



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



EPOC y malnutrición

Ciro Casanova Macario^{a,*}, Juan Pablo de Torres Tajes^b y María Ángeles Martín Palmero^c

^aServicio de Neumología, Unidad de Investigación, Hospital Universitario La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^bServicio de Neumología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^cUnidad de Nutrición Clínica, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de San Pedro, Logroño, La Rioja, España

RESUMEN

Palabras clave:
EPOC
Desnutrición

La pérdida de peso y la desnutrición relacionadas, fundamentalmente, con la pérdida de la masa magra pueden aparecer en estadios avanzados de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y constituyen un exponente claro de su heterogeneidad fenotípica. Su presencia está asociada a un peor pronóstico, independientemente del volumen espiratorio forzado durante el primer segundo. Los umbrales de riesgo más aceptados son 21 para el índice de masa corporal (IMC), y para el IM libre de grasa (IMLG) 17 y 14 para varones y mujeres, respectivamente. La coexistencia de ambos define la situación de mayor gravedad nutricional (caquexia). No obstante, una disminución del IMLG es un factor de riesgo independiente, aunque no superior a un BMI bajo. Por ello, aunque la obtención del IMLG por impedancia bioeléctrica es fiable y relativamente fácil de obtener, nosotros recomendamos la realización de esta prueba sólo en los casos de EPOC con peso bajo (IMC < 21), junto con una evaluación nutricional más específica.

En la actualidad, carecemos de estudios longitudinales que nos aporten datos sobre el comportamiento del IMC dentro de la evolución natural de la enfermedad. Además, no hay evidencias científicas sólidas que nos confirmen cuáles son los principales mecanismos de la desnutrición en la EPOC. Esto explica la dificultad del manejo terapéutico de estos pacientes, el cual no ha mostrado avances en las últimas décadas. No obstante, con la evidencia actual, en los pacientes con caquexia, parece razonable iniciar un tratamiento nutricional individualizado en combinación con programas de rehabilitación pulmonar (ejercicio). Son necesarios nuevos estudios que permitan avanzar en el conocimiento de la fisiopatología, y sobre el papel que pueden desempeñar otras opciones terapéuticas (hormonas, antiinflamatorios) en la desnutrición de los pacientes con EPOC.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

COPD disease and malnutrition

ABSTRACT

Keywords:
COPD
Malnutrition

Weight loss and malnutrition related mainly to lean mass loss can develop in advanced stages of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and are a clear indication of phenotypic heterogeneity. The presence of weight loss and malnutrition is associated with a worse prognosis, independently of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁).

The most widely accepted thresholds for risk are 21 for the body mass index (BMI) and 17 and 14 for men and women, respectively, for the fat-free mass index (FFMI). The coexistence of both defines a situation of greater nutritional risk (cachexia). Nevertheless, a reduction in FFMI is an independent risk factor, although not superior to a low BMI. Therefore, although obtaining FFMI by bioelectric impedanciometry is reliable and relatively easy, we recommend the use of this procedure only in patients with COPD and low weight (BMI < 21), together with more specific nutritional evaluation.

Currently, longitudinal studies providing data on the behavior of BMI within the natural course of the disease are lacking. Moreover, there is no solid scientific evidence that confirms the main mechanisms of malnutrition in COPD. This lack of evidence explains the difficulty of the therapeutic management of these patients, which has not advanced in the last few decades. Nevertheless, current evidence suggests that initiating individually-tailored nutritional treatment combined with pulmonary rehabilitation programs (exercise) is reasonable in patients with cachexia. Further studies are required to provide greater insight into the physiopathology and the role of other therapeutic options (hormones, antiinflammatory drugs) in malnutrition in patients with COPD.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: casanovacro@gmail.com (C. Casanova).

Introducción

Una de las características más relevante de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es su importante heterogeneidad fenotípica^{1,2}. Dentro de ella, destacan los pacientes que presentan un peso corporal bajo que suele estar asociado a un deterioro más acentuado de la función pulmonar y a un peor pronóstico^{1,2}. En este capítulo revisaremos los aspectos relacionados con la malnutrición en la EPOC, centrándonos en la situación de desnutrición y excluyendo lo referente al sobrepeso y a la obesidad grave. Abordaremos los aspectos siguientes: concepto, prevalencia, etiopatogenia, repercusión clínica y tratamiento.

