

Asociación Ecuatoriana de Nutrición Parenteral y Enteral. Núcleo Guayas. Guayaquil. Ecuador

SOBRE LA ACTUACIÓN NUTRICIONAL EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Dolores Rodríguez Veintimilla¹, María Isabel Vera Talledo².

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa de muerte en todo el mundo. Tan solo en el año 2019 la EPOC ocasionó más de 3 millones de decesos a nivel global. La EPOC engloba las entidades clínicas que concurren en la obstrucción progresivamente irreversible de las vías aéreas que resulta en hiperinflación alveolar, reducción de la capacidad inspiratoria, e incremento de la capacidad residual funcional respiratoria. La deficiencia de la actividad de la enzima α -1-antitripsina y/o la inflamación crónica de la mucosa bronquial subyacen en los distintos fenotipos comprendidos dentro de la EPOC. La tos, la disnea, el agobio respiratorio y la cianosis distal son los síntomas reconocibles de la EPOC. La desnutrición afecta a más del 20 % de los pacientes con EPOC y se expresa por la pérdida de la masa magra corporal, lo que agrava la disfunción de los músculos respiratorios e incrementa la discapacidad y el riesgo de mortalidad del paciente. La terapia nutricional en la EPOC se orientaría hacia la reducción de la producción de CO₂ durante el metabolismo celular a través de la sustitución de los carbohidratos y glúcidos de la dieta por ácidos grasos como la fuente primaria de energía celular a fin de paliar la disfunción muscular y la dificultad para respirar. La figura dietoterapéutica prescrita debe ser suplementada con triglicéridos de cadena media (TCM) para conseguir las metas nutricionales y como fuente expedita de energía metabólica. Se han formulado preparaciones enterales para la suplementación de pacientes con insuficiencia ventilatoria crónica, pero los resultados documentados no superan los observados con preparaciones genéricas. En casos graves de disnea y agobio respiratorio sería necesario el apoyo nutricional a través de un acceso enteral. La nutrición parenteral podría estar contraindicada si se comprueba la repercusión de la EPOC sobre la función cardíaca y la claudicación de las cavidades derechas del órgano. El apoyo nutricional contribuiría a la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con EPOC, pero tal vez no influya determinadamente en la supervivencia ni en la progresión de la enfermedad. La actuación nutricional en la EPOC permanece como un desafío médico en una sociedad que envejece cada vez más. **Rodríguez Veintimilla D, Vera Talledo MI.** Sobre la actuación

¹ Médico. Magister en Nutrición en Salud Pública.

² Médico. Especialista de Primer Grado en Pediatría.

Recibido: 18 de Agosto del 2022.

Aceptado: 20 de Septiembre del 2022.

Dolores Rodríguez Veintimilla. SOLCA Sociedad de Lucha contra el Cáncer. Filial Guayaquil. Guayaquil. Provincia Guayas. Ecuador.

Correo electrónico: dra.rodriгуezasenpe@gmail.com.

nutricional en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2022;32(2):385-405. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica / Inflamación / Desnutrición / Dietoterapia / Terapia nutricional.*

INTRODUCCIÓN

El término “enfermedad pulmonar obstructiva crónica” (EPOC) se empezó a utilizar gradualmente en los 1960s y los 1970s para englobar dos condiciones que se discutían por separado, como lo eran la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar.¹⁻² La EPOC es hoy la tercera causa de muerte en todo el mundo.³ Solo en el año 2019 provocó más de 3 millones de decesos.³ La EPOC podría representar una de las primeras causas de muerte en los sujetos de la tercera edad y los ancianos.³ Sin embargo, el 90 % de las muertes atribuibles a la EPOC ocurrió en las personas menores de 70 años que vivían en países de bajos y medianos ingresos.⁴ En América latina se estima que el 13.6 % de las personas mayores de 40 años padece de EPOC, lo que implica una gran carga económica a nivel individual, familiar, social e institucional.⁵⁻⁶

La EPOC se caracteriza por la obstrucción progresivamente irreversible de las vías aéreas, que resulta en la limitación de la entrada del flujo de aire a los pulmones con el consiguiente atrapamiento alveolar y la prolongación de la espiración.⁷ La obstrucción aérea puede componer varias causas, pero se reconoce que podría ser causada por una respuesta inflamatoria local desproporcionada a la inhalación de toxinas inhaladas, como las derivadas de la combustión de productos elaborados con la hoja del tabaco*.⁸ La deficiencia de la

actividad de la enzima alveolar alfa-1-antitripsina⁹ y la exposición a contaminantes ambientales¹⁰ y ocupacionales¹¹ son causas menos comunes de EPOC en sujetos no fumadores.

En la obstrucción bronquial crónica ocurre una reducción del flujo espiratorio como consecuencia de cambios inflamatorios locales y sistémicos, fibrosis de la pared bronquial, alteración de la cantidad y la calidad de las secreciones bronquiales y el transporte de moco, daño del aparato ciliar, aumento de la resistencia de las vías aéreas principales (que repercute en las pequeñas).¹² Todos los cambios anteriores desencadenan la bronquitis crónica y la bronquiolitis obstructiva, conducen a la pérdida de la retracción elástica de los bronquios y los alvéolos, la destrucción del parénquima pulmonar, y la reducción de la superficie útil de intercambio gaseoso, y producen en última instancia hipoxemia, hipercapnia y cianosis distal.¹³

El daño obstructivo se traslada inmediatamente al agobio respiratorio, la hiperventilación y un mayor esfuerzo ventilatorio,¹⁴ y con ello, a la desnutrición y la pérdida de masa magra corporal,¹⁵ lo que suele ensombrecer el curso de la enfermedad, y colocar al paciente en riesgo de complicaciones adicionales, la muerte incluida.¹⁶ Por lo tanto, la identificación e intervención de los trastornos nutricionales

* En la EPOC se incluyen dos fenotipos distintos: el enfisema pulmonar y la bronquitis crónica. En el enfisema pulmonar ocurre un debilitamiento de la pared alveolar con ruptura posterior y formación de bulas enfisematosas que afectan profundamente el

intercambio gaseoso. Para más detalles: Consulte: *Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA; et al.* A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: Summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Primary Care Respir J* 2013; 22:117-21.

que se presentan durante la evolución de la EPOC pudieran contribuir a una mejor evolución clínica del paciente y una superior calidad de vida. Con tal objetivo se repasan en estas “Pautas para la actuación” las recomendaciones para el reconocimiento de la desnutrición asociada | secundaria a la EPOC, la prescripción de las figuras dietoterapéuticas correspondientes, y las indicaciones y formas de implementación de las terapias nutricionales adecuadas en cada una de las etapas de progresión de la enfermedad. Los contenidos expuestos en las presentes “Pautas” complementan y expanden textos publicados previamente.¹⁷⁻¹⁸

Sobre el diagnóstico de la EPOC

El diagnóstico de la EPOC se basa en la anamnesis y el examen físico,¹⁹ los exámenes radiográficos²⁰ y la espirometría.²¹ Los síntomas de la EPOC comprenden tos productiva y disnea, y se instalan (y agravan) con el transcurso de los años. A la auscultación se constatan la disminución de los ruidos respiratorios, la prolongación de la fase espiratoria de la respiración, y las sibilancias originadas por la reducción del calibre bronquial.

Los casos graves de EPOC pueden complicarse con pérdida de peso, neumotórax, episodios agudos (y frecuentes) de descompensación ventilatoria, bronconeumonía; y la aparición de insuficiencia respiratoria crónica, cianosis distal (como expresión de la hipercapnia), y la claudicación de las cavidades cardíacas derechas y la instalación de trastornos hídricos como edemas y ascitis. El examen radiográfico revelará los hallazgos propios del fenotipo y la etapa de progresión de la enfermedad, como el velamiento de los campos pulmonares, el reforzamiento de la trama bronquial, y el aumento del tamaño de la silueta cardíaca.

