

# Resultados de inmunonutrición preoperatoria sobre desenlaces hospitalarios en pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía: serie de casos

## *Preoperative immunonutrition in patients submitted to total and sub total gastrectomy: case series*

Mauricio Chona Chona<sup>1</sup>, Ricardo Alfonso Merchán Chaverra<sup>1</sup>, Lina María López Basto<sup>1</sup>.

Recibido: 1 de marzo de 2018. Aceptado para publicación: 1 de Junio de 2018  
<https://doi.org/10.35454/rncm.v1n2.041>

### Resumen

**Introducción:** la inmunonutrición enteral en el paciente con cáncer gástrico puede tener efectos benéficos sobre los resultados clínicos en el postoperatorio.

**Objetivo:** caracterizar una serie de casos de pacientes con cáncer gástrico que recibieron inmunonutrición preoperatoria y evaluar los desenlaces clínicos posquirúrgicos.

**Método:** análisis descriptivo, retrospectivo de la administración prequirúrgica durante 5 días de inmunonutrición a pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía total y subtotal, en la Clínica Universitaria Colombia, en el periodo comprendido entre noviembre de 2015 y junio de 2017.

**Resultados:** se analizan las historias clínicas de 21 pacientes sometidos a gastrectomía. 45 % de los pacientes presentaron algún grado de desnutrición, 5 % requirió reintervención quirúrgica, 5 % presentó dehiscencia de anastomosis e infección. La mediana de estancia hospitalaria fue de tres días (Rango Inter Cuartil, RIC = 2).

**Conclusiones:** el presente estudio caracteriza la utilización de la inmunonutrición y el efecto sobre los principales desenlaces clínicos, en un grupo de pacientes que fue llevado a gastrectomía y que recibieron esquema de inmunonutrición preoperatoria. Pese a presentar un tamaño de muestra pequeño, es la primera serie publicada en el ámbito nacional. Se recomienda realizar estudios controlados aleatorizados en el país para mostrar costo efectividad de la inmunonutrición en Colombia.

**Palabras clave (MeSH):** inmunonutrición, farmaconutrición, nutrición enteral, cáncer gástrico, inmunomodulación.

### Summary

**Introduction:** Enteral immunonutrition in the gastric cancer patient can have beneficial effects on the post surgical clinical results. The objective of the article is to characterize a series of patient cases with gastric cancer that received preoperative immunonutrition and evaluate the post surgical clinical outcomes.

**Method:** Descriptive analysis retrospective of preoperative immunonutrition provided to gastric cancer patients who underwent total and subtotal gastrectomy who came to the Clínica Universitaria Colombia between November 2015 and June 2017.

**Results:** The medical record of 21 patients who underwent gastrectomy were analyzed. Of these patients 45% had some degree of malnutrition, 5 % of the patients required surgical reoperation, dehiscence of anastomosis and infection. The average of hospital stay was 3 (Interquartile Rate, RIC=2) days.

**Conclusions:** This study characterizes the use of immunonutrition and the effect on the main clinical outcomes in a group of patients which which underwent gastrectomy and received a preoperative immunonutrition scheme. Despite presenting a small sample it is the first series published on a national level. It is recommended to do multicentric randomized control trial to show how immunonutrition can be cost effective in Colombia.

**Keywords:** Immunonutrition; Pharmaconutrition; Enteral Nutrition; Stomach neoplasms; Immune modulation.

<sup>1</sup> Grupo de Soporte Metabólico y Nutricional, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia: Ricardo Alfonso Merchán Chaverra  
ramerchanc@unal.edu.co

