significativamente mayor en presencia de gastos superiores a un litro por día.

La resolución de las fístulas se obtuvo en 52 de 76 pacientes (68%), entre ellas un alto porcentaje cerró espontáneamente (54%); comparativamente, esta frecuencia es más alta a la informada en estudios previos.^{13,15-17} Las fístulas de gasto bajo tuvieron una tasa de cierre espontáneo más alta en comparación con aquellas de gasto alto (61% vs. 39%, respectivamente). Las fístulas tipo I y II tuvieron la tasa mayor de resolución espontánea (66%) y a la vez la tasa más baja de muerte (20%). Aunque dos casos de fístula gástrica mostraron gasto bajo, localizadas en la unión esófago-yeyunal posterior a gastrectomía total, los dos pacientes murieron como consecuencia de peritonitis y septicemia.

El empleo de octreótida redujo sustancialmente el gasto por la fístula y este beneficio se reflejó en la baja incidencia de complicaciones hidroelectrolíticas y de muerte por esta causa. Sin embargo, a pesar de que entre el grupo de pacientes que alcanzaron un cierre espontáneo la frecuencia de uso de octreótida fue mayor, el efecto del octreótida en la promoción de cierre espontáneo, de manera global no mostró una asociación significativa. Estos resultados son consistentes con otros estudios.^{5,9}

Adicionalmente 11 pacientes requirieron de tratamiento quirúrgico, todos ellos llevados a cirugía después de un promedio de tratamiento de tres a cuatro semanas. El tratamiento quirúrgico fue óptimo y consistió en la resección de un segmento de intestino de 20 a 30 cm que incluyó el orificio fistuloso; ningún paciente necesitó reintervención. De manera notoria ninguno de los pacientes que requirieron de resolución quirúrgica presentó peritonitis o septicemia, todos ellos vivieron. El cierre quirúrgico es altamente satisfactorio al compararse con otros grupos de estudio^{13,14} y de manera semejante la infección es también la causa principal de muerte. El principal factor contribuyente a ésta es la contaminación de la cavidad abdominal por gérmenes provenientes del intestino a través de la fístula que drena a cavidad abdominal o bien el proceso de traslocación bacteriana.

Entre los pacientes que murieron se encontraron aquellos con fístulas tipo IV, fístulas con trayectos cortos y epitelizados o con condiciones abdominales que representaron una situación adversa para cirugía por adherencias múltiples, abdomen congelado, defectos grandes de pared o tejidos friables; condiciones que no permitieron una intervención quirúrgica temprana por representar un mayor riesgo para la formación de nuevas fístulas durante la manipulación y disección de tejidos. El tratamiento en estos casos fue prolongado (más de 60 días) y difícil, en presencia de infecciones inter-

mitentes, principalmente peritonitis y que finalmente condujeron a un desenlace fatal.

El empleo de nutrición endovenosa total (NPT) se ha convertido en una regla en este tipo de pacientes; los componentes de la fórmula son determinados conforme los requerimientos propios de cada paciente, estado nutricional, enfermedades comórbidas y pérdidas provocadas por la fístula. En nuestro grupo de estudio, el tratamiento nutricional artificial fue una constante para todos los enfermos y el requerimiento de proteínas fue mayor para aquellos llevados a cirugía. A pesar de no encontrar una diferencia estadística entre los grupos, muy probablemente resultado de la carencia de un ensayo clínico al azar, creemos que es útil. Su beneficio se ha probado en otros estudios y en nuestro caso se refleja en una tasa comparativamente menor de muerte y mayores resultados satisfactorios. Entre las complicaciones relacionadas con el empleo de NPT, documentamos 12 casos de infección relacionada con catéter (15.6%), comparativamente alta a la encontrada en este mismo departamento (9.6%) para el grupo total de pacientes con cáncer que reciben NPT. Esta complicación mostró una relación estrecha con la presencia de infección peritoneal sugiriendo una contaminación vía hematógena. El costo-beneficio o costo-efectividad no fueron objetivos de este trabajo.

Aunque los resultados parecen alentadores, hace falta buscar otras alternativas de tratamiento complementario, dirigidos fundamentalmente a la prevención y control de la infección peritoneal. Al considerar los potenciales mecanismos productores de infección probablemente el uso de lactobacilos y dipéptidos reduzcan la frecuencia de traslocación bacteriana y la incidencia de peritonitis y septicemia. De igual manera es fundamental el empleo de antibióticos selectivos, y como una estrategia alternativa evitar el fenómeno de resistencia bacteriana. Es importante insistir en el beneficio probado de la NPT preoperatoria en sujetos con desnutrición grave en regímenes efectivos que promuevan la mejoría nutricional en un intento de prevenir la dehiscencia y fístula en sitios de anastomosis. Finalmente, buscar otras opciones quirúrgicas en aquellos casos difíciles,¹⁰ o bien mejorar detalles técnicos durante la cirugía para evitar la hipoxemia tisular.

CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes con cáncer y fístula enterocutánea la frecuencia de muerte es intermedia en comparación con otros estudios. Consideramos

que en forma global tenemos una tasa de resolución alta, la mitad de los casos alcanzan un cierre espontáneo en promedio de 20 días de tratamiento médico conservador que en general creemos que es efectivo, y la cirugía constituye una alternativa de tratamiento óptima en casos específicos.

REFERENCIAS

1. Fisher JE. The pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *World J Surg* 1983; 7: 446.
2. Schein M, Decker GAG. Postoperative external alimentary tract fistulas. *Am J Surg* 1991; 161: 435-8.
3. Sitges-Serra A, Jaurrieta E, Sitges-Creus A. Management of postoperative gastrointestinal fistulas: the roles of parenteral nutrition and surgery. *Br J Surg* 1982; 69: 147-50.
4. Kaur N, Minocha VR. Review of a hospital experience of enterocutaneous fistula. *Trop Gastroenterol* 2000; 21(4): 197-200.
5. Spiliotis J, Briand D, Gouttebel MC, et al. Treatment of fistulas of the gastrointestinal tract with total parenteral nutrition and octreotide in patients with carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(6): 575-80.
6. Alhan E, Calik A, Kucuktulu U. The management of enterocutaneous fistulas with parenteral hyperalimentation. *Z Gastroenterol* 1993; 31(11): 657-60.
7. Dudrick SJ, Maharaj AR, McKelvey AA. Artificial nutritional support in patient's with gastrointestinal fistulas. *World J Surg* 1999; 23: 570-6.
8. Meguid MM, Campos ACL. Preface: surgical management of gastrointestinal fistulas. *Surg Clin North Am* 1996; 76: XI.
9. 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: 638-41.
10. Ayache S, Wadleigh RG. Treatment of a malignant enterocutaneous fistula with octreotide acetate. *Cancer Invest* 1999; 17(5): 320-1.
11. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Flores-Ramírez LA, y cols. Treatment of enterocutaneous fistula with or without octreotide and parenteral nutrition. *Nutr Hosp* 1996; 11(4): 226-9.
12. Chang P, Chun JT, Bell JL. Complex enterocutaneous fistula: Closure with rectus abdominis muscle flap. *South Med J* 2000; 93(6): 599-602.
13. Haffejee AA. Surgical management of high output enterocutaneous fistula: a 24-year experience. *Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(3): 309-16.
14. Memmon AJ. Causes and management of postoperative enterocutaneous fistula. *J Col Physicians Surg Park* 2004; 14(1): 25-8.
15. Li J. Management of enterocutaneous fistula: 30-year clinical experience. *Chin Med J* 2003; 116(2): 171-5.
16. Arebi N, Forbes A. High-output fistula. *Clin Colon Rectal Surg* 2004; 17(2): 89-98.
17. Kaushal M, Carlson GL. Management of enterocutaneous fistula. *Clin Colon Rectal Surg* 2004; 17(2): 79-88.
18. Kearney R, Payne W, Rosemurgy A. Extra-abdominal closure of enterocutaneous fistula. *Am Surg* 1997; 63(8): 406-9.
19. McIntyre PB, Ritchie JK, Hawley PR, et al. Management of enterocutaneous fistulas: a review of 132 cases. *Br J Surg* 1984; 71: 293.
20. Oneschuk D, Bruera E. Successful management of multiple enterocutaneous fistulas in a patient with metastatic colon cancer. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14(2): 121-4.
21. Chamberlain RS, Kaufman HL, Danforth DN. Enterocutaneous fistula in cancer patients: etiology, management, outcome, and impact of further treatment. *Am Surg* 1998; 64(12): 1204-11.
22. Roback SA, Nicoloff DM. High output enterocutaneous fistulas of the small bowel. *Am J Surg* 1972; 123: 317-22.
23. Soeters PB, Ebeid Am, Fisher JE. Review of 404 patients with gastrointestinal fistula: Impact of parenteral nutrition. *Ann Surg* 1979; 190: 189-201.
24. Doglietto GB, Bellantone R, Pacelli F. Enterocutaneous fistulas: Effect of nutritional management and surgery. *Ital J Surg Sci* 1989; 4: 375-80.