Concepto y clasificación

No hay una definición consensuada sobre la desnutrición. Podríamos definirlo como un estado de deficiencia de energía, proteínas u otro nutriente específico que produce un cambio medible en la función corporal y que puede corregirse con un tratamiento nutricional adecuado. En referencia al peso, hablamos de desnutrición con una cifra de peso inferior al 90% del peso corporal ideal y/o en un valor del índice de masa corporal (IMC) menor de 18,5 kg/m²³. Aunque este último es muy fácil de obtener y ha demostrado su importancia en la práctica clínica, no permite diferenciar entre la masa grasa y magra (masa libre de grasa), lo que conlleva algunas limitaciones en la evaluación de los pacientes^{4,5}. En los últimos años, se han desarrollado nuevos métodos, como la impedancia bioeléctrica, la cual es relativamente sencilla de aplicar y ha demostrado fiabilidad en la estimación de la masa magra^{6,7}.

Hay algunos trabajos^{4,8,9} que proponen una clasificación para la valoración del estado nutricional de los paciente con EPOC, a partir del IMC y el índice de masa libre de grasa (IMLG): a) caquexia si tiene un IMC < 21 y un IMLG < 17 para los varones y < 14 para las mujeres; b) sarcopenia o atrofia muscular si tiene un IMC ≥ 21 y un IMLG < 17 para los varones y < 14 para las mujeres; c) semidesnutrición si tiene un IMC < 21 y un IMLG ≥ 17 para los varones y ≥ 14 para las mujeres. Estos nuevos conceptos permiten diferenciar los procesos patológicos que conllevan una pérdida excesiva de proteínas y no simplemente un consumo de la reserva grasa del organismo. Aunque Schols et al⁴ han propuesto otros puntos de corte para el IMLG (16 varones y 15 mujeres), los datos de Shutz et al⁸ y Vestbo et al¹⁰, basados en el análisis de una enorme población sana, de raza blanca del centro y norte de Europa, soportan los umbrales previamente descritos para el IMLG⁹.

El uso de otros parámetros antropométricos, como el pliegue cutáneo (valoración de la masa grasa) y el perímetro del brazo (valoración de la masa magra), es menos preciso que la impedancia bioeléctrica y tiende a infraestimar la masa grasa y sobreestimar la masa magra en la EPOC¹¹. Los parámetros bioquímicos (albúmina, prealbúmina y transferrina), inmunológicos (recuento linfocitario e índice CD3/CD4) y las escalas de valoración subjetiva (Mini Nutritional Assessment) no han demostrado una mayor utilidad que el IMC o el IMLG en la valoración del estado nutricional en la EPOC¹². No obstante, son necesarios más estudios que evalúen la posible utilidad de alguno de estos factores en pacientes con caquexia.

Prevalencia

La prevalencia de la desnutrición en la EPOC varía según los umbrales y el método que empleemos para definir el estado nutricional. Con los conceptos actuales, tenemos pocos datos sobre cohortes grandes de pacientes^{4,10,13}. Si aceptamos la clasificación descrita previamente, la caquexia es la forma más frecuente seguida por la sarcopenia y, en tercer lugar, por los pacientes con semidesnutrición⁴. Es difícil dar unas cifras exactas de prevalencia en la EPOC, ya que éstas varían de forma considerable, según el sexo y el grado de obs-