La espirometría es considerada el estándar dorado para el diagnóstico y el estadiamiento de la EPOC. Las pruebas espirométricas mostrarán la disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). La *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*[†] ha avanzado los criterios GOLD para la clasificación de la gravedad de la EPOC.²²⁻²³ Adicionalmente, los hallazgos clínicos, antropométricos, espirométricos y funcionales pueden ser incorporados dentro de funciones multidimensionales predictivas de la progresión y la gravedad de la EPOC.²⁴⁻²⁵

Tabla 1. Criterios GOLD de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* para el diagnóstico y estadiamiento de la EPOC. Leyenda: VEF1: Volumen espirado forzado en el primer minuto.

Criterio	Estadiamiento	VEF1
GOLD 1	Leve	VEF1 \geq 80% esperado
GOLD 2	Moderado	VEF1 entre 50 – 79 % del valor predicho
GOLD 3	Grave	VEF1 entre 30 – 49 % del esperado
GOLD 4	Muy Grave	VEF1 < 30 % del valor predicho

Fuente: Referencias [23]-[24].

A pesar de las consecuencias y las repercusiones de la enfermedad, la EPOC es infradiagnosticada, infratratada y posiblemente poco reconocida hasta por los pacientes, porque los síntomas pudieran ser comunes a otras entidades, y por

[†] En español: Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

consiguiente, puede que el tratamiento médico no sea el adecuado y/o iniciarse tardíamente. El Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar (PLATINO), concluido en el año 2008, encontró que la relación entre el VEF₁ y la CVF en 759 sujetos era menor del 70 %.²⁶ El Estudio PLATINO reportó también que la EPOC era infradiagnosticada en el 88.7 % de los casos, y diagnosticada erróneamente en el 63.7 % de las veces.²⁶ En solo el 34 % de los casos diagnosticados con EPOC se realizó una espirometría.²⁶

Sobre la fisiopatología de la EPOC

La inflamación desencadenada ante la irritación química de la mucosa bronquial es el evento primario en la obstrucción de las vías aéreas que ocurre en la bronquitis crónica.²⁷ Los cambios inflamatorios comprenden alteraciones de la respuesta inmune, estrés oxidativo, distorsiones del cociente proteasas/antiproteasas, fracasos de la apoptosis, daño neuronal, fallas en la reparación y cicatrización tisular, y destrucción de la arquitectura bronquial con la consiguiente obstrucción bronquial.²⁸ Los cambios inflamatorios locales estarían, a su vez, mediados por la idiosincrasia del sujeto y los factores genéticos e epigenéticos.²⁹⁻³⁰

La inflamación bronquial se caracteriza por un aumento en el número de macrófagos alveolares, neutrófilos, linfocitos T (a predominio de las subpoblaciones C1, TH-1 y TH-17), y las células linfoides innatas reclutadas de la circulación periférica.³¹⁻³⁴ Aunque la mayoría de los pacientes con EPOC tienen una inflamación predominantemente neutrofílica, algunos tienen un aumento en el recuento de eosinófilos, que podría estar orquestado por las células TH 2 broncodilatadoras. Las células involucradas en la respuesta inflamatoria bronquial (y que comprenden los mediadores de la respuesta inmune y las que componen la estructura bronquial como

las células epiteliales y endoteliales y los fibroblastos) secretan numerosos mediadores proinflamatorios como citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento y mediadores lipídicos, todos los cuales actuarían como amplificadores | perpetuadores de la respuesta inflamatoria. El estrés oxidativo actuaría adicionalmente en la respuesta inflamatoria local observada en la EPOC a través de la activación del factor de transcripción proinflamatorio, el factor nuclear κ B (NF- κ B), y las células linfoides innatas tipo 2 gracias a la liberación de la interleuquina IL-33 por las células epiteliales bronquiales dañadas.

El daño bronquial crónico conduce eventualmente a hipoxemia, hipercapnia, cianosis distal y acidosis respiratoria. La acidosis respiratoria, a su vez, produce también inflamación sistémica, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hipertrigliceridemia.³⁵⁻³⁶ Una vez instalada, la inflamación sistémica refuerza los cambios inflamatorios locales y afecta la funcionalidad de otros órganos (además de los pulmones) como el árbol arterial, el corazón, el cerebro y el intestino delgado, acelerando aún más el daño arterial y el envejecimiento orgánico.³⁷

Sobre la desnutrición en el paciente con EPOC

La desnutrición[‡] es aquel estado de la composición corporal del sujeto en el que las deficiencias de nutrientes y/o la utilización defectuosa de los mismos causa efectos adversos (y mensurables) en el tamaño de los distintos compartimientos corporales, la actividad física y el funcionalismo.³⁸ La desnutrición suele afectar a más del 20 % de los pacientes con EPOC, quienes pueden presentar pérdida involuntaria de peso y reducción de la masa magra corporal.³⁹⁻⁴⁰

[‡] En algunos se introduce “malnutrición por déficit” como término más inclusivo.

Asimismo, la desnutrición se hace más frecuente (y más pronunciada) a medida que la enfermedad progresa y se agrava.⁴⁰ Se hace notar que la desnutrición contribuye independientemente a la disfunción de los músculos respiratorios, la progresión y agravamiento de la enfermedad, el aumento en la discapacidad, y la mortalidad.⁴¹⁻⁴²

La desnutrición asociada a | relacionada con la EPOC podría ser multifactorial.⁴³ La inflamación sistémica resultante de los cambios iniciados localmente en el árbol bronquial, y amplificadas por la hipoxemia crónica y la acidosis respiratoria, se constituye en causa de hipercatabolismo, proteólisis muscular, y depleción de la masa muscular esquelética.⁴⁴ Adicionalmente, la resistencia a la insulina resultante de los cambios sistémicos provoca alteraciones en la utilización periférica de los nutrientes y, debido a ellos, hiperglicemia, hipertrigliceridemia y consumo preferencial de aminoácidos glucogénicos.⁴⁵ No se puede pasar por alto que el agobio respiratorio y la espiración prolongada activan grupos músculos ancilares como los músculos intercostales, lo que suele incrementar el gasto energético.⁴⁶ Por último, los pacientes con EPOC suelen referir ingresos dietéticos disminuidos debido al agobio respiratorio y la falta de apetito.⁴⁷

La caquexia caracterizaría el fenotipo enfisematoso de la EPOC. Por su parte, la pérdida de peso que ocurriría en la EPOC a tipo bronquitis crónica podría estar enmascarada por la retención hídrica que se deriva de la claudicación de las cavidades derechas. En cualquier caso, la aparición de pérdida involuntaria de peso y desnutrición obligaría al equipo de trabajo a la adopción de nuevas acciones terapéuticas. El Estudio NICE recomienda el registro regular del peso corporal del paciente con EPOC, y el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC), a los fines de la evaluación nutricional.⁴⁸⁻⁴⁹ Por su parte, la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

(reconocida en todas partes como ESPEN) sugiere el pesquiasaje inicial del riesgo de desnutrición presente en el paciente EPOC con una herramienta validada (como el NRS 2002), para después proceder al diagnóstico de la desnutrición *per se*, tal y como se muestra en la Tabla 2.⁵⁰

No debe pasarse por alto que la EPOC puede instalarse en un sujeto que se presenta con exceso de peso.⁵¹ Para algunos investigadores, el exceso de peso y la obesidad actuarían como factores protectores de las complicaciones de la EPOC: un fenómeno reconocido como la paradoja inversa del exceso de peso. Sin embargo, el tejido adiposo aumentado de tamaño (sobre todo la locación visceral) está implicado en el desarrollo de la inflamación sistémica porque libera a la circulación periférica una amplia variedad de sustancias bioactivas (las adipocitoquinas entre ellas) cuyos efectos proinflamatorios pueden contribuir independientemente a la inflamación sistémica crónica ya existente en el paciente EPOC.⁵²⁻⁵⁴ La leptina: una adipocina proinflamatoria producida por el tejido adiposo subcutáneo, promueve el aumento de la masa adiposa (la visceral en particular), regula los ingresos alimentarios a nivel central mediante influencias anorexígenas, y participa en la resistencia a la insulina y la aterosclerosis y la arteriosclerosis.⁵⁵

Requerimientos nutricionales en la EPOC

Los pacientes con EPOC, aun estando en reposo, exhiben un gasto energético en reposo (REE) elevado, como expresión del hipermetabolismo que sufren.⁵⁶ Por ello, los requerimientos nutricionales del paciente con EPOC deben evaluarse regularmente considerando siempre el estado clínico (estable | exacerbado), la gravedad de la enfermedad, y el nivel de actividad física.⁵⁷

Tabla 2. Criterios propuestos por la ESPEN para el diagnóstico de la desnutrición en el paciente tratado por EPOC. Leyenda: EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Desnutrición si:	
Alternativa 1:	IMC < 18.5 kg.m ⁻²
Alternativa 2:	Pérdida involuntaria de peso > 10 % por tiempo indefinido o Pérdida involuntaria de peso > 5% en los últimos 3 meses combinado con un IMC < 20 kg.m ⁻² (si edad < 70 años) o < 22 kg.m ⁻² (si edad > 70 años) o Masa libre de grasa (MLG) < 15 kg.m ⁻² en mujeres y < 17 kg.m ⁻² en hombres, respectivamente.

Fuente: Referencia [50].

Las dificultades respiratorias presentes en los pacientes con EPOC, y el impacto de los ingresos dietéticos en la producción de dióxido de carbono (VCO₂), deben ser evaluados. Los ingresos excesivos de carbohidratos refinados y glúcidos aumentan la producción de CO₂ debido a la combustión completa de estos sustratos metabólicos, y pueden, en consecuencia, precipitar insuficiencia respiratoria en los pacientes con deterioro de la función pulmonar.⁵⁸

El volumen espirado de CO₂ suele integrarse dentro del cociente respiratorio (CR): un indicador que muestra la relación entre la producción de CO₂ y el consumo de O₂. Un CR de 1.0 indica la oxidación completa hasta H₂O y CO₂ de los carbohidratos ingeridos, mientras que un CR de 0.7 indica el uso de grasas como fuente prevalente de energía celular. Se hace notar que la combustión de las grasas produce H₂O, CO₂ y cuerpos cetónicos. Así, se puede concluir que la producción de CO₂ es mayor cuando los carbohidratos se usan como combustibles celulares.

La producción aumentada de CO₂ induce un aumento de la frecuencia ventilatoria, lo que sobrecargaría un sistema respiratorio insuficiente. En la insuficiencia respiratoria no se logra reducir la concentración de CO₂ que se acumula en el

alvéolo. Por lo tanto, el balance en la dieta regular de los carbohidratos y grasas como fuente de energía puede tener un papel decisivo en el paciente EPOC, tanto para reequilibrar el estado nutricional como para conseguir el objetivo prioritario ante la presencia de hipercapnia, que es la reducción de los niveles producidos de CO₂.

Como quiera que la reducción del exceso de CO₂ formado no se puede conseguir mediante el incremento de la frecuencia ventilatoria, entonces se recurre a la disminución de la producción celular del gas mediante un cambio en la relación Carbohidratos:Grasas.⁵⁹ En condiciones habituales, la relación Carbohidratos:Grasas es de 70:30 de la energía no proteica, y puede variar desde 75:25 hasta 65:35. En un paciente EPOC la relación Carbohidratos:Grasas se reajustaría para hacerla de 55:45, e incluso de 50:50.⁶⁰ Parece ser que una dieta con una mayor representación de las grasas es más ventajosa para el paciente EPOC. Kuo *et al.* (1993)⁶¹ reportaron que los pacientes COPD que consumieron una dieta “rica” en grasas mostraron valores menores de VCO₂ y VO₂, e inferiores CR y volumen-minuto respecto de aquellos que se alimentaron con una dieta “rica” en carbohidratos. Por su parte, Angelillo *et al.* (1985)⁶² demostraron que una dieta “baja” en carbohidratos

(Distribución

Carbohidratos:Grasas:Proteínas: 28:55:15) fue seguida 15 días después de una mejoría del 22 % en las variables espirométricas del estudio. Mientras, Kwan y Mir (1987)⁶³ concluyeron que una ingestión de carbohidratos que no exceda los 200 g diarios (e incluso cuando son menores de 50 g diarios) se trasladó al mejor bienestar general de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.

No obstante, los ingresos excesivos de energía no proteica y grasas pueden causar hipertrigliceridemia, lipotoxicidad e infiltración grasa de órganos y tejidos, sobre todo en situaciones de hipercatabolismo y resistencia a la insulina. Las cantidades excesivas de energía proteica podrían también agravar el agobio respiratorio del paciente. Los cambios en la relación Carbohidratos:Grasas deben hacerse paulatinamente, y atendiendo siempre a la tolerancia y el bienestar del paciente. La suplementación con L-carnitina y la prescripción de un programa de rehabilitación física global y pulmonar pueden servir para la mejor internalización y utilización de las grasas ingeridas.⁶⁴

La inclusión de triglicéridos de cadena media (TCM) en la dieta regular del paciente EPOC podría ayudar en la satisfacción de las cantidades de grasas a ingerir. Adicionalmente, los TCM se combustión rápidamente sin que sea necesario la internalización mitocondrial, sin que se incremente apreciablemente producción de O₂.⁶⁵ Se recomienda la inclusión de los TCM en la dieta del paciente COPD como aceite de coco en cantidades iniciales que sean hasta el 10 % de los requerimientos de grasas,⁶⁶ y que las cantidades se incrementen según la tolerancia y la satisfacción de las metas nutrimentales.

La inflamación sistémica es un elemento subyacente en la fisiopatología de la EPOC. En años recientes se ha prestado particular atención a las distintas

capacidades de las familias de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) para influir en estados preexistentes de inflamación sistémica.⁶⁷ Los AGPI de la familia ω6 se distinguirían por las propiedades vasoconstrictoras, broncoconstrictoras, proinflamatorias, y procoagulantes; mientras que los AGPI de la familia ω3 exhibirían propiedades vasodilatadoras, broncodilatadoras, antiinflamatorias y anticoagulantes. Luego, una mayor presencia en la dieta de los AGPI de la familia ω3 podría paliar la inflamación sistémica que se observa en la EPOC.⁶⁸ de Batlle *et al.* (2012)⁶⁹ examinaron las asociaciones entre indicadores selectos de la respuesta inflamatoria en pacientes EPOC clínicamente estables y el consumo de los distintos AGPI. Una mayor ingestión de ácido α-linolénico (ALA) se asoció con niveles plasmáticos disminuidos de TNF-α, mientras que el mayor consumo de ácido araquidónico (ARA) se correlacionó con concentraciones séricas más elevadas de IL-6 y PCR.⁶⁹ Así, la dieta en los pacientes EPOC debe contener una mayor proporción de grasas (hasta el 50 % de la energía no proteica), y una relación ω6:ω3 de 1:1, e incluso de 1:2. Los pescados de aguas azules, y algunas semillas y frutos secos (como la linaza y la chia) serían las fuentes alimenticias de los AGPI ω3.

Se han reportado valores séricos disminuidos de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) en los pacientes EPOC.⁶⁸ Combinada con otros factores, la presencia disminuida en la dieta de los AGMI podría trasladarse a un mayor riesgo cardiovascular. En consecuencia, se debe asegurar el consumo de AGMI (como aceite de oliva o aceite de aguacate) en cantidades que representen entre el 10 – 12 % de los requerimientos diarios de energía del paciente EPOC.

Los requerimientos diarios de proteínas y aminoácidos esenciales deben asegurar el recambio proteico muscular y la constancia de los *pools* celulares de aminoácidos.⁷⁰ Se recomienda una ingestión diaria de entre 1.0 – 1.2 g de proteínas/kg de peso corporal en pacientes EPOC clínicamente estables. Los requerimientos pueden incrementarse hasta 1.2 – 1.5 g.kg⁻¹.día⁻¹ en casos de desnutrición y/o exacerbación de la enfermedad crónica. Los requerimientos diarios de proteínas deben acompañarse de los ingresos adecuados de energía, que pueden ir desde las 30 kcal.kg⁻¹.día⁻¹ hasta los 45 kcal.kg⁻¹.día⁻¹ en casos agudos.

El hipermetabolismo de los pacientes EPOC, y el uso de aminoácidos glucogénicos como fuente de energía para cubrir las demandas exacerbadas, distorsionan la utilización periférica de las proteínas de origen dietético. Yoneda *et al.* (2001)⁷¹ reportaron niveles plasmáticos disminuidos de aminoácidos de cadena ramificada (AACR) en los pacientes EPOC que refirieron pérdida de peso, probablemente como expresión conjunta del hipermetabolismo presente y la gravedad de la enfermedad respiratoria. A su vez, los niveles plasmáticos disminuidos de AACR en plasma pueden estar relacionados con alteraciones del metabolismo energético y la contracción del músculo esquelético durante el ejercicio, por cuanto estos aminoácidos actúan como sustratos energéticos del miocito. En consecuencia, se sugiere que la preservación de los niveles plasmáticos de los AACR sería importante en la EPOC. En apoyo a lo anteriormente dicho, los pacientes EPOC con un peso corporal conservado muestran un mayor recambio muscular de leucina con niveles plasmáticos conservados de la misma, lo que indica la homeostasis de este aminoácido.⁷²⁻⁷³

Se hace notar, además, que los aportes adicionales de energía en los pacientes EPOC clínicamente estables servirían para

promover la ganancia de peso, y con ello, un mejor fisiologismo respiratorio. Por lo tanto, en aquellos pacientes EPOC que se identifiquen como desnutridos el objetivo terapéutico de la prescripción dietoterapéutica debería ser una ganancia de peso de (al menos) 2 kg, lo que podría alcanzarse con 45 kcal.kg⁻¹.día⁻¹ y 1.2 g de proteínas.kg⁻¹.día⁻¹. Aportes mayores dependerán de objetivos terapéuticos secundarios como la acreción tisular y la deposición de la energía como masa magra corporal.

Hoy es indudable que el estrés oxidativo está involucrado en la fisiopatogenia de la EPOC como un factor acelerador del envejecimiento tisular. Vibhuti *et al.* (2007)⁷⁴ encontraron que el peso corporal del paciente EPOC se correlaciona con el status oxidativo. Así, la reducción del peso corporal se asocia con aumento de la peroxidación lipídica y la reducción de la actividad del sistema de la glutatión-reductasa.⁷⁴

Es probable que la aparición de estados deficitarios de micronutrientes en la EPOC se deba a desequilibrios provocados por la mayor utilización de los mismos en los procesos de inflamación sistemática y estrés oxidativo de conjunto con los ingresos deficientes. El estrés oxidativo durante las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar se relaciona con la disminución de las concentraciones séricas de las vitaminas A y E: reconocidos agentes antioxidantes y protectores de las membranas biológicas contra la peroxidación lipídica.⁷⁵

Se ha reportado la elevada prevalencia de la deficiencia de vitamina D en la EPOC debido a la conjunción de diversos factores como los ingresos dietéticos disminuidos, la exposición limitada del paciente a la luz solar, y la producción reducida de previtamina D debido al envejecimiento de la piel.⁷⁶ Los bajos niveles séricos de vitamina D se asocian con una peor calidad de vida y una fuerza de contracción

muscular disminuida,⁷⁷ así como con trastornos de la función inmune y colonización bacteriana de las vías aéreas que resultarán después en exacerbación de la enfermedad.⁷⁷ Asimismo, los estados deficitarios de vitamina D pueden colocar al paciente EPOC en riesgo incrementado de osteoporosis, y con ello, de fracturas óseas patológicas.⁷⁸

Sobre la terapia nutricional en la EPOC

La desnutrición asociada | relacionada con la EPOC es susceptible de tratamiento, lo que resultaría tanto en mayores cantidades ingeridas de alimentos como en mejorías del estado nutricional del paciente, todos los cuales, a su vez, se asociarían con superiores capacidad funcional respiratoria, fuerza de contracción de los músculos respiratorios, la calidad de vida.⁷⁰ Sin embargo, los efectos terapéuticos deseados en el metabolismo celular del paciente EPOC solo pueden lograrse con cantidades supramáximas de los nutrientes propuestos. En tal sentido, la terapia nutricional (TN) puede ser una herramienta útil para recuperar primero, y preservar después, la salud de los pacientes EPOC que se presenten con desnutrición relacionada con | derivada de la enfermedad, aunque la implementación de un programa especificado de TN puede ser compleja, y comportar riesgos propios. No obstante, tales riesgos son superados por los beneficios potenciales si se considera el gran impacto que la malnutrición (en cualquiera de sus formas) tiene sobre la evolución y progresión de la EPOC.

Como quiera que la TN en la EPOC comprende varias modalidades de intervención, ésta se ajustará a la etapa de progresión y evolución de la enfermedad orgánica. Debido a las dificultades que experimentan los pacientes EPOC para alimentarse de manera suficiente, los suplementos nutricionales orales (SNO) deben formar parte de la TN, y

complementar las comidas del día, pero sin reemplazarlas.⁷⁹ Planas *et al.* (2005)⁸⁰ completaron un ensayo aleatorio para explorar el efecto de dos intervenciones nutricionales diferentes sobre la calidad de vida de las personas con EPOC que requirieron SNO para alcanzar los requerimientos energéticos diarios. Los pacientes se asignaron indistintamente a 2 grupos de acuerdo con la cantidad de energía a aportar: *Grupo A*: 1.7 * Requerimientos diarios de energía vs. *Grupo B*: 1.3 * Requerimientos diarios de energía.⁸⁰ El SNO empleado contenía el 20 % de la energía en forma de proteínas, y los carbohidratos prevalecían sobre las grasas.⁸⁰ En el grupo A el peso corporal promedio mejoró significativamente (Antes: 55.3 ± 8.1 kg vs. Después: 58.5 ± 9 kg; $\Delta = -3.2$ kg; $p < 0.05$).⁸⁰ El grosor de los pliegues cutáneos también aumentó.⁸⁰ Sin embargo, el tamaño de la masa magra corporal se redujo: Antes: 14.6 ± 1.3 kg.m⁻² vs. Después: 13.9 ± 1.6 kg.m⁻² ($\Delta = +0.7$ kg/m²; $p < 0.05$).⁸⁰ También la función pulmonar y la fuerza de prensión manual disminuyeron en los pacientes incluidos en el grupo A.⁸⁰ Por su parte, en el grupo B no se observó ganancia de peso (Antes: 55.2 ± 8.6 kg vs. Después: 55.6 ± 9.6 kg; $\Delta = -0.4$ kg; $p > 0.05$) ni se modificó la masa grasa; si bien el VEF1 mejoró (Antes: 37.3 ± 18.5 % del valor esperado vs. Después: 40.4 ± 17.7 % ($\Delta = -3.1$ %; $p < 0.05$).⁸⁰ Los autores concluyeron que el incremento en 1.3 veces de las cantidades ingeridas de energía mediante un SNO se trasladó a una mejor función ventilatoria, pero sin cambios en el peso corporal ni la masa magra.⁸⁰

Cai *et al.* (2003)⁸¹ evaluaron la efectividad de un SNO con contenido elevado de grasas a la vez que disminuido en carbohidratos sobre los indicadores de la función respiratoria de pacientes EPOC respecto de una formulación “rica” en carbohidratos. Sesenta pacientes EPOC con

peso corporal disminuido se aleatorizaron entre dos grupos: *Grupo control*: SNO “rico” en carbohidratos: Proteínas: 15 %; Grasas: 20 – 30 %; Carbohidratos: 60 – 70 % vs. *Grupo experimental*: SNO “rico” en grasas: Proteínas: 16.7 %; Grasas: 55.1 %; Carbohidratos: 28.2 %.⁸¹ Transcurridas 3 semanas de suplementación, la función pulmonar mejoró significativamente en el grupo suplementado con la fórmula “rica” en grasas, y se demostró un aumento del VEF1.⁸¹ La función pulmonar de los pacientes EPOC puede mejorar significativamente mediante el consumo de un SNO “rico” en grasas a la vez que “bajo” en carbohidratos debido, probablemente, a la menor producción de CO₂.⁸¹ Además, los suplementos “ricos” en grasas pueden ser el medio más eficaz para proporcionarle a los pacientes EPOC mayores cantidades de energía en un volumen controlado de agua, lo cual resultaría beneficioso a los enfermos sujetos a ventilación mecánica prolongada, donde la hipercapnia y la desnutrición son más pronunciadas.⁸¹

Calder *et al.* (2018)⁸² estudiaron el efecto de los SNOs contentivos de AGPI ω 3 en pacientes EPOC con edades ≥ 50 años y pérdida involuntaria de peso y/o $IMC \leq 18$ kg.m⁻². Los pacientes se aleatorizaron a cualquiera de los dos grupos de estudio: *Grupo control*: Suplemento isoérgico (Energía no proteica: 1 kcal.mL⁻¹ del producto) vs. *Grupo experimental*: Suplemento energéticamente denso (230 kcal) contentivo de 2 g de AGPI ω 3 y 10 μ g de 25-hidroxi-vitamina D3).⁸² El tratamiento se extendió durante 12 semanas.⁸² Los eventos adversos asociados al uso de un suplemento u otro fueron similares en número y tipo en ambos grupos.⁸² La adherencia al esquema de suplementación fue similar y elevada.⁸² Se registró aumento de peso en ambos grupos al término de la suplementación. El grupo suplementado con AGPI ω 3 + vitamina D3 mostró una

ganancia mayor de masa grasa, valores inferiores de la presión arterial sistólica, y menores fatiga inducida por el ejercicio y disnea, aumento del HDL-colesterol con reducción concomitante de los triglicéridos.⁸² En consecuencia, la suplementación con AGPI ω 3 + vitamina D3 podría ser clínicamente beneficiosa en el apoyo nutricional y metabólico de los pacientes EPOC con depleción magra importante.⁸²

Se ha señalado el elevado consumo y recambio de los AACR en la EPOC como expresión del hipercatabolismo y la proteólisis muscular. La depleción de los niveles séricos de los AACR puede conducir a una peor función ventilatoria. Luego, es solo natural que los AACR (o sus metabolitos, como el β -hidroxi-metil-butirato) sean incorporados como nutrientes activos en suplementos orales. Se tienen en la literatura especializada estudios que han reportado mejoría de la masa muscular apendicular y la capacidad funcional de ancianos encamados después de suplementación con AACR o HMB,⁸³⁻⁸⁴ lo que abriría posibilidades terapéuticas interesantes en la TN de la EPOC. Hsieh *et al.* (2006)⁸⁵ investigaron el efecto de la suplementación con 3 g diarios de HMB durante 7 días sobre indicadores del *status* inflamatorio, el metabolismo proteico y la función pulmonar de pacientes EPOC atendidos en una unidad de cuidados intensivos ante el requerimiento de ventilación mecánica. La suplementación con HMB resultó en la disminución del conteo de leucocitos y las concentraciones séricas de proteína C-reactiva (PCR) y creatinina, con un aumento en el colesterol sérico, indicando así una reducción del tono inflamatorio.⁸⁵ La suplementación con HMB trajo además la mejoría en la funcionalidad pulmonar del paciente.⁸⁵ Dada la corta duración del estudio, no se exploró el impacto de la suplementación con HMB en el destete del ventilador.⁸⁵

Los estados deficitarios de vitaminas con propiedades antioxidantes han sido descritos en pacientes EPOC en asociación con el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y la inflamación. La suplementación vitamínica podría corregir tales deficiencias, y mejorar la respuesta sistémica a la inflamación y el estrés oxidativo. Se ha reportado que la suplementación con vitamina A puede resultar en la mejoría de la función ventilatoria del paciente EPOC.⁸⁶ También se ha observado que la administración diaria de 400 UI de vitamina E durante 12 semanas reduce las tasas de exacerbación de la EPOC,⁸⁷ tal vez a través de la disminución de la peroxidación lipídica y la restauración de la actividad antioxidante,⁸⁸ pero sin cambios en la fuerza de contracción muscular.

La TN en la EPOC se extiende a aquellos pacientes que son hospitalizados debido a la exacerbación de la enfermedad respiratoria hasta el punto de requerir ventilación mecánica (VM).⁸⁹ En tales casos, se hace imperativo el inicio temprano de la TN mediante esquemas mixtos donde se combinen juiciosamente técnicas de nutrición enteral no volitiva (administradas mediante un acceso enteral temporal | permanente) y nutrición parenteral (infundida mediante un acceso venoso central). La participación de cada técnica dentro del esquema TN dependerá de la situación clínico-quirúrgica del paciente EPOC, los requerimientos estimados, y la tolerancia observada. Se hace notar que la provisión de nutrientes a tales pacientes puede concurrir con un elevado riesgo de hiperfosfatemia, hipopotasemia y otros trastornos explicables por el síndrome de realimentación.

van den Berg *et al.* (1994)⁹⁰ evaluaron el efecto de una formulación enteral “rica” en grasas + “baja” en carbohidratos sobre la producción de CO₂ a los fines de facilitar el destete de la ventilación mecánica. La meta energética fue de 1.5 * TMB (TMB: tasa

metabólica en el reposo).⁹⁰ La utilización de la formulación “rica” en grasas se asoció con una menor VCO₂.⁹⁰ Sin embargo, la reducción de la VCO₂ no trasladó a una menor paCO₂.⁹⁰

Iovinelli *et al.* (2007)⁹¹ examinaron el impacto de una solución parenteral contentiva de una mezcla a partes iguales (50:50) de triglicéridos de cadena media y cadena larga (TCM:TCL) sobre la función ventilatoria, la duración de la ventilación mecánica y el destete de la ventilación. Los pacientes mostraron mejorías en los indicadores del estado nutricional.⁹¹ Los pacientes también presentaron cambios positivos en los indicadores de la función ventilatoria y el intercambio de gases.⁹¹ Sin embargo, estos cambios no fueron diferentes de los observados en pacientes que recibieron una solución 100 % de TCL.⁹¹ La composición lipídica de la preparación parenteral tampoco influyó en la duración de la ventilación mecánica.⁹¹ Sin embargo, los pacientes tratados con la mezcla 50:50 de TCM:TCL fueron destetados más rápidamente de la ventilación mecánica, probablemente por la atenuación de la respuesta inflamatoria subyacente.⁹¹

Grigorakos *et al.* (2009)⁹² reportaron los resultados de la administración de un esquema mixto NE (1,800 kcal.24 horas⁻¹) + NP (2,000 kcal.24 horas⁻¹) en pacientes EPOC identificados como gravemente desnutridos después de 10 días de ventilación mecánica. La preparación parenteral tenía un contenido del 20 % de lípidos.⁹² La mayoría de los pacientes EPOC fue destetada satisfactoriamente, y egresó en los siguientes días.⁹² La tasa de mortalidad durante la administración del esquema NE + NP fue del 17 %.⁹²

Por último, Wang *et al.* (2022)⁹³ estudiaron el efecto de un esquema mixto NE + NP sobre la función pulmonar en ancianos en los que la EPOC se complicó con insuficiencia ventilatoria. El esquema mixto NE + NP trajo consigo mejorías de los

indicadores del estado nutricional y la función ventilatoria, junto con la reducción de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo.⁹³ La estadía hospitalaria fue menor en los pacientes tratados con el esquema mixto NE + NP cuando se les comparó con otros tratados indistintamente con NE o NP.⁹³

EPOC, Covid y nutrición

En Noviembre del 2019 se reportaron los primeros casos de bronconeumonía causada por el coronavirus después denominado SARS-Cov-2 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia china de Hubei.⁹⁴ Apenas unos meses después, la OMS declaraba el estado de pandemia a escala global debido a la Covid-19, y decretaba el confinamiento obligatorio como medida de tratamiento.⁹⁵ Los sistemas locales de salud fueron inundados con pacientes de todas las edades en los que la infección viral progresaba rápidamente hacia la bronconeumonía y la insuficiencia ventilatoria, y con ello, el requerimiento de ventilación mecánica.⁹⁶ Pronto se encontró que los ancianos en los que concurrían depleción muscular (atribuible a causas diversas como la sarcopenia y la desnutrición, entre otras), fragilidad y enfermedades orgánicas crónicas exhibían las mayores tasas de morbimortalidad.⁹⁷ Es inmediato entonces que la EPOC haya sido vista como un importante factor de riesgo de infección viral, falla ventilatoria y muerte.⁹⁸