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico ocupa el sexto lugar en las patologías oncológicas con mayor incidencia en el mundo con una tasa de 12,1 por cada 100.000 habitantes<sup>(1)</sup>. En Colombia, es el cuarto en frecuencia y cada año se presentan 4.118 casos aproximadamente, siendo dos veces más frecuente en hombres que en mujeres<sup>(2)</sup>. Este tipo de cáncer es a su vez, uno de los que presenta mayor prevalencia de desnutrición previo al tiempo quirúrgico<sup>(3)</sup>. La desnutrición en el paciente con cáncer gástrico es un factor que se asocia a disminución en la función inmunitaria, alteración de la respuesta inflamatoria y exageración de la respuesta al estrés. Por lo tanto, estos pacientes con frecuencia presentan resultados posquirúrgicos desfavorables como complicaciones infecciosas, retraso o fracaso en la curación de heridas y una consecuente estancia hospitalaria más prolongada<sup>(4)</sup>.

El sistema inmunitario juega un papel importante en el tratamiento del cáncer. Se han evidenciado interacciones entre algunas células del sistema inmunitario, las células tumorales y los diferentes tratamientos antineoplásicos como la cirugía, permitiendo conocer mejor las alteraciones inmunitarias en el cáncer y definir estrategias para aprovechar la capacidad de respuesta del sistema inmunitario humano contra el cáncer<sup>(5)</sup>. Una de estas estrategias es la inmunonutrición<sup>(6)</sup>.

La inmunonutrición se refiere a la utilización de preparaciones nutricionales enterales estándar que han sido modificadas mediante la adición de nutrientes específicos, como arginina (Arg), glutamina (Gln), ácidos grasos  $\omega$ -3 ( $\omega$ -3-FAAs), nucleótidos, elementos traza y antioxidantes<sup>(6)</sup>. También se le denomina farmacoonutrición, por su efecto tipo “farmacológico” cuando se compara con las fórmulas enterales estándar<sup>(7)</sup>.

Desde hace más de tres décadas se han realizado estudios clínicos para determinar el efecto inmunomodulador de estas fórmulas en pacientes con cirugía electiva, en especial en pacientes con riesgo nutricional y cáncer digestivo alto<sup>(8)</sup>. Los estudios demuestran que la inmunonutrición en estos pacientes es segura y bien tolerada en el período peri operatorio, es eficaz para mejorar la inmunidad, regular la respuesta inflamatoria, lo que contribuye a la cicatrización de las heridas postoperatorias, la reducción de complicaciones infecciosas y menor duración de la estadía en pacientes desnutridos, pero sin afectar la mortalidad<sup>(8)</sup>.

Esto ha llevado a la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) a recomendar su uso en el período preoperatorio por vía enteral con un nivel

alto de prueba<sup>(9)</sup>. Además, sugieren su utilización de 5 a 7 días antes de la cirugía.

Sin embargo, hay temas que aún no tienen respuesta sobre la utilización de la inmunonutrición como por ejemplo el papel individual que tienen los farmacoonutrientes en los efectos clínicos. Tampoco se ha evaluado la inmunonutrición en el contexto del protocolo *Enhanced Recovery of Patients After Surgery (ERAS)*, enfoque multimodal diseñado para lograr una recuperación temprana postoperatoria al reducir la respuesta al estrés después de la cirugía y mejorar el bienestar físico del paciente. Además, el efecto de la inmunonutrición vía parenteral en estos pacientes aún es controversial<sup>(10)</sup>.

En Colombia, no hay información disponible sobre la utilización de estas fórmulas. No hay estudios clínicos ni reporte de casos disponibles en la literatura que muestren los beneficios de la utilización de la inmunonutrición preoperatoria en cáncer gástrico en el contexto colombiano. Tampoco se ha estudiado el efecto individual de estos farmacoonutrientes.

Ante la falta de evidencia científica que demuestre sus beneficios, el acceso a fórmulas nutricionales inmunomoduladoras en Colombia resulta difícil, costoso y el reembolso incierto.

Por tanto, el objetivo del artículo es caracterizar una serie de casos de pacientes con cáncer gástrico que recibieron inmunonutrición preoperatoria y luego fueron sometidos a gastrectomía y evaluar los desenlaces clínicos posquirúrgicos de la inmunonutrición en el postoperatorio.