Tabla 1

Probables mecanismos etiopatogénicos y posibles opciones terapéuticas en la desnutrición de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Etiopatogenia	Tratamiento
Desequilibrio energético	Soporte nutricional, acetato de megestrol
Atrofia muscular por inactividad	Ejercicio físico
Hipoxemia	Oxígeno
Inflamación-estrés oxidativo	N-acetilcisteína
Insuficiencia hormonal	Testosterona, grelina
Envejecimiento acelerado	Antioxidantes, histona-desacetilasa

trucción de la vía aérea, siendo más prevalente en las mujeres^{4,10} y en las formas de obstrucción más grave de la enfermedad^{10,13}. También se ha observado una gran variabilidad según las regiones, aunque es probable que esto haya sido motivado, al menos en parte, por el lugar en el que se ha seleccionado la muestra de pacientes, pudiendo ser más prevalente en las clínicas de rehabilitación pulmonar⁴. Posiblemente, el problema de la caquexia alcance cifras del 20-25% sólo en formas muy graves de la enfermedad (estadio IV de la GOLD), siendo inferior al 10% en el resto de los estadios. En cuanto a la sarcopenia y la semidesnutrición, tenemos menos datos, pero, probablemente, no superen el 10-15% y el 5%, respectivamente, siendo también más común en estadios más avanzados de la EPOC^{4,10}.

Las cifras de prevalencia de peso bajo en la EPOC también han demostrado variabilidad por regiones, así los estudios realizados en España, en concreto en el área mediterránea, han mostrado valores sensiblemente inferiores a los aportados por los países del norte de Europa^{10-12,14}. Nuestra experiencia (datos no publicados de la cohorte BODE; n = 1.546 pacientes con EPOC; estudio observacional), confirma esta variabilidad regional, y se observa que, en España, sólo el 5% de los pacientes tienen un IMC < 21 y esta cifra se triplica en Estados Unidos o en países de Sudamérica. Las razones de estas diferencias no están claras y se especula con que la causa puede estar en la existencia de unos hábitos de vida diferente^{11,14}.

Etiopatogenia

En la actualidad, no se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos que ocasionan desnutrición en la EPOC. Se acepta que pudieran tener un origen multifactorial, a partir de una base de susceptibilidad genética (tabla 1)⁹.

1. **Susceptibilidad genética:** el hecho de que sólo un porcentaje pequeño de pacientes desarrollen desnutrición ha conducido a la búsqueda de polimorfismos genéticos que justifiquen estas diferencias. El que se ha mostrado como mejor candidato ha sido el -511 IL-1β¹⁵. No obstante, no se han encontrado asociaciones entre las alteraciones genotípicas y los valores de IL-1β en sangre circulante. El problema estriba en que la mayor parte de los estudios en la EPOC han sido transversales, y no disponemos de datos longitudinales sobre la desnutrición, por lo que resulta imposible precisar una relación de causalidad. En el futuro debemos investigar sobre el tiempo que tarda en alcanzarse la desnutrición y cómo evoluciona posteriormente. La experiencia clínica nos lleva a pensar que ésta aparece de forma temprana y evoluciona de forma muy lenta dentro del curso natural de la enfermedad. Otros polimorfismos que han demostrado asociación con la desnutrición han sido el del receptor de la bradiquinina y con el gen de la enzima de conversión de la angiotensina. Sin embargo, no se ha podido demostrar para citocinas envueltas en la teoría inflamatoria de la pérdida de peso, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina (IL) 6⁹.
2. **Desequilibrio energético:** los pacientes con EPOC tienen un aumento del gasto energético basal (GEB, 120% del normal) y esto se explica por el incremento del trabajo respiratorio en relación con la obs-

trucción respiratoria y la desventaja en la mecánica respiratoria ocasionada por la hiperinsuflación pulmonar³. Además, en los pacientes con EPOC existe en el músculo esquelético una proporción mayor de fibras tipo II que tienden a provocar un consumo mayor de oxígeno⁹. Soportando esta teoría, está el hecho de que el uso de ventilación no invasiva, con presión positiva, ha demostrado incrementar el IMLG. Sin embargo, este tratamiento no consiguió reducir el GEB. Además, el GEB sólo mostró una débil correlación con el grado de afectación pulmonar, por lo que no parece que el aumento del GEB por sí sólo, pueda explicar la desnutrición en la EPOC^{3,16}.

Un estudio reciente en pacientes con sarcopenia nos muestra que la pérdida de masa magra no está relacionada con una actividad metabólica lipolítica anómala y, posiblemente, la alteración de la regulación de las proteínas musculares sea la causa del cambio en la composición corporal¹⁷.