La atención médica de los pacientes Covid-19, y la TN como parte de la misma, ha enfrentado numerosos retos tales como la provisión de diferentes regímenes de ventilación mecánica, la colocación del paciente en decúbito prono, y la conducción de la TN en estas circunstancias.⁹⁹ La satisfacción de las metas nutrimentales (energía incluida) suele dificultarse debido a trastornos gastrointestinales derivados de la posición prona en la que se coloca el

paciente y/o los causados por la tormenta de citoquinas proinflamatorias que la Covid-19 ocasiona y/o la medicación empleada en la contención de los mismos.¹⁰⁰⁻¹⁰² La inestabilidad hemodinámica suele obstaculizar la implementación y conducción de los esquemas TN en los pacientes Covid-19. El agotamiento del personal de salud y la imperiosidad de rotar lo más rápido posible el parque hospitalario de camas también pudieran afectar la provisión de esquemas TN a los pacientes EPOC complicados con Covid-19.¹⁰³

No obstante lo dicho, siempre se recuerda el elevado riesgo nutricional de los pacientes aquejados de EPOC, la alta susceptibilidad de los mismos a la infección por el virus SARS-Cov-2, la posibilidad (cierta) de una peor evolución de los trastornos respiratorios en ellos, y la vigilancia nutricional permanente para desplegar de inmediato los esquemas TN que se requieran para asegurar la mejor respuesta a la infección viral y sus complicaciones a la vez que asegurar la rehabilitación ventilatorio del enfermo al egreso¹⁰⁴ y durante la convalecencia.¹⁰⁵

CONCLUSIONES

El tratamiento nutricional en pacientes con EPOC es un elemento fundamental de la terapéutica, pues el prevenir y/o tratar la malnutrición incrementa la calidad de vida de los enfermos. Una prescripción dietética ajustada a la realidad clínica del paciente, junto con la suplementación oral con fórmulas especializadas ricas en grasas, bajas en carbohidratos, y adicionadas con vitaminas y minerales, contribuyen a que los pacientes mantengan su estado nutricional durante períodos prolongados con una menor frecuencia de complicaciones.

CONTRIBUCIONES DE LAS AUTORAS

Las autoras participaron a partes iguales en el diseño y completamiento de la presente revisión, la recolección y el análisis de las referencias, y la redacción del presente texto.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado durante la preparación de este ensayo.

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide. Just in 2019, COPD caused more than 3 million of deaths in the whole world. COPD comprises those clinical entities concurring with progressively irreversible obstruction of the airways resulting in alveolar hyperinflation, reduction of the inspiratory capacity, and increase of the respiratory residual functional capacity. Deficiency of the activity of the α -1-anti-trypsin and/or chronic inflammation of the bronchial mucosa underlie the different phenotypes included within COPD. Cough, dyspnea, respiratory exhaustion and distal cyanosis are the recognizable symptoms of COPD. Malnutrition affects more than 20 % of COPD patients, and is expressed by loss of lean body mass, thus increasing dysfunction of respiratory muscles and the patient's mortality risk. Nutritional therapy in COPD would be aimed to reducing CO₂ production during cell metabolism by replacing carbohydrates and glucydes in the diet with fatty acids as the primary source of cell energy as a mean to ameliorate muscle dysfunction and shortness of breath. The prescribed diet should be supplemented with medium chain triglycerides (MCT) to achieve nutritional goals and as an expedite source of metabolic energy. Enteral preparations have been formulated for the supplementation of patients with chronic

ventilatory failure, but the documented results do not exceed those observed with generic preparations. In severe cases of dyspnea and respiratory exhaustion nutritional support through an enteral access would be required. Parenteral nutrition could be contraindicated if repercussion of COPD upon cardiac function and claudication of the right cavities of the organ are verified. Nutritional support would contribute to improving the quality of life of COPD patients, but perhaps it might not influence decisively upon survival neither progression of the disease. Nutritional intervention in COPD remains as a medical challenge in a growingly aging society. Dolores Rodríguez-Veintimilla, María Isabel Vera-Talledo. On the nutritional management of chronic obstructive pulmonary disease. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2022;32(2):385-405. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: chronic obstructive pulmonary disease / Inflammation / Malnutrition / Diet therapy / Nutritional therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson RA, Pride NB. Early history of chronic obstructive pulmonary disease 1808–1980. *COPD J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;13:262-73.
2. Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1(1): 3-14. Disponible en: <http://doi:10.2147/copd.2006.1.1.3>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
3. Agustí A, Vogelmeier C, Faner R. COPD 2020: Changes and challenges. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2020;319:L879-L883.
4. Rossaki FM, Hurst JR, van Gemert F, Kirenga BJ, Williams S, Khoo EM; *et al.* Strategies for the prevention, diagnosis and treatment of COPD in low-and middle-income countries: The importance of primary care. *Expert Rev Respir Med* 2021;15:1563-77.

5. Perez-Padilla R, Menezes AMB. Chronic obstructive pulmonary disease in Latin America. *Ann Glob Health* 2019;85(1):7. Disponible en: <http://doi:10.5334/aogh.2418>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
6. Iheanacho I, Zhang S, King D, Rizzo M, Ismaila AS. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A systematic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:439-460. Disponible en: <http://doi:10.2147/COPD.S234942>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
7. Vestbo J. COPD: Definition and phenotypes. *Clinics Chest Med* 2014;35:1-6.
8. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
9. Janssen R, Piscaer I, Franssen FM, Wouters EF. Emphysema: Looking beyond alpha-1 antitrypsin deficiency. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:381-97.
10. Moore E, Chatzidiakou L, Kuku MO, Jones RL, Smeeth L, Beevers S; *et al.* Global associations between air pollutants and chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1814-27.
11. Murgia N, Gambelunghé A. Occupational COPD- The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology* 2022;27:399-410.
12. Vitenberga Z, Pilmane M, Babjoniševa A. An insight into COPD morphopathogenesis: Chronic inflammation, remodeling, and antimicrobial defense. *Medicina [Kaunas]* 2019;55(8):496. Disponible en: <http://doi:10.3390/medicina55080496>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
13. Csoma B, Vulpi MR, Dragonieri S, Bentley A, Felton T, Lázár Z, Bikov A. Hypercapnia in COPD: causes, consequences, and therapy. *J Clin Med* 2022;11(11):3180. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm11113180>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
14. Kitaguchi Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Honda T, Hotta J, Hirayama J. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:805-11. Disponible en: <http://doi:10.2147/COPD.S65621>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
15. Shepherd AB, Bowell K. "Mind the gap": The importance of managing malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Brit J Nurs* 2019;28:1442-9.
16. Dávalos-Yerovi V, Marco E, Sánchez-Rodríguez D, Duran X, Meza-Valderrama D, Rodríguez DA; *et al.* Malnutrition according to GLIM criteria is associated with mortality and hospitalizations in rehabilitation patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrients* 2021;13(2):369. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu13020369>. Fecha de última visita: 17 de Marzo del 2022.
17. Cruz Lozano C, Sánchez Medina JR, Cruz Valdez JG. Terapia nutricional en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Capítulo 41. En: *Manual de Nutrición Enteral y Parenteral* [Editor: Anaya Prado R, Arenas Márquez H, Arenas Moya D]. Segunda Edición. McGraw-Hill Interamericana. Ciudad México: 2012. pp 350-353.
18. Santana Porbén S. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Reconocimiento de la desnutrición asociada a la enfermedad.

- En: *Semiología en la Nutrición clínica* [Editores: de la Cruz Castillo JC, Mendoza LG]. Editorial Intersistemas. Ciudad México: 2022.
19. Vestbo J. Clinical Assessment of COPD. En: *COPD. Respiratory Medicine* [Editores: Hanania N, Sharafkhaneh A]. Humana Press. New York: 2011. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-357-8_2. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
 20. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R; *et al.* Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2008;31:509-15.
 21. Johns DP, Walters JA, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis* 2014;6(11):1557-69. Disponible en: <http://doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.08.18>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
 22. Gerald LB, Bailey WC. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *J Cardiopulmon Rehab Prevent* 2002;22: 234-44.
 23. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: The changes made. *Cureus* 2019;11(6):e4985. Disponible en: <http://doi:10.7759/cureus.4985>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
 24. Celli BR, Cote CG, Marín 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):1005-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa021322>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
 25. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ; *et al.* Multicomponent indices to predict survival in COPD: The Collaborative COHORTS to assess Multicomponent Indices of COPD in Spain- COCOMICS Study. *Eur Respir J* 2012;2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00121012>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
 26. de Oca MM, Tálamo C, Halbert RJ, Perez-Padilla R., Lopez MV, Muino A; for the PLATINO Team. Health status perception and airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. *Respir Med* 2009;103: 1376-82.
 27. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:16-27.
 28. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res* 2019;68: 59-74.
 29. Tzortzaki GE, Papi A, Neofytou E, Soultziz N, Siafakas NM. Immune and genetic mechanisms in COPD: Possible targets for therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2013;14:141-8.
 30. Kabesch M, Adcock IM. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie* 2012;94: 2231-41.
 31. Schuliga M. NF-kappa B signaling in chronic inflammatory airway disease. *Biomolecules* 2015;5(3):1266-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom5031266>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
 32. Bhat TA, Panzica L, Kalathil SG, Thanavala Y. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(Suppl 2):S169-S175.

33. Jogdand P, Siddhuraj P, Mori M, Sanden C, Jönsson J, Walls AF; *et al.* Eosinophils, basophils and type 2 immune microenvironments in COPD-affected lung tissue. *Eur Respir J* 2020;55(5):1900110. Disponible en: <http://doi:10.1183/13993003.00110-2019>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
34. McGuinness AJ, Sapey E. Oxidative stress in COPD: Sources, markers, and potential mechanisms. *J Clin Med* 2017;6(2):21. Disponible en: <http://doi:10.3390/jcm6020021>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
35. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of “overspill” of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010;65:930-6.
36. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: A chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008;75:224-38.
37. Dourado VZ, Tanni SE, Vale SA, Faganello MM, Sanchez FF, Godoy I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. *J Brasil Pneumologia* 2006;32:161-71.
38. Saunders J, Smith T. Malnutrition: Causes and consequences. *Clin Med [London]* 2010;10(6):624-7. Disponible en: <http://doi:10.7861/clinmedicine.10-6-624>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
39. Keogh E, Mark Williams E. Managing malnutrition in COPD: A review. *Respir Med* 2021;176:106248. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.rmed.2020.106248>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
40. Mete B, Pehlivan E, Gülbaş G, Günen H. Prevalence of malnutrition in COPD and its relationship with the parameters related to disease severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3307-12. Disponible en: <http://doi:10.2147/copd.s179609>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
41. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2017;36:1105-9.
42. Dilektaşlı GA, Ulubay G, Bayraktar N, Eminsoy I, Oner Eyüboğlu F. The effects of cachexia and related components on pulmonary functions in patients with COPD. *Tuberkuloz Toraks* 2009;57:298-305.
43. Wouters EFM, Schols AMWJ. Prevalence and pathophysiology of nutritional depletion in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1993;87:45-7.
44. Decramer M. Respiratory muscles in COPD: Regulation of trophic status. *Verhandelingen- Koninklijke Academie Voor Geneeskunde van Belgie* 2001;63(6):577-602. Disponible en: <https://lirias.kuleuven.be/786311?limo=0>. Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2022.
45. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RHK, Dunseath G; *et al.* Insulin resistance and inflammation- A further systemic complication of COPD. *COPD J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007;4:121-6.
46. Stridsman C, Müllerova H, Skär L, Lindberg A. Fatigue in COPD and the impact of respiratory symptoms and heart disease- A population-based study. *COPD J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;10:125-32.
47. Koehler F, Doehner W, Hoernig S, Witt C, Anker SD, John M. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease- Association to cachexia and hormonal derangement. *Int J Cardiol* 2007;119:83-9.
48. Gruffydd-Jones K, Loveridge C. The 2010 NICE COPD Guidelines: How do they compare with the GOLD

- guidelines? *Prim Care Respir J* 2011;20(2):199-204. Disponible en: <http://doi:10.4104/pcrj.2011.00011>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
49. Greener M. Easing the burden of COPD: NICE guidelines and new agents. *Nurse Prescribing* 2011;9:64-7.
50. Ingadottir AR, Beck AM, Baldwin C, Weekes CE, Geirsdottir OG, Ramel A; *et al*. Two components of the new ESPEN diagnostic criteria for malnutrition are independent predictors of lung function in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018;37(4):1323-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.05.031>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
51. Zewari S, Vos P, van Den Elshout F, Dekhuijzen R, Heijdra Y. Obesity in COPD: Revealed and unrevealed issues. *COPD J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;14:663-73.
52. Hanson C, Rutten EP, Wouters EF, Rennard S. Influence of diet and obesity on COPD development and outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:723-33. Disponible en: <http://doi:10.2147/COPD.S50111>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
53. Breyer MK, Rutten EP, Locantore NW, Watkins ML, Miller BE, Wouters EF; for the ECLIPSE Investigators. ECLIPSE: Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2012;42:983-91.
54. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: May adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Mediators Inflammation* 2010;585989. <https://doi.org/10.1155/2010/585989>.
- Fecha de última visita: 19 de Marzo del 2022.
55. Zhou L, Yuan C, Zhang J, Yu R, Huang M, Adcock IM, Yao X. Circulating leptin concentrations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Respiration* 2014;86:512-22.
56. Creutzberg EC, Schols AMWJ, Bothmer-Quaedvlieg FCM, Wouters EFM. Prevalence of an elevated resting energy expenditure in patients with chronic obstructive pulmonary disease in relation to body composition and lung function. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:396-401.
57. Farooqi N, Carlsson M, Håglin L, Sandström T, Slinde F. Energy expenditure in women and men with COPD. *Clin Nutr ESPEN* 2018;28:171-8. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.clnesp.2018.08.008>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
58. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: A bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:132. Disponible en: <http://doi:10.1186/1475-2840-11-132>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.
59. Jiménez-Cepeda A, Dávila-Said G, Orea-Tejeda A, González-Islas D, Elizondo-Montes M, Pérez-Cortés G; *et al*. Dietary intake of fatty acids and its relationship with FEV1/FVC in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr ESPEN* 2019;29:92-6.
60. Rondanelli M, Faliva MA, Peroni G, Infantino V, Gasparri C, Iannello G; *et al*. Food pyramid for subjects with chronic obstructive pulmonary diseases. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:1435-1448. Disponible en: <http://doi:10.2147/COPD.S240561>. Fecha de última visita: 18 de Marzo del 2022.

61. Kuo CD, Shiao GM, Lee JD. The effects of high-fat and high-carbohydrate diet loads on gas exchange and ventilation in COPD patients and normal subjects. *Chest* 1993;104:189-96.
62. Angelillo VA, Bedi S, Durfee D, Dahl J, Patterson AJ, O'Donohue Jr WJ. Effects of low and high carbohydrate feedings in ambulatory patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypercapnia. *Ann Intern Med* 1985;103(6 Part 1):883-5.
63. Kwan R, Mir MA. Beneficial effects of dietary carbohydrate restriction in chronic cor pulmonale. *Am J Med* 1987; 82(4):751-758. Disponible en: [http://doi:10.1016/0002-9343\(87\)90011-8](http://doi:10.1016/0002-9343(87)90011-8). Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
64. Silva AB, Di Lorenzo VAP, Jamami M, Sampaio LMM, Demonte A, Cardello L; *et al.* Efeitos da suplementação oral de L-carnitina associada ao treinamento físico na tolerância ao exercício de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Pneumologia* 2003;29(6):379-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0102-35862003000600010>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
65. Masclans JR, Iglesia R, Bermejo B, Picó M, Rodríguez-Roisón R, Planas M. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1998;24(9):918-23. Disponible en: <http://doi:10.1007/s001340050690>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
66. Sankararaman S, Sferra TJ. Are we going nuts on coconut oil? *Curr Nutr Rep* 2018;7:107-15.
67. Chen H, Li Z, Dong L, Wu Y, Shen H, Chen Z. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1009-18. Disponible en: <http://doi:10.2147/COPD.S196210>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
68. Kotlyarov S, Kotlyarova A. Anti-inflammatory function of fatty acids and involvement of their metabolites in the resolution of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12803. Disponible en: <http://doi:10.3390/ijms222312803>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
69. de Batlle J, Sauleda J, Balcells E, Gómez FP, Méndez M, Rodríguez E; *et al.* Association between $\Omega 3$ and $\Omega 6$ fatty acid intakes and serum inflammatory markers in COPD. *J Nutr Biochem* 2012;23(7):817-21. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jnutbio.2011.04.005>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
70. Collins PF, Yang IA, Chang YC, Vaughan A. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): An evidence update. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 17):S2230-S2237. Disponible en: <http://doi:10.21037/jtd.2019.10.41>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
71. Yoneda T, Yoshikawa M, Fu A, Tsukaguchi K, Okamoto Y, Takenaka H. Plasma levels of amino acids and hypermetabolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition* 2001;17:95-9. Disponible en: [http://doi:10.1016/S0899-9007\(00\)00509-8](http://doi:10.1016/S0899-9007(00)00509-8). Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
72. Kao CC, Hsu JWC, Bandi V, Hanania NA, Kheradmand F, Jahoor F. Resting energy expenditure and protein turnover are increased in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Metabolism* 2011;60(10):1449-55. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.metabol.2011.02.013>

- . Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
73. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, Menheere PP, Schols AM. Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2000;72(6):1480-7. Disponible en: <http://doi:10.1093/ajcn/72.6.1480>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
 74. Vibhuti A, Arif E, Deepak D, Singh B, Pasha MQ. Correlation of oxidative status with BMI and lung function in COPD. *Clin Biochem* 2007;40:958-63. Disponible en: <http://10.1016/j.clinbiochem.2007.04.020>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
 75. Tug T, Karatas F, Terzi SM. Antioxidant vitamins (A, C and E) and malondialdehyde levels in acute exacerbation and stable periods of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Invest Med* 2004;27:123-8.
 76. Carson EL, Pourshahidi LK, Madigan SM, Baldrick FR, Kelly MG, Laird E; *et al.* Vitamin D status is associated with muscle strength and quality of life in patients with COPD: A seasonal prospective observation study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2613-22. Disponible en: <http://10.2147/COPD.S166919>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
 77. Kopturk N, Baha A, Oh YM, Young JJ, Jones PW. (2018). Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J* 2018;12:382-97.
 78. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: Links, risks, and treatment challenges. *Int J Chronic Obstruct Pulmonar Dis* 2016;11:637-48. Disponible en: <http://doi:10.2147/copd.s79638>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
 79. Huang WJ, Fan XX, Yang YH, Zeng YM, Ko CY. A review on the role of oral nutritional supplements in chronic obstructive pulmonary disease. *J Nutr Health Aging* 2022;26:723-31.
 80. Planas M, Alvarez J, García-Peris PA, de la Cuerda C, de Lucas P, Castellà M; *et al.* Nutritional support and quality of life in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Clin Nutr* 2005;24(3):433-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2005.01.005>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
 81. Cai B, Zhu Y, Ma Y, Xu Z, Zao Y, Wang J; *et al.* Effect of supplementing a high-fat, low-carbohydrate enteral formula in COPD patients. *Nutrition* 2003;19(3):229-32. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)01064-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0899-9007(02)01064-x). Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
 82. Calder PC, Laviano A, Lonnqvist F, Muscaritoli M, Öhlander M, Schols A. Targeted medical nutrition for cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(1):28-40. Disponible en: <http://doi:10.1002/jcsm.12228>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
 83. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M; *et al.* Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:740-7. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jamda.2015.05.021>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.

84. Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM, Wolfe RR. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr* 2013;32:704-12. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.clnu.2013.02.011>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
85. Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15: 544-50.
86. Paiva SA, Godoy ID, Vannucchi H, Favaro RM, Geraldo RR, Campana AO; *et al.* Assessment of vitamin A status in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers. *Am J Clin Nutr* 1996;64:928-34. Disponible en: <http://doi:10.1093/ajcn/64.6.928>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
87. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Mathysen C, Rafiq R, de Jongh RT; *et al.* Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: Systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019;74:337-45. Disponible en: <http://doi:10.1136/thoraxjnl-2018-212092>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
88. Daga MK, Chhabra R, Sharma B, Mishra TK. Effects of exogenous vitamin E supplementation on the levels of oxidants and antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *J Biosci* 2003;28:7-11. Disponible en: <http://10.1007/BF02970125>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
89. Gayan-Ramirez G. Relevance of nutritional support and early rehabilitation in hospitalized patients with COPD. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 12):S1400-S1414. Disponible en: <http://doi:10.21037/jtd.2018.03.167>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
90. van den Berg B, Bogaard JM, Hop WC. High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1994;20: 470-5.
91. Iovinelli G, Marinangeli F, Ciccone A, Cicozzi A, Leonardis M, Paladini A, Varrassi G. Parenteral nutrition in ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease: Long chain vs. medium chain triglycerides. *Minerva Anestesiologica* 2007;73:65-76.
92. Grigorakos L, Sotiriou E, Markou N, Stratouli S, Boutzouka E, Philntisis G, Baltopoulos G. Combined nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), under mechanical ventilation (MV). *Hepatogastroenterology* 2009;56:1612-4.
93. Wang L, Rui W, Chen S, Li Y, Ren M. Effect of enteral and parenteral nutrition support on pulmonary function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by respiratory failure. *Comput Math Methods Med* 2022;2022:4743070. Disponible en: <http://doi:10.1155/2022/4743070>. Fecha de última visita: 21 de Marzo del 2022.
94. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y; *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
95. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020;91(1):157-60. Disponible en: <http://doi:10.23750/abm.v91i1.9397>. Fecha de última visita: 17 de Enero del 2022.

96. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: Pathogenesis and clinical management. *BMJ [Clinical Research Edition]* 2021;372:n436. Disponible en: <http://doi:10.1136/bmj.n436>. Fecha de última visita: 22 de Marzo del 2022.
97. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020;80(6):e14-e18. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jinf.2020.03.005>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
98. Olloquequi J. COVID-19 susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2020;50(10):e13382. Disponible en: <http://doi:10.1111/eci.13382>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
99. Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition* 2020;74:110834. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2020.110834>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
100. Behrens S, Kozeniecki M, Knapp N, Martindale RG. (2021). Nutrition support during prone positioning: An old technique reawakened by COVID-19. *Nutr Clin Pract* 2021;36:105-9.
101. Alencar ES, Muniz LSDS, Holanda JLG, Oliveira BDD, Carvalho MCF, Leitão AMM; *et al.* Enteral nutritional support for patients hospitalized with COVID-19: Results from the first wave in a public hospital. *Nutrition* 2022;94:111512. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.nut.2021.111512>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
102. Wong A. Challenges and considerations in delivering nutritional therapy in the ICU during COVID-19 pandemic. *Ann Acad Med Singapore* 2022;51(6):324-6. Disponible en: <http://doi:10.47102/annals-acadmedsg.2022182>. Fecha de última visita: 20 de Marzo del 2022.
103. Cazzola M, Ora J, Bianco A, Rogliani P, Matera MG. Management of COPD patients during COVID: Difficulties and experiences. *Expert Rev Respir Med* 2021;15:1025-33.
104. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, Cimino P, Arcuri P, Negro A; *et al.* Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:860-3.
105. Cereda E, Clavé P, Collins PF, Holdoway A, Wischmeyer PE. Recovery focused nutritional therapy across the continuum of care: Learning from COVID-19. *Nutrients* 2021;13(9):3293. Disponible en: <http://doi:10.3390/nu13093293>. Fecha de última visita: 22 de Marzo del 2022.