## METODOLOGÍA

Se trata de un reporte de serie de casos. En forma retrospectiva, se caracterizaron a todos los pacientes mayores de 18 años sometidos a gastrectomía total y subtotal, que acudieron a la Clínica Universitaria Colombia, en el periodo comprendido entre noviembre de 2015 y junio de 2017. Previo al tiempo quirúrgico, los pacientes recibieron durante 5 días la dosis de inmunonutrición con una fórmula oligomérica isocalórica con aporte de omega 3, glutamina, arginina y nucleótidos como se muestra en la Tabla 1.

La valoración nutricional fue realizada por el profesional en nutrición y dietética y las medidas antropométricas objetivas fueron obtenidas mediante la toma del peso y la talla. Para la toma del peso se utilizó la báscula BF-679F *FITSCAN*, con precisión de 100 gramos, marca TANITA, y la talla se determinó mediante tallímetro Seca 206 con división de 1 mm y marca Seca.

**Tabla 1. Dosis de fórmula inmunomoduladora administrada cinco días previo al tiempo quirúrgico.**

	Aporte nutricional por porción (131 g)	Aporte nutricional por dosis/ día
Calorías (Kcal)	500	2000
Proteína (g)	41,2	164,8
Arginina (g)	7	28
Glutamina (g)	5,7	22,8
Grasa (g)	11	44
Omega 3 (g)	0,09	0,36
Carbohidratos (g)	60	240

La desnutrición es definida como IMC < 18,5 kg / m<sup>2</sup> o la pérdida involuntaria de peso > 10 % en los últimos 6 meses, o 5 % en los últimos 3 meses con IMC < 20 kg / m<sup>2</sup> si es < 70 años, o < 22 kg / m<sup>2</sup> si es > 70 años.

Se caracterizó según sexo, edad y el tipo de cirugía, y los desenlaces clínicos posquirúrgicos de interés que se evaluaron fueron: estancia hospitalaria, estancia en UCI, reintervención quirúrgica, dehiscencia de anastomosis, infección (pulmonar, del sitio operatorio superficiales o profundas). La información cualitativa fue analizada de forma descriptiva y se presenta en proporciones. Para los datos cuantitativos, se validó el supuesto de normalidad de los datos continuos mediante la prueba de *Shapiro-Wilk* con un valor de significancia de 0,05, se utilizaron medias y desviaciones estándar para los datos que cumplieran el supuesto de normalidad, los que no cumplieran el supuesto se presentan como proporciones y medianas con los respectivos rangos intercuartílicos. Todos los análisis fueron realizados en el paquete estadístico *STATA* versión 11.2 (*STATA Corp., Texas, EEUU*).

## Resultados

En total se analizaron 21 pacientes. 57 % fueron mujeres con una mediana de 62 años. El 40 % (n = 8) de los pacientes presentaban algún grado de desnutrición y el 35 % (n = 7) algún grado de exceso de peso (IMC > a 30 kg/m<sup>2</sup>) (Tabla 2). La intervención quirúrgica más frecuente fue la gastrectomía total (Tabla 2). La mediana del tiempo quirúrgico fue de 205 min (RIC = 60).

**Tabla 2. Características clínicas de los pacientes sometidos a gastrectomía que recibieron inmunonutrición en la Clínica Universitaria Colombia.**

Variable	Frecuencia
Masculino	43 % (n = 9)
Femenino	57 % (n = 12)
Edad	62 (RIC = 27)
Gastrectomía total	67 % (n = 14)
Gastrectomía subtotal	33 % (n = 7)
<b>Diagnóstico nutricional</b>	
Eutrófico	25 % (n = 5)
Desnutrición leve	5 % (n = 1)
Desnutrición moderada	10 % (n = 2)
Desnutrición severa	25 % (n = 5)
Sobrepeso	25 % (n = 5)
Obesidad	10 % (n = 2)

En cuanto a los desenlaces de interés, se observó que en el postoperatorio inmediato 19 % (n = 4) de los pacientes ingresó a la unidad de cuidado intensivo y solo el 10 % (n = 2) requirió ventilación mecánica invasiva y uso de soporte vasopresor. La media de estancia hospitalaria en la unidad de cuidado intensivo fue 1,5 (± 3,02) días. Se observó que solo 5 % de los pacientes requirió reintervención quirúrgica, presentó dehiscencia de la anastomosis e infección (pulmonar o del sitio quirúrgico) y la estancia hospitalaria fue de 3 (RIC=2) días. Los desenlaces clínicos de interés (reintervención quirúrgica, dehiscencia de anastomosis, infección del sitio operatorio y pulmonar, y estancia hospitalaria) se muestran en la tabla 3.

El 24 % (n = 5) de los pacientes recibieron soporte nutricional enteral (n = 3) o parenteral (n = 2) con una duración media de 1,5 (± 3,02) días. El inicio de vía oral presentó una mediana de 2 (RIC = 2) días.

## DISCUSIÓN

Esta es la primera serie retrospectiva en Colombia que muestra los principales resultados de la inmunonutrición preoperatoria sobre los desenlaces hospitalarios en 21 pacientes con cáncer gástrico, sometidos a gastrectomía y recibieron inmunonutrición perioperatoria. Aunque existe actualmente evidencia científica sufi-

**Tabla 3. Desenlaces medidos en pacientes que recibieron inmunonutrición preoperatoria.**

Desenlace	Frecuencia
Reintervención quirúrgica	5 % (n = 1)
Dehiscencia de anastomosis	5 % (n = 1)
Infección	5 % (n = 1)
Estancia hospitalaria (días)	3 (RIC = 2)

\*RIC: Rango intercuartílico

ciente para recomendar el uso de la inmunonutrición preoperatoria en el paciente con cáncer gástrico, no se disponen de datos sobre su utilización en Colombia.

En nuestra serie, 1 paciente (5 %) presentó complicación infecciosa postoperatoria, dehiscencia de anastomosis o reintervención. Por tratarse de un estudio retrospectivo y con una muestra insuficiente, no pudo desarrollarse un análisis estadístico fuerte.

Diversos metaanálisis han investigado la efectividad de la inmunonutrición en la reducción general de las complicaciones infecciosas postoperatorias y la estancia hospitalaria en pacientes con cáncer gástrico<sup>(11-16)</sup>. El metaanálisis de Cheng, et al.<sup>(11)</sup> publicado en 2017 evaluó el impacto de la inmunonutrición por vía enteral en los desenlaces clínicos, marcadores bioquímicos e inmunitarios. Se seleccionaron 7 estudios controlados aleatorizados (ECA) de los cuales cinco comparaban inmunonutrición con nutrición enteral estándar, un estudio comparó inmunonutrición con placebo oral, y otro comparó inmunonutrición con dieta regular. El análisis incluyó 586 pacientes. La mayoría de los estudios incluyeron más de un inmunonutriente (Arg, Gln, omega-3 y nucleótido), y un estudio evaluó solo la Gln. El tamaño de los estudios varió entre 31 y 231 pacientes. Los desenlaces clínicos como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (media de - 0,89 días, IC 95 %, - 1,40 a - 0,39; p = 0,005), y las complicaciones postoperatorias (RR, 0,29, IC 95 %, 0,14 - 0,60; p = 0,001) se redujeron en forma significativa en el grupo que recibió inmunonutrición. La infección pulmonar y el tiempo de estancia hospitalaria no mejoraron. El autor concluye que la inmunonutrición es mejor que la nutrición estándar ya que mejora la función inmunitaria en pacientes con cáncer gástrico. A pesar de que no mejoraron ni la incidencia de infección pulmonar, ni la estancia hospitalaria, ni los otros resultados clínicos, la inmunonutrición es clínicamente factible y segura para

recomendar como soporte nutricional en la cirugía gástrica mayor<sup>(12)</sup>.

Zheng, et al<sup>(13)</sup> en su metaanálisis de 13 ECA donde fueron incluidos 1269 pacientes con cáncer gastrointestinal, se compararon fórmulas enterales con inmunonutrición *versus* nutrición estándar. Los autores concluyeron que la inmunonutrición disminuye la tasa de infección postoperatoria y la estancia hospitalaria, aunque no mostró beneficio en la mortalidad. También encontraron aumento en el recuento de linfocitos totales, niveles de IgG, recuento de CD4+ y niveles disminuidos de IL6 en pacientes que recibieron inmunonutrición.

Resultados similares fueron encontrados en otro metaanálisis de Drover, et al<sup>(14)</sup>. Se incluyeron 35 ECA de los cuales 25 involucraban pacientes de cirugía gastrointestinal y 10 pacientes que se sometieron a cirugía electiva de cabeza y cuello, cardíaca y cáncer ginecológico. El metaanálisis mostró una disminución en la tasa de infección postoperatoria en un 41 %, y la estancia hospitalaria disminuyó en 2,38 días cuando los pacientes recibieron inmunonutrición con arginina. Además, se mostró que la inmunonutrición que combina, arginina, omega 3 y nucleótidos presenta un mayor beneficio que las fórmulas con arginina solamente.

En consonancia con los resultados anteriores, el metaanálisis de Waitzberg, et al<sup>(15)</sup>, de 17 ECA que incluyó pacientes quirúrgicos gastrointestinales, cardíacos y de cabeza y cuello a quienes se les administró inmunonutrición (arginina, ácidos grasos omega-3, y nucleótidos) reportó menor tasa de infección postoperatoria y una disminución de la estancia hospitalaria de 3,1 días independientemente del tiempo de administración de la inmunonutrición. No hubo tampoco beneficio en la incidencia de mortalidad.

En un metaanálisis de 21 ECA que incluyó a 1918 pacientes, la mayoría con cáncer gastrointestinal, Marik, et al<sup>(16)</sup> reportaron menor riesgo de infecciones adquiridas, complicaciones de la herida y reducción de la estancia hospitalaria en pacientes de alto riesgo. Además, los autores encontraron que los beneficios de IMN requerían el uso de la mezcla de arginina y omega-3.

El metaanálisis de Zangh, et al.<sup>(17)</sup> incluyó 19 ECA entre 1995 y 2011 con un total de 2331 pacientes. Los resultados mostraron que la inmunonutrición perioperatoria redujo en forma significativa la duración de la estancia hospitalaria (- 2,62, IC 95 %, - 3,26 a - 1,97; p < 0,01) y la morbilidad por complicación infecciosa postoperatoria (RR, 0,44; IC de 95 %: 0,32 a 0,60; p < 0,01) comparado con la dieta estándar. Además, la

inmunonutrición perioperatoria también disminuyó significativamente las complicaciones postoperatorias no infecciosas en comparación con la dieta estándar (RR, 0,72; IC de 95 %, 0,54 a 0,97;  $p = 0,03$ ). La inmunonutrición perioperatoria es eficaz y segura para reducir la infección postoperatoria, la complicación sin infección y la duración de la estancia hospitalaria.

El metaanálisis de Cerantoloa, et al<sup>(18)</sup> que incluyó 21 ECA con 2730 pacientes, mostró que la inmunonutrición disminuía las complicaciones de manera general en pacientes que fueron sometidos a cirugía gástrica electiva, y además tuvieron una menor estancia hospitalaria. El metaanálisis de Wong, et al<sup>(19)</sup> con 19 ECA y un total de 2016 pacientes, donde se evaluó la inmunonutrición en comparación con la nutrición estándar, mostró una disminución del riesgo de infección de la herida quirúrgica, y menor estancia hospitalaria. No hubo diferencias en la mortalidad u otros desenlaces clínicos.

El tiempo quirúrgico en nuestro estudio fue de 205 min (RIC = 60). El metaanálisis de Chan, et al<sup>(11)</sup> donde se incluyeron tres estudios<sup>(20-22)</sup> muestra que no hay diferencia significativa en el tiempo quirúrgico entre los pacientes que recibieron inmunonutrición y los que no.

En nuestra serie de casos, 45 % de los pacientes presentaron algún grado de desnutrición. Los estudios mostraron una prevalencia de desnutrición en cáncer gástrico que puede variar entre 19 % y 65 %<sup>(3,23)</sup>. Esta diferencia se puede explicar en parte por el método y la definición de malnutrición que se utilice<sup>(24)</sup>. Por ejemplo, Ryu, et al encontraron en 80 pacientes con cáncer gástrico que el 31 % tenía desnutrición cuando se evaluó con la valoración global subjetiva y 43 % con el NRS-2002. En esta serie se utilizó una valoración nutricional completa (medidas antropométricas y anamnesis).

## CONCLUSIÓN

El presente estudio caracteriza la utilización de la inmunonutrición y el efecto sobre los principales desenlaces clínicos, en un grupo de pacientes que fue llevado a gastrectomía y que recibieron esquema de inmunonutrición preoperatoria. Pese a presentar un pequeño tamaño de muestra, es la primera serie publicada en el ámbito nacional. Se recomienda realizar estudios controlados aleatorizados en el país para mostrar costo - efectividad de la inmunonutrición en Colombia.

## Financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx/](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx/) . Consultado el 3 de marzo 2018.
2. Instituto Nacional de Cancerología. Cáncer en cifras Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/cancer\\_en\\_cifras](http://www.cancer.gov.co/cancer_en_cifras). Consultado el 3 de marzo 2018.
3. Fernández López T, Neira Blanco P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ, Gómez Lorenzo FF. Prevalencia de desnutrición en pacientes con neoplasia digestiva previa cirugía. *Nutrición Hospitalaria*. 2008;23:46-53.
4. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest Tumors*. 2016;2(4):178-87.
5. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science*. 2013;342(6165):1432e3.
6. Prieto I, Montemuino S, Luna J, de Torres MV, Amaya E. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. *Clinical Nutrition*. 2017;36:1457-64.
7. Pierre JF, Heneghan AF, Lawson CM, Wischmeyer PE, Kozar RA, Kudsk KA. Pharmacconutrition review: physiological mechanisms, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5Suppl):S1S-6S5.
8. Garla P, Waitzberg DL, Tesser A. Nutritional Therapy in Gastrointestinal Cancers. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47:231-42.
9. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36 (1):11-48.
10. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 2017;152(3):292-8.
11. Cheng Y, Zhang J, Zhang L, Wu J, Zhan Z. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis Cheng et al. *BMC Gastroenterology*. 2018;18:11.
12. Marano L, Porfida R, Pezzella M, Grassia M, Petrillo M, Esposito G, Braccio B, Gallo P, Boccardi V, Cosenza A, et al. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total gastrectomy in gastric

- cancer patients: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(12):3912–8.
13. Zheng Y, Li F, Qi B, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16:253–7.
  14. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, et al. Perioperative use of arginine- supplemented diets: a systemic review of the evidence. *J Am Coll Surg.* 2011;212:385–99.
  15. Waitzberg DL, Saito H, Plank LD, et al. Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support. *World J Surg.* 2006;30:1592–604.
  16. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *J Parenter Enteral Nut.* 2010;34:378e-86.
  17. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2012;21(2):e87–95.
  18. Cerantola Y, Hübner M, Grass F, Demartines N, Schäfer M. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2011;98(1):37-48. doi: 10.1002/bjs.7273.
  19. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;29:137–50.