

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La nutrición como parte del manejo integral del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: revisión narrativa

Nutrition as an integral part of the management of COPD patients

Carlos Eduardo Aguirre Franco.¹

1. Medicina interna-neumología. Fundación Neumológica Colombiana.

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología de expresión multisistémica, producto de la exposición del pulmón a partículas o gases nocivos, e influenciada por múltiples factores del huésped. Su diagnóstico requiere de la presencia de obstrucción en una espirometría post B2, y con frecuencia se asocia con enfermedades en otros sistemas que incrementan la carga de la enfermedad y que pueden ser considerados *rasgos tratables* al ser potenciales blancos terapéuticos evaluables con biomarcadores.

Un adecuado interrogatorio y el apoyo de estudios de baja complejidad que evalúen la composición corporal y la función muscular, resultan importantes para establecer los rasgos tratables nutricionales, que serán la base para iniciar y monitorizar el tratamiento nutricional del paciente con EPOC.

Aunque la mayoría de los rasgos nutricionales descritos implican pérdida de tejido adiposo o muscular (presarcopenia, sarcopenia, caquexia), el sobrepeso, la obesidad, la obesidad mórbida y la obesidad sarcopénica son también condiciones prevalentes y de importancia clínica. Estos rasgos nutricionales, que se han asociado con grados variables de inflamación, modificación de la respuesta inmune y de oxidación sistémica, se relacionan con incremento de la carga de la enfermedad y con la mortalidad. El tratamiento para estos rasgos debe darse en el plano de la individualización, teniendo en cuenta el potencial origen de la anormalidad y los objetivos de la intervención.

A pesar de que una buena parte de los estudios disponibles no hacen una evaluación completa del estado nutricional, e intervienen a la población con terapias *estándar*, el apoyo nutricional ha mostrado impacto positivo sobre desenlaces de interés clínico como peso, fuerza, capacidad funcional y mor-

Recibido:
Diciembre 16, 2022

Aceptado:
Marzo 31, 2023

Correspondencia:
caguirre@neumologica.org

DOI: 10.56050/01205498.2231

talidad. Aunque estos hallazgos resultan promisorios, muestran la necesidad de generar investigación más precisa y con blancos terapéuticos mejor definidos.

Palabras clave: EPOC; Composición corporal; Estado nutricional; Apoyo nutricional.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a condition with multi-systemic expressions caused mainly by lung exposure to noxious particles or gases, and influenced by multiple host factors. Its diagnosis requires the presence of obstruction in a post B2 spirometry, and it is often associated with diseases in other systems, increasing the burden of the disease, but in fact can be considered treatable traits, possibly evaluated with biomarkers.

An adequate interrogatory and the support of low-complexity studies to assess body composition and muscle function are sufficient to establish treatable nutritional traits. They will be the basis to start and monitor nutritional treatment of patients with COPD.

Most of the nutritional traits described involve loss of adipose or muscle tissue (pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia), overweight, obesity, morbid obesity and sarcopenic obesity are also prevalent conditions of clinical importance. These nutritional traits have been associated with variable degrees of inflammation, modification of the immune response and systemic oxidation all related to an increased burden of the disease and mortality. The treatment for these traits must be individualized, taking into account the potential origin of the abnormality and the objectives of the intervention.

Despite the fact that a good part of the available studies does not include complete evaluation of nutritional status, and suggest interventions with standard therapies, nutritional support has shown a positive impact on outcomes of clinical interest such as weight, strength, functional capacity and mortality. Although these findings are promising, it is necessary more precise research with better defined therapeutic targets.

Keywords: COPD; Body composition; Nutritional status; Nutritional support.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología multisistémica, secundaria a la exposición del sistema respiratorio a una

cantidad significativa de partículas o gases nocivos, e influenciada por factores del huésped, incluyendo las anomalías del desarrollo del pulmón

(1,2). El factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad es el tabaquismo, pero en nuestro medio, la exposición al humo de la combustión de leña o de otros productos orgánicos utilizados para cocinar o calentar el ambiente, también reviste importancia (3). La exposición que se puede dar a material particulado o a humo relacionado con algunas ocupaciones, también debe ser tenida en cuenta como potencial factor de riesgo para desarrollar EPOC (4).

Para diagnosticar la enfermedad es indispensable demostrar limitación del flujo de aire en una espirometría con broncodilatador, lo cual se define a través del cociente entre el volumen espiratorio en el primer segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) menor a 0,7 después de usar una dosis estándar de broncodilatador (1). Aunque un interrogatorio básico en busca del factor de riesgo y una prueba segura y de bajo costo es suficiente para confirmar el diagnóstico de la enfermedad, la tasa de subdiagnóstico en Colombia y en el mundo continúa siendo muy alta (5).

La EPOC como enfermedad sistémica

Aunque la EPOC resulta de la interacción entre el factor de riesgo y un pulmón con susceptibilidad genética o de su crecimiento y desarrollo,(2) la cascada de procesos inflamatorios y oxidativos que genera el cigarrillo está lejos de mantenerse circunscrita al órgano, y de hecho, han sido claramente relacionados con la aparición de enfermedades conexas en otros órganos de la economía (6-8). Por esto, se ha planteado que la aparición de otras patologías en diferentes órganos y sistemas, prevalentes entre los pacientes con EPOC, puedan estar relacionadas con el grado de inflamación sistémica subyacente,(7, 9-12) que es de mayor intensidad en los pacientes con EPOC, si se comparan con la población no expuesta a tabaco, o incluso con los expuestos que no han desarrollado la enfermedad (12). Estas patologías relacionadas, denominadas comorbilidades, no solo son más prevalentes en los

pacientes con EPOC, si se comparan con adultos de edad similar sin la enfermedad,(13) sino que están relacionadas con peores desenlaces (9, 14, 15).

Rasgos tratables de la EPOC

Hasta hace poco tiempo, se veía a la EPOC solo a través de la información que aportaba la espirometría en la evaluación del grado de obstrucción en la vía aérea. Ahora se intenta entender la enfermedad desde varias perspectivas, pues se reconoce como una condición compleja y heterogénea (16). Compleja, pues el compromiso de la enfermedad no solo es evidente en el pulmón, sino que puede documentarse en múltiples órganos y sistemas; y compleja, pues estos componentes –pulmonares y extrapulmonares– no se presentan de manera homogénea en todos los pacientes (17). Algunos de estos componentes de la enfermedad pueden ser considerados *rasgos tratables*; es decir, atributos que describen diferencias entre individuos con la misma patología, y que pueden valorarse objetivamente a través de biomarcadores (18).

El biomarcador es, probablemente, uno de los conceptos más importantes de la medicina moderna. Se considera el resultado de una observación o medición que evalúa más objetivamente un proceso biológico (endotipo) o una característica clínica (fenotipo), y que es capaz de identificar grupos diferentes de pacientes dentro de una misma enfermedad, permitiendo predecir de mejor manera desenlaces y respuesta al tratamiento (19). En la EPOC se han descrito *rasgos tratables* pulmonares y extrapulmonares, identificables a través de algunos *biomarcadores*, y que pueden resultar útiles en el tratamiento de los pacientes, principalmente en aquellos con enfermedad más grave.¹⁷ En las próximas líneas se describirán algunos de los rasgos tratables relacionados con el estado nutricional del paciente con EPOC, las intervenciones propuestas y sus resultados.

Bases para definir el rasgo tratable nutricional

Las anomalías nutricionales han emergido como potenciales *rasgos tratables* no pulmonares en los pacientes con EPOC, pues además de ser altamente prevalentes, (20) han sido claramente relacionados con desenlaces de interés (17, 21, 22). Una evaluación sistemática, basada en el interrogatorio dirigido y en una completa exploración física, con el apoyo de algunas ayudas diagnósticas, resulta fundamental para establecer la condición nutricional de estos pacientes.

Anormalidades del peso y de la composición corporal. La identificación de anomalías de la composición corporal pueden apoyar el diagnóstico de malnutrición, en cualquier punto del espectro de índice de masa corporal (BMI por sus siglas en inglés) (23). El índice de masa libre de grasa (FFMI, por sus siglas en inglés) –cociente entre la masa libre de grasa estimada por *bioimpedancia eléctrica* o por *absorciometría de rayos X* (DXA) y la talla (FFM/Talla²)– ha mostrado su valor al correlacionarse con varios desenlaces importantes en EPOC: exacerbaciones, capacidad funcional, grado de disnea y mortalidad (23, 24). Esta medición incluye, además del músculo esquelético, el tejido de los órganos internos, la piel, e incluso, el componente no adiposo del tejido graso, por lo que no es la mejor variable para la evaluación del volumen muscular. Al contrario, la estimación más cercana de la masa muscular se hace con el índice de masa esquelética apendicular (SMI, por sus siglas en inglés), resultado del cociente entre la estimación de la masa muscular apendicular y el cuadrado de la talla (25).

Indicadores de calidad y masa muscular. La tomografía, usualmente realizada con otro fin, puede valorar la musculatura lumbar, del muslo, psoas, o del pectoral; lo que se ha relacionado con otras mediciones de la masa muscular y con desenlaces clínicos importantes (9, 26-28). En la misma dirección, el ultrasonido también hace posible evaluar la masa del diafragma en la zona de aposición, (29) y la musculatura apendicular; (22) evaluaciones no invasivas que podrían ser de utilidad en el paciente con EPOC (30, 31).

La evaluación objetiva de la fuerza muscular y el desempeño físico se han incluido como indicadores de pérdida de masa muscular o para clasificar su gravedad. La fuerza de prensión de mano evaluada con un dinamómetro, o la prueba de levantarse de la silla cinco veces o por 30 segundos, resultan ser estudios útiles y económicos para el tamizaje del paciente con sospecha de debilidad muscular; mientras que algunas pruebas de campo que evalúan el impacto funcional son utilizadas para clasificar la gravedad del compromiso muscular (32).

Evaluación del gasto energético. La calorimetría indirecta, mediante la medición del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono en los gases exhalados, permite estimar el gasto energético en reposo (REE, por sus siglas en inglés) (33), que es la energía necesaria para mantener las funciones vitales. Dado que los pacientes con EPOC pueden tener un REE mayor al esperado (34), y que las ecuaciones para calcularlo no predicen de manera consistente, (35, 36) la medición objetiva puede resultar importante en especial en el ajuste del soporte nutricional en pacientes seleccionados.

Rasgos tratables nutricionales

Con base en la información clínica y de la biometría se han establecido algunos fenotipos clínicos nutricionales sobre los cuales es posible intervenir. Las descripciones de estos fenotipos han sido múltiples, y aunque existen disponibles algunos documentos de consenso, (32, 37, 38) ninguno de ellos incluye la totalidad de los fenotipos clínicos de interés. La identificación del fenotipo permitirá realizar un abordaje específico al rasgo, limitando la posibilidad de indicar un tratamiento *estándar*, que limite las posibilidades de éxito.

1. Sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida. La epidemia de la obesidad ha permeado al paciente con EPOC, hasta el punto de poder afirmar que la mayoría de los pacientes con esta enfermedad se encuentran en este lado del espectro nutricional (39, 40). Mientras que la obesidad (BMI entre 30 y 35

Kg/m²) y la obesidad mórbida (BMI >35 Kg/m²) son fáciles de definir, ya que siguen las definiciones aceptadas globalmente, (37) definir con exactitud sobrepeso puede tener alguna complejidad, ya que en los pacientes con EPOC y obstrucción grave o muy grave, un BMI entre 25 y 30 Kg/m² se asocia a menor mortalidad, si se comparan con pacientes con BMI menor a 25, por lo que el rango usualmente aceptado para sobrepeso podría ser adecuado en este grupo poblacional (41). Al contrario, los pacientes con obstrucción menos grave (FEV₁>50% del predicho) tienen exceso de mortalidad por todas las causas en el rango aceptado para sobrepeso (BMI 25-30 Kg/m²).

Adiposidad e inflamación. El tejido adiposo visceral es funcionalmente un órgano endocrino y un conocido generador y potenciador de inflamación (42). Estos fenómenos pueden ser evaluados con niveles de proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina (IL) 18 e IL 6 y su receptor soluble, entre otros, los cuales se han documentado elevados en los pacientes con EPOC y obesidad (43). Los niveles de algunos de estos componentes se han relacionado con disfunción endotelial, incremento de la generación de radicales libres y resistencia a la insulina, fenómenos todos asociados con la aparición del síndrome metabólico y enfermedad coronaria, lo que explica el exceso de riesgo de muerte de origen cardiovascular en la población con EPOC y obesidad (6, 37).

La intervención nutricional dirigida al control del peso y de las comorbilidades que acompañan al síndrome metabólico es fundamental en el tratamiento de estos pacientes con alto riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular y diabetes. El BMI objetivo puede ser diferente de acuerdo al grado de obstrucción, como se describió previamente,⁴¹ por lo que el ejercicio terapéutico y la adecuación de la ingesta calórica resultan ser estrategias indispensables y complementarias para lograr el objetivo (39). En este sentido, se ha observado que los pacientes con obesidad hacen parte del grupo de pacientes con EPOC que más posibilidad tienen de responder positivamente a la rehabilitación pulmonar (44).

2. Sarcopenia. Enfermedad progresiva y generalizada en donde el músculo pierde masa o calidad, y se asocia con mayor riesgo de caídas, fracturas, discapacidad y mortalidad (32). La sospecha de sarcopenia se puede establecer a través de la aplicación del cuestionario SARC-F, que incluye la evaluación subjetiva de cinco componentes: fuerza, necesidad de asistencia para caminar, capacidad para levantarse de una silla o subir escaleras y antecedente de caídas (45). De manera alternativa, se puede establecer el riesgo de sarcopenia con escalas basadas en variables cuantitativas como a la edad, fuerza prensil y circunferencia de la pantorrilla (46).

La confirmación de sarcopenia se realiza evaluando la masa o la calidad del músculo. La función muscular se evalúa midiendo la fuerza a través de dinamometría en la mano o los miembros inferiores, o bien con la prueba de levantarse de la silla por 5 veces o 30 segundos. Estos métodos sencillos evalúan la calidad funcional de grupos musculares específicos (32). De manera alternativa, podría evaluarse la atenuación muscular en tomografías a nivel de la tercera vértebra lumbar, lo que debería ser posible incluso, durante la realización de estudios realizados con otros fines (26). Por su parte, la estimación de la masa muscular esquelética (SMM, por sus siglas en inglés) o su componente esquelético apendicular (ASMM, por sus siglas en inglés) por medio de DXA o bioimpedancia eléctrica, o la evaluación del área de sección transversal de la musculatura lumbar por TAC -como se anotó anteriormente- o resonancia magnética nuclear, (26, 32) evalúan la cantidad de masa muscular. La disminución mayor a dos desviaciones estándar en la SMI (ASMM/talla²) en relación con el patrón de referencia para el sexo y la edad de una persona joven se acepta como indicador objetivo de sarcopenia (37).

La disminución en el desempeño físico se considera como un marcador de gravedad en el paciente con sarcopenia (32). La velocidad de la marcha, que puede ser medida con un cronómetro o con un acelerómetro, en un pasillo de 4 m, se considera el estándar de oro para definir el compromiso de la movilidad en las personas mayores (47). Una velocidad de 0,8

metros por segundo es considerado el umbral para definir *pérdida en el desempeño físico*, y marcador de gravedad en el paciente con sarcopenia (32).

Aunque en la caminata de seis minutos, estudio utilizado en la práctica clínica habitual en los pacientes con EPOC, también se mide la velocidad de la marcha, su desenlace principal es la distancia caminada en el tiempo de la prueba (48). La distancia caminada en ésta prueba evalúa la *capacidad funcional*; es decir, el potencial del individuo para realizar actividad física, y podría ser considerada como desenlace que defina el compromiso del desempeño físico, aspecto que ha sido evaluado previamente, (47) pero que requiere mayor validación y la inclusión en las guías de práctica clínica. Otras pruebas como la batería corta de rendimiento físico (SPPB por sus siglas en inglés), el tiempo para levantarse y caminar (TUG, por sus siglas en inglés) o la prueba de marcha de 400 m también pueden ser utilizadas para evaluar el desempeño físico (32).

Fisiopatológicamente, la sarcopenia se asocia con procesos de envejecimiento, denervación de las unidades motoras, disminución de la ingesta de proteínas y vitamina D, disminución de los niveles de hormonas anabólicas y aumento de la permeabilidad digestiva, entre otros (49, 50). En el contexto de la EPOC, el incremento de la inflamación sistémica y local, y la administración de glucocorticoides usados para en el tratamiento crónico o para las exacerbaciones de la de la enfermedad, también se han asociado con la aparición de sarcopenia (49). Ahora bien, la pérdida de tejido en el músculo puede relacionarse con fenómenos similares en otros órganos y sistemas: osteoporosis, enfisema y diabetes, lo que ha sido denominado fenotipo de pérdida de tejido multisistémico (MOLT, por sus siglas en inglés), (51) dándole argumentos a considerar la sarcopenia como un componente asociado a una enfermedad sistémica.

La suplementación nutricional ha documentado mejorar la masa y función muscular con el aporte de proteínas o de leucina, sola o en combinación con micronutrientes. La dosis y el tipo de proteína ha sido variable en los diferentes estudios, pero en

la mayoría de ellos se ha acompañado de rehabilitación pulmonar como tratamiento estándar para esta población (52). Los estudios muestran una discreta mejoría de la fuerza de los músculos de las extremidades y respiratorios con la suplementación, la cual parece de mayor magnitud al hacerlo con alto contenido de proteínas, (53) leucina, vitamina D, y ácidos grasos omega-3 poliinsaturados (PUFA) (54). La suplementación con vitamina D puede ser muy importante, ya que los pacientes con sarcopenia también cursan frecuentemente con pérdida de tejido en otros órganos o sistemas (fenotipo MOLT), (51) por lo que pacientes con osteopenia u osteoporosis también se benefician de su suplementación.

Vale la pena decir que no todos los estudios han mostrado beneficios en la suplementación con proteínas o micronutrientes, (55) por lo que se requiere de estudios complementarios que logren identificar claramente la población con más posibilidad de ser beneficiada, la dosis y el origen de la molécula. De manera similar, aunque se ha documentado asociación entre niveles de otros micronutrientes como selenio o magnesio, y algunas variables de desempeño muscular, se requieren estudios complementarios que definan su papel dentro de las posibilidades terapéuticas para este grupo de pacientes (52). En esta misma dirección, aunque hay alguna información en relación con los potenciales beneficios de los probióticos al mejorar la fuerza de agarre y la velocidad de la marcha en pacientes con EPOC, se requieren estudios complementarios que confirmen estas observaciones. El mecanismo de acción posiblemente se relaciona con la reducción de la permeabilidad intestinal, y de los mediadores inflamatorios de este origen (56).

3. Obesidad sarcopénica. Aunque en general este fenotipo se establece en pacientes con los criterios de obesidad y de sarcopenia que se han descrito previamente, (57) se ha propuesto que en el contexto de obesidad, la presencia de debilidad muscular evaluada con la fuerza prensil de la muñeca puede ser suficiente para realizar el diagnóstico (43). Dado que la evaluación de la fuerza

y de la masa muscular no se hace rutinariamente en la mayoría de pacientes con EPOC, es plausible pensar que éste sea un fenotipo altamente prevalente y subdiagnosticado (58). En consecuencia, la evaluación por bioimpedancia o DXA resulta imprescindible, pues incluso puede documentarse sarcopenia con incremento de la proporción de grasa, visceral principalmente, en pacientes con BMI normal (59). De hecho, se ha documentado incremento de la proporción de grasa visceral, evaluada con tomografía, en los pacientes con EPOC si se compara con pacientes sin obstrucción bronquial, y que se asocia con el grado de limitación al flujo aéreo y de disnea, incluso en pacientes sin obesidad (60).

Aunque este fenotipo se ha considerado multifactorial, la disminución de la actividad física facilitada por la obesidad y la resistencia a la insulina se destacan dentro de su fisiopatología. Estos dos factores pivotes generan un círculo vicioso en el cual el incremento del número y tamaño del adipocito y su infiltración al músculo y al hígado, no solo genera anormalidades en la composición de los tejidos, sino un estado de inflamación continua que genera más resistencia a la insulina y estrés oxidativo, y que a su vez incrementa la infiltración grasa. La grasa acumulada en el músculo y el proceso inflamatorio descrito someramente, no solo genera disfunción mitocondrial por disminución de la capacidad de beta-oxidación y anormalidades en el balance de las citoquinas de producción muscular (irisina y miostatina), sino que puede generar apoptosis del miocito. Los factores nutricionales, como la disminución de la ingesta de proteínas o de vitamina D, también han sido relacionadas con este fenotipo (57).

La intervención requiere una combinación de estrategias, dentro de las que se deben incluir la reducción de ingesta calórica, ejercicio e incremento en la ingesta de proteínas y micronutrientes en la dieta o con complementos nutricionales bajos en calorías (61). Este grupo constituye un fenotipo frecuente y de difícil intervención, pues los estudios han mostrado menor impacto en la composición y la función muscular, capacidad para hacer

ejercicio y en los marcadores inflamatorios, si se compara con lo descrito en sarcopenia sin obesidad, por lo que la monitorización de la masa muscular durante la intervención podría considerarse de alto valor clínico, dado el riesgo de pérdida de masa muscular con la pérdida de peso, posiblemente relacionado con una regulación negativa de la síntesis proteica inducida por la restricción calórica. Este fenómeno hace que la restricción calórica y la pérdida de peso recomendada se deba dar con una pendiente no tan pronunciada (200-750 kcal/día y 8-10% en 6 meses, respectivamente) (62).

4. Precaquexia y caquexia. Se considera un fenotipo prevalente, ya que alrededor del 25 % de los pacientes con EPOC pueden desarrollarlo (63). La pérdida de peso entre 5 y 10% en los últimos 6 meses o entre 10 y 20% en 12 meses se considera significativa, (38) y se ha denominado precaquexia (37). Adicionalmente, si la pérdida de peso se acompaña de FFMI menor a 17 kg.m² en hombres o 15 kg.m² en mujeres, se considera caquexia (38). También se ha considerado una definición que requiere de pérdida de peso ≥5 % en el año anterior o un IMC <20 kg/m² asociado con tres o más de cinco marcadores de alteración metabólica: disminución de la fuerza muscular, fatiga, anorexia, FFMI bajo, o anormalidades bioquímica (anemia, hipoalbuminemia, elevación de marcadores de inflamación) (64).

Estas dos condiciones nutricionales, que podrían considerarse el espectro de una sola, se asocian con un mayor nivel de síntomas de la enfermedad de base y con disminución de la capacidad para hacer ejercicio. Destaca que los pacientes con precaquexia y caquexia tienen un incremento similar del riesgo de mortalidad, agregándole importancia al hecho de detectar pérdida de peso (65). De hecho, al remplazar en el índice de BODE el BMI por la definición de caquexia (CODE), este resulta ser un mejor predictor de mortalidad (66).

Dada la amplia gama de probabilidades diagnósticas, la pérdida de peso no intencional es, con frecuencia, un reto para el clínico que da seguimiento a los

pacientes con EPOC (67). Una vez se descarte otra potencial causa de esta condición, como cáncer o trastornos psiquiátricos, la EPOC puede explicarla, en especial en el contexto de una enfermedad avanzada.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la pérdida de peso se presenta cuando las necesidades energéticas sobrepasan la ingesta calórica, con la consecuente reducción del tejido graso, que con frecuencia se asocia a pérdida de masa muscular, resultado de un balance negativo entre la síntesis y degradación de proteínas. En esta condición, mucho mejor estudiada en el contexto del cáncer, pero también importante en enfermedades no neoplásicas como la falla cardíaca, enfermedad renal o respiratoria crónica entre otras, se relaciona con la disminución de la ingesta proteico calórica, producto de la disminución del apetito, así como aumento del requerimiento calórico, resultado de un elevado nivel basal de inflamación y a picos durante las exacerbaciones (68). Algunos individuos parecen ser más susceptibles a desarrollar estas anomalías inmunoinflamatorias al presentarse con polimorfismos en genes que codifican algunas de estas moléculas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 1B; mientras que otros estudios -pero no todos- han documentado aumento de sus niveles séricos (63). El TNF α parece actuar como molécula pivote, que desencadena la activación de vías celulares que se asocian con la pérdida de tejido graso y muscular (69).

El incremento del aporte de calorías, basado en educación y en suplementación, ha mostrado mejorar el peso en pacientes con BMI bajo (53, 70, 71). Este hallazgo resulta importante, pues la cohorte de Copenhague documentó, entre otras cosas, cómo los pacientes con EPOC grave y BMI bajo reducían la mortalidad con el aumento de peso (72). Para incrementar el peso en un paciente con caquexia se requiere un aporte calórico alto (45 kcal/kg/día), (68) que puede requerir suplementación (71).

Disfunción mitocondrial. La disminución de la capacidad oxidativa mitocondrial, aunque frecuente, no se documenta en todos los pacientes

con EPOC (73, 74). Este endotipo parece mediado en parte por estrés oxidativo que es responsable de la reducción de algunos factores celulares, que además de ser importantes para atenuar el daño generado por los radicales libres, son indispensables en la generación de energía en el ciclo de Krebs y la cadena de electrones (50). La identificación de algunos de estos factores, como la coenzima Q 10, y luego su suplementación, mostraron mejoría en la capacidad para hacer ejercicio, en la calidad de vida y de la masa libre de grasa, así como disminución de la disnea y las exacerbaciones (50). Aunque faltan estudios que verifiquen esta información, los resultados parecen promisorios.

Otros rasgos tratables potencialmente intervinibles con nutrición. Las comorbilidades neurocognitivas como depresión o ansiedad, por ejemplo, prevalentes en esta población, también se han relacionado con inflamación sistémica, estrés oxidativo y anomalías en el microbioma intestinal (75). Aunque falta más información al respecto, la suplementación nutricional con base en vitamina D, leucina y PUFA potencialmente pueden mejorar algunos de estos desenlaces (54).

Tratamiento integral de la EPOC. Dado que la enfermedad tiene múltiples vías fisiopatológicas o endotipos (Figura 1) que se pueden expresar en forma de variantes observables de la enfermedad (fenotipos), es importante identificar el o los mecanismos subyacentes que permitan tratar de manera racional y personalizada a cada paciente. En este proceso, el trabajo interdisciplinario permitirá integrar intervenciones que aumenten la probabilidad de éxito terapéutico.

Para efectos de la intervención de los rasgos descritos en los párrafos previos, resulta valioso integrar la evaluación y el soporte nutricional en los programas de atención integral y en la rehabilitación pulmonar. En estos procesos es factible, además de hacer un seguimiento cercano al paciente, realizar múltiples intervenciones coordinadas (educación, ejercicio,

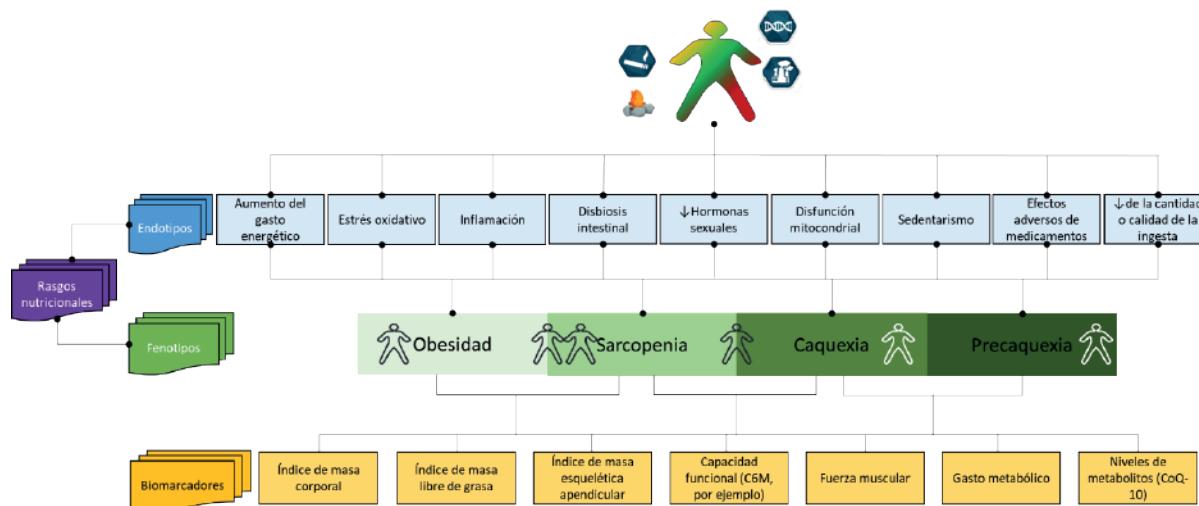


Figura 1. Paciente expuesto a factores de riesgo (genéticos, tabaco, biomasa, etc.) quien desarrolla la enfermedad a través de múltiples vías fisiopatológicas (endotipos) en azul, que se expresan con características observables (fenotipos) en verde y que podemos evaluar, medir y seguir con ayuda de biomarcadores (amarillo). Note que algunos pacientes pueden compartir fenotipos y endotipos. Fuente: elaboración propia.

apoyo psicológico, nutricional, etc.) que aumenten la posibilidad de mejorar sus condiciones de salud.

Conclusiones

Se ha comentado de forma general como las anormalidades nutricionales en los pacientes con EPOC, además de prevalentes, se asocian con peores desenlaces: pobre calidad de vida, riesgo de caídas y fracturas, eventos cardiovasculares, capacidad para hacer ejercicio reducida y mortalidad, entre otros. Esta realidad soporta la necesidad de realizar intervenciones basadas en la evidencia, y enmarcadas dentro de los principios de la medicina personalizada; esto es, orientada a través del endotipo (mecanismo fisiopatológico que lleva a la anormalidad nutricional), y del fenotipo. Aunque esta aproximación parece razonable, una parte importante de la información disponible se basa en estudios que utilizaron marcadores poco discriminatorios de la condición nutricional, como el BMI.

La intervención nutricional deberá ser, desde cualquier punto de vista, una acción interdisciplinaria,

que inicie por evaluar las condiciones basales del paciente, identificando su fenotipo, endotipo, y la calidad y cantidad de la ingesta. Con el insumo generado por la evaluación, el paciente debe ser intervenido de la manera más precisa posible. Aunque la intervención nutricional debe basarse en la caracterización fina de cada paciente, los estudios han utilizado poblaciones heterogéneas, y con intervenciones *estándar*, lo que hace difícil tomar decisiones basadas en sus resultados (53, 76). Se requiere mejorar el acervo de conocimiento en esta área, uniendo las ciencias básicas y las clínicas dentro de investigaciones que identifiquen más rasgos potencialmente tratables, y que luego evalúen intervenciones más específicas, midiendo desenlaces de interés.

Conflictos de interés

Manifiesto no tener vínculo alguno con la industria del tabaco ni conflicto de interés que pudiera influir sobre el resultado de esta revisión.

Financiación

Ninguna declarada por el autor.

Agradecimientos

Expreso agradecimiento a mis pacientes con EPOC, los mejores y más abnegados profesores que podría jamás tener.

Referencias

1. 2022 Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Internet]. 2022 [consultado enero 20 de 2023]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>.
2. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017; 389: 1931-1940. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)31222-9.
3. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-349. DOI: 10.1378/chest.07-1361.
4. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. ALAT-2014 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Clinical Practice Guidelines: questions and answers. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):403-416. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.11.017.
5. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnaniuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-985. DOI: 10.1378/chest.14-2535.
6. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008;31(1):204-212. DOI: 10.1183/09031936.00114307.
7. Hughes MJ, McGettrick HM, Sapay E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):1900102. DOI: 10.1183/16000617.0102-2019.
8. Divo MJ, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zuleta JJ, et al. COPD comorbidities network. *Eur Respir J*. 2015;46(3):640-650. DOI: 10.1183/09031936.00171614.
9. Ezponda A, Casanova C, Divo M, Marín-Oto M, Cabrera C, Marín JM, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology*. 2022;27(4):286-293. DOI: 10.1111/resp.14223.
10. Brody JS, Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(6):535-537.
11. Song Y, Klevak A, Manson JE, Buring JE, Liu S. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90(3): 365-371. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.09.010.
12. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*. 2012;7(5):e37483. DOI: 10.1371/journal.pone.0037483.
13. López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, Muñoz A, Tálamo C, Pérez-Padilla R, et al. Comorbidities and health status in individuals with and without COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(11):468-474. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.05.003.
14. Eroglu SA, Gunen H, Yakar HI, Yildiz E, Kavas M, Duman D. Influence of comorbidities in long-term survival of chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1379-1386.
15. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC.
16. Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014;69(9):857-864. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205507.
17. Agustí A, Bafadhel M, Beasley R, Bel EH, Faner R, Gibson PG, et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1701655. DOI: 10.1183/13993003.01655-2017.
18. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celly BR, Crineer G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
19. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017; 76: 9.23.21-29.23.17. DOI: 10.1002/cpph.19.

20. Kaluźniak-Szymanowska A, Krzywińska-Siemaszkó R, Deskur-Smielecka E, Lewandowicz M, Kaczmarek B, Wieczorowska-Tobis K. Malnutrition, Sarcopenia, and Malnutrition-Sarcopenia Syndrome in Older Adults with COPD. *Nutrients*. 2021;14(1):44. DOI: 10.3390/nu14010044.
21. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
22. Raad S, Smith C, Allen K. Nutrition Status and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Can We Move Beyond the Body Mass Index? *Nutr Clin Pract*. 2019;34(3):330-339. DOI: 10.1002/ncp.10306.
23. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard, BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79-83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
24. Luo Y, Zhou L, Li Y, Guo S, Li X, Zheng J, et al. Fat-Free Mass Index for Evaluating the Nutritional Status and Disease Severity in COPD. *Respir Care*. 2016;61(5):680-688. DOI: 10.4187/respcare.04358.
25. Abe T, Loenneke JP, Thiebaud RS. Fat-Free Adipose Tissue Mass: Impact on Peak Oxygen Uptake (VO_{2peak}) in Adolescents with and without Obesity. *Sports Med*. 2019;49(1):9-15. DOI: 10.1007/s40279-018-1020-3.
26. van der Werf A, Langius JAE, de van der Schueren MAE, Nurmohamed SA, van der Pant KAMI, Blauwhoff-Busker molen S, Wierdsma NJ. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(2):288-296. DOI: 10.1038/s41430-017-0034-5.
27. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(2):629-634. DOI: 10.1164/ajrccm.158.2.9711023.
28. McDonald ML, Diaz AA, Ross JC, Estepar RSJ, Zhou L, Regan E, Eckbo E, et al. Quantitative computed tomography measures of pectoralis muscle area and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):326-334. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201307-229OC.
29. Laghi FA, Jr., Saad M, Shaikh H. Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):85. DOI: 10.1186/s12890-021-01441-6.
30. Watanabe Y, Yamada Y, Fukumoto Y, Ishihara T, Yokoyama K, Yoshida T, et al. Echo intensity obtained from ultrasonography images reflecting muscle strength in elderly men. *Clin Interv Aging*. 2013;8:993-998. DOI: 10.2147/cia.S47263.
31. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JS, van der Schans CP. The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):702-712. DOI: 10.1002/jcsm.12210.
32. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. DOI: 10.1093/ageing/afz046.
33. Haugen HA, Chan LN, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):377-388. DOI: 10.1177/0115426507022004377.
34. Ramires BR, de Oliveira EP, Pimentel GD, Portero KC, Nakato DM, Faganello MM, et al. Resting energy expenditure and carbohydrate oxidation are higher in elderly patients with COPD: a case control study. *Nutr J*. 2012;11:37. DOI: 10.1186/1475-2891-11-37.
35. Moore JA, Angelillo VA. Equations for the prediction of resting energy expenditure in chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1988;94:1260-1263. DOI: 10.1378/chest.94.6.1260.
36. de Theije CC, Langen RC, Lamers WH, Schols AMWJ, Köler SE. Distinct responses of protein turnover regulatory pathways in hypoxia- and semistarvation-induced muscle atrophy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013;305:L82-91. DOI: 10.1152/ajplung.00354.2012.
37. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44:1504-1520. DOI: 10.1183/09031936.00070914.
38. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
39. James BD, Jones AV, Trethewey RE, Evans RA. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer? *Chron Respir Dis*. 2018;15:173-181. DOI: 10.1177/1479972317736294.

40. Greening NJ, Evans RA, Williams JE, Green RH, Singh SJ, Steiner MC. Does body mass index influence the outcomes of a Waking-based pulmonary rehabilitation programme in COPD? *Chron Respir Dis.* 2012;9(2):99-106. DOI: 10.1177/1479972312439317.
41. Landbo C, Prescott E, Lange P, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1856-1861. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
42. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med.* 2021;42(3):199-214. DOI: 10.1055/a-1263-0898.
43. Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102(3):919-925. DOI: 10.1152/jappphysiol.00627.2006.
44. Al Chikhanie Y, Bailly S, Amroussa I, Veale D, Hérengrt F, Verges S. Clustering of COPD patients and their response to pulmonary rehabilitation. *Respir Med.* 2022;198:106861. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106861.
45. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(1):28-36. DOI: 10.1002/jcsm.12048.
46. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14 Suppl 1: 93-101. 2014/01/24. DOI: 10.1111/ggi.12197.
47. Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A, De Vita F, Gelmini G, Costantino C, et al. Instrumental and Non-Instrumental Evaluation of 4-Meter Walking Speed in Older Individuals. *PLoS One.* 2016; 11: e0153583. DOI: 10.1371/journal.pone.0153583.
48. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest.* 2020;157:603-611. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.014.
49. van Bakel SIJ, Gosker HR, Langen RC, Schols AMW. Towards Personalized Management of Sarcopenia in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16: 25-40. DOI: 10.2147/copd.S280540.
50. Zozina VI, Covantev S, Kukes VG, Corlateanu A. Coenzyme Q10 in COPD: An Unexplored Opportunity? *Copd.* 2021;18:114-122. DOI: 10.1080/15412555.2020.1849084.
51. Celli BR, Locantore N, Tal-Singer R, Riley J, Miller B, Vestbo J, et al. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1702146. DOI: 10.1183/13993003.02146-2017.
52. Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and Sarcopenia-What Do We Know? *Nutrients.* 2020;12(6):1755. DOI: 10.3390/nu12061755.
53. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2013;18:616-629. DOI: 10.1111/resp.12070.
54. van de Bool C, Rutten EPA, van Helvoort A, Franssen FME, Wouters EF, Schols AM. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(5):748-758. DOI: 10.1002/jcsm.12219.
55. Denison H, Cooper C, Aihie Sayer A, Robinson SM. Prevention and optimal management of sarcopenia: A review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. *Clinical Interv Aging.* 2015;10:859-869. DOI: 10.2147/CIA.S55842.
56. Karim A, Muhammad T, Shahid Iqbal M, Qaisar R. A multi-strain probiotic improves handgrip strength and functional capacity in patients with COPD: A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2022;102:104721. DOI: 10.1016/j.archger.2022.104721.
57. Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens).* 2018;17(3):321-331. DOI: 10.1007/s42000-018-0049-x.
58. Machado FVC, Spruit MA, Groenen MTJ, Houben-Wilke S, van Melick PP, Hernandez NA, et al. Frequency and functional translation of low muscle mass in overweight and obese patients with COPD. *Respir Res.* 2021;22:93. DOI: 10.1186/s12931-021-01689-w.
59. Benton MJ, Whyte MD, Dyal BW. Sarcopenic obesity: strategies for management. *Am J Nurs.* 2011;111:38-44; DOI: 10.1097/01.Naj.0000408184.21770.98.
60. Furutate R, Ishii T, Wakabayashi R, Motegi T, Yamada K, Gemma A, et al. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:423-430. DOI: 10.2147/copd.S22885.
61. Hsu K-J, Liao C-D, Tsai M-W, Chen CN. Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(9):2163. DOI: 10.3390/nu11092163.

62. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. Sarcopenic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8: 458-471. DOI: 10.1007/s13679-019-00359-9.
63. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J.* 2008;31(3):492-501. DOI: 10.1183/09031936.00074807.
64. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27:793-799. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.06.013.
65. Kwan HY, Maddocks M, Nolan CM, Jones SE, Patel S, Barker RE, et al. The prognostic significance of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease-related cachexia: a prospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(6):1330-1338. DOI: 10.1002/jcsm.12463.
66. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E, Casaburi R, Rennard S, Lomas DA, et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res.* 2019;20:100. DOI: 10.1186/s12931-019-1073-3.
67. Perera LAM, Chopra A, Shaw AL. Approach to Patients with Unintentional Weight Loss. *Med Clin North Am.* 2021;105(1):175-186. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.019.
68. Collins PF, Yang IA, Chang YC, et al. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 17):S2230-s2237. DOI: 10.21037/jtd.2019.10.41.
69. Wyart E, Bindels LB, Mina E, Menga A, Stanga S. Cachexia, a Systemic Disease beyond Muscle Atrophy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8592. DOI: 10.3390/ijms21228592.
70. Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax.* 2009;64(4):326-331. DOI: 10.1136/thx.2008.097352.
71. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1385-1395. DOI: 10.3945/ajcn.111.023499.
72. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J.* 2002;20(3):539-544. DOI: 10.1183/09031936.02.00532002.
73. Rabinovich RA, Vilaró J. Structural and functional changes of peripheral muscles in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(2):123-133. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328336438d.
74. Ribera F, N'Guessan B, Zoll J, Fortin D, Serrurier B, Mettauer, et al. Mitochondrial electron transport chain function is enhanced in inspiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):873-879. DOI: 10.1164/rccm.200206-519OC.
75. Pelgrim CE, Peterson JD, Gosker HR, et al. Psychological co-morbidities in COPD: Targeting systemic inflammation, a benefit for both? *Eur J Pharmacol.* 2019;842:99-110. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.10.001.
76. Aldahhir AM, Rajeh AMA, Aldabayan YS, et al. Nutritional supplementation during pulmonary rehabilitation in COPD: A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2020;17: 1479973120904953. DOI: 10.1177/1479973120904953.