3. **Atrofia muscular por inactividad:** la pérdida de masa muscular y atrofia de fibras por baja actividad física en los pacientes con EPOC, en relación con su limitación respiratoria, ocurre con mayor frecuencia que en la población sana⁹. La actividad física de estos pacientes muestra una buena correlación con la distancia caminada, durante la prueba de la marcha de 6 min (PM6M), siendo superior al FEV₁¹⁸. Recientemente, se ha observado que la débil correlación entre la PM6M y el IMC es significativamente mejorada cuando se utiliza el IMLG⁵. Además, se ha demostrado que el incremento de la actividad física puede favorecer la recuperación del estado nutricional¹⁹.
4. **Hipoxemia:** puede provocar desnutrición por elevación de las especies reactivas de oxígeno (ROS), por favorecer la síntesis de citocinas inflamatorias, como el TNF- α , y/o aumentar la inflamación sistémica a través de la estimulación del sistema nervioso simpático⁹. No obstante, este posible mecanismo ofrece muchas dudas, ya que la correlación entre el IMC y la PaO₂ es muy débil en pacientes con EPOC²⁰. Además, no explicaría la situación de los pacientes con hipoxemia grave asociada a otras enfermedades, como la obesidad, el síndrome de *overlap* y la cardiopatía congénita cianógena o la ausencia de desnutrición de las personas que viven en lugares de gran altitud⁹.
5. **Inflamación-estrés oxidativo:** la inflamación sistémica ha sido uno de los mecanismos que más investigación ha generado. Los estudios iniciales mostraban valores elevados de TNF- α , y esto podía justificar una pérdida de la masa muscular, a través de la activación del factor NF- κ B que provoca la destrucción proteica. Sin embargo, estudios más recientes no han confirmado estos hallazgos y, junto con la ausencia de identificación de polimorfismo para el TNF- α , han restado protagonismo a esta molécula en la patogenia de la desnutrición en la EPOC^{3,9}.

Otro de los mediadores inflamatorios implicados ha sido la leptina, de la que se han detectado valores disminuidos en los pacientes con EPOC que presentan peso bajo. No obstante, como en todos los estudios transversales, no es posible establecer una relación de causalidad. Además, la leptina sólo expresaría la pérdida de peso relacionado con el compartimento graso y no explicaría la disminución de la masa magra^{9,21}.

Por último, el estrés oxidativo tiene importantes consecuencias en el músculo, ya que daña las proteínas estructurales y las enzimas, lesiona los lípidos celulares y altera el ácido desoxirribonucleico (ADN). También el estrés nitrosativo puede favorecer la desnutrición. No obstante, al igual que con los estudios de citocinas inflamatorias, los estudios realizados han sido transversales y realizados después que la desnutrición está desarrollada. En estudios recientes se ha confirmado el aumento del estrés oxidativo observado en sangre, pero, curiosamente, se observó un descenso de citocinas inflamatorias en el músculo de la extremidad inferior, lo cual indica que lo fundamental es mantener un equilibrio de estos factores^{22,23}.

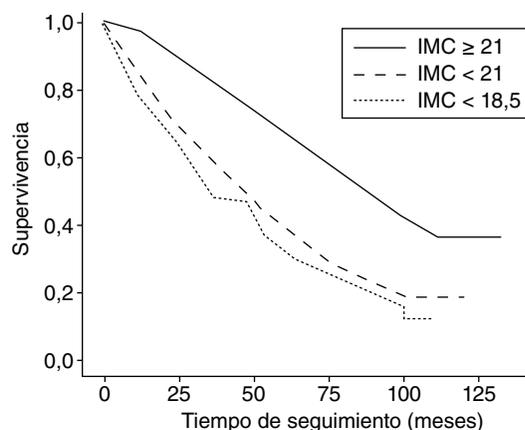


Figura 1. Influencia del bajo peso (índice de masa corporal [IMC] < 21) y la desnutrición (IMC < 18,5) en supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (n = 1.546) de la cohorte BODE.

6. **Insuficiencia hormonal:** en estudios observacionales se ha encontrado una disminución de los valores circulantes de la testosterona, la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento asociado a la insulina. Aunque esta hipótesis es muy atractiva por la relación que tienen estas hormonas anabólicas con la masa magra, al igual que los otros posibles factores causales, no se ha probado una relación causa-efecto⁹.
7. **Envejecimiento acelerado:** se ha observado la existencia de un envejecimiento temprano en las enfermedades inflamatorias crónicas y podría justificar que esto ocurra en la EPOC independiente del hábito tabáquico, habiéndose observado un acortamiento del telómero²³ en células leucocitarias y un aumento de la apoptosis del músculo esquelético²⁴. Además, estudios recientes apuntan la posibilidad de un defecto en los mecanismos reparadores del ADN al estrés oxidativo y un déficit de moléculas anti-envejecimiento, como las sirtuinas y la desacetilasa de la histona, lo que conlleva una mayor activación de la acetilación de las proteínas que aceleran la progresión de la enfermedad²⁵.

Repercusión clínica

La influencia de la desnutrición en el pronóstico de los pacientes con EPOC independientemente del FEV₁, fue uno de los factores pioneros que favoreció el concepto y la importancia de la afectación extrapulmonar en la EPOC. Existe una relación inversa entre el IMC y la supervivencia en la EPOC, la cual no es lineal, sino que tiene un valor umbral, que la mayor parte de los estudios sitúan en 20-21 kg/m², por debajo del cual la mortalidad aumenta^{26,27}. Nuestra experiencia dentro del estudio observacional BODE avala estos datos sobre el peso bajo y no parece, que usando el umbral de desnutrición (IMC < 18,5), aumentemos la capacidad predictiva (fig. 1). Al igual que en otros estudios no poblacionales, la muestra de pacientes eran, mayoritariamente, varones y no sabemos si estos umbrales son extrapolables para las mujeres con EPOC.

Algunos estudios demuestran que los pacientes con cifras de IMC entre 20 y 24 kg/m² también disminuyen su supervivencia y esto, posiblemente, guarde relación con la disminución de la masa magra²⁸. En consonancia con estos datos, un estudio demostró que el área transversal del cuádriceps estimada por tomografía computarizada era superior al IMC como factor de predicción de mortalidad²⁹. Además, en otro trabajo reciente se observó que el IMLG guarda mejor correlación con los estadios de gravedad (GOLD) de la EPOC y con la capacidad de ejercicio que el IMC. No obstante, a pesar de expresar mejor la afectación de la enfermedad y de ser un factor de predicción de mortalidad independiente de la masa grasa, el IMLG no ha demos-

trado ser superior el IMC en su capacidad de predecir mortalidad en pacientes con peso bajo (IMC < 21). Es por ello que en una enfermedad de gran prevalencia, como es la EPOC, que en la actualidad presenta una elevada tasa de infradiagnóstico, consideramos que la evaluación del IMLG en la práctica clínica debiera recomendarse en los casos de peso bajo, junto con un estudio nutricional más específico.

El IMC bajo también ha demostrado ser un factor predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados con EPOC e influir en la mortalidad temprana tras su alta hospitalaria³⁰. Estudios recientes de amplias cohortes que incluyen nuevos parámetros pronósticos indican un impacto menor del IMC en la evolución de la EPOC^{20,31}. No obstante, carecemos de datos sobre análisis multivariantes con estos factores, específicamente sobre grupos de pacientes con desnutrición (caquexia) y con tamaño muestral adecuado.

Tratamiento

Hace una década, en un análisis post hoc de Schols et al²⁸, se mostró que los pacientes con EPOC, que aumentaban 2 kg tras 8 semanas de tratamiento (nutricional o testosterona), conseguían mejorar su supervivencia a largo plazo. Sin embargo, en la actualidad, no sabemos si el aumento de peso y un apropiado apoyo nutricional pueden modificar la evolución clínica de esta enfermedad. En la bibliografía se describen varias formas de intentar mejorar el estado nutricional de los pacientes con EPOC que revisaremos de acuerdo a su mecanismo patogénico.

Soporte nutricional

Algunos estudios han probado que el apoyo nutricional puede conseguir ganancia de peso, y mejorar la fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios y de las extremidades. Sin embargo, no hay evidencia científica sobre cambios en la masa magra y que este efecto haya supuesto una mejora de la capacidad de ejercicio, en el FEV₁ o en la calidad de vida¹⁹. La ausencia de respuesta al apoyo nutricional, posiblemente, refleja el origen multifactorial de la desnutrición en la EPOC, que no puede ser equilibrado con una ingesta dietética apropiada. Por otra parte, la carencia de estudios con diseño adecuado (tamaño muestral bajo, poco tiempo de seguimiento, etc.) no nos permite descartar esta opción terapéutica^{3,9,19}.

En general, el objetivo del soporte nutricional en la EPOC es evitar el exceso de calorías no proteicas, sin sobrepasar el gasto energético en reposo con una proporción de hidratos de carbono del 25-30% y de grasa del 50-55%^{11,19}. No obstante, no hay evidencia científica sólida que apoye este esquema terapéutico y otros grupos de investigadores han usado otras pautas nutricionales empleando una proporción mayor de hidratos de carbono¹⁹. Son necesarios nuevos estudios en esta línea con un enfoque más individualizado al estadió nutricional del paciente.

Es recomendable administrar dietas ricas en vegetales, frutas y pescado, evitando el consumo de carnes rojas curadas (aumentan el estrés nitrosativo) y los excesos de hidratos de carbono³²⁻³⁴. Además, los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3; como inmunomodulador), las vitaminas antioxidantes (A, C y E) y el selenio podrían tener un papel beneficioso^{35,36}.

Estimulantes del apetito

Weinsberg et al³⁷ estudiaron en un trabajo bien diseñado (aleatorizado con grupo control), el papel que puede tener el estimulante del apetito, como es el acetato de megestrol (derivado de la progesterona) en 145 pacientes malnutridos con EPOC. Los resultados mostraron que el acetato de megestrol aumentaba el apetito, el peso (en su mayor parte a expensas de la masa grasa), la ventilación y la imagen corporal de los pacientes intervenidos sin mejorar la función de los músculos respiratorios o la capacidad de ejercicio.

Fármacos antiinflamatorios

El uso de fármacos que, teóricamente, pudieran bloquear la actividad de citocinas proinflamatorias envueltas en los probables mecanismos de la desnutrición, como el anti-TNF- α (infliximab) y los esteroides inhalados, no ha demostrado su eficacia en el ámbito nutricional, así como tampoco la N-acetilcisteína con su actividad antioxidante. No obstante, sólo el estudio con infliximab se diseñó para valorar esta dimensión³⁸. Recientes hallazgos sobre el incremento de la actividad de la histona-desacetilasa, mediada por dosis bajas de teofilinas, puede abrir nuevas expectativas en este campo³⁹.

Hormonas anabólicas

Se han realizado pequeños ensayos, sobre todo con testosterona, en los que se ha observado un incremento de peso y del IMLG, y un posible efecto aditivo al entrenamiento al ejercicio de las extremidades inferiores^{19,40}. Un estudio de un grupo japonés⁴¹ ha mostrado resultados prometedores con la grelina, un péptido sintetizado en el estómago que favorece la ingesta de alimentos y disminuye la lipólisis, por mecanismos dependientes de la hormona del crecimiento, así como la actividad simpática por acción en el sistema nervioso central. En este trabajo se obtuvo un incremento de la masa magra, de la fuerza muscular respiratoria y periférica y un aumento clínicamente significativo de la capacidad de ejercicio (72 m en la PM6M). No obstante, este estudio no fue controlado y sólo incluyó a 7 pacientes con EPOC. Además, no se han publicado otros trabajos que hayan replicado estos datos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Normativa SEPAR-ALAT. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:532-55.
3. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:519-23.
4. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CE, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005;82:53-9.
5. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: Relation with variables expressing disease severity. Chest. 2007;132:164-9.
6. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 1991;53:421-4.
7. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross S. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. J Appl Physiol. 2000;89:465-71.
8. Shutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in caucasians aged 18-98 y. Int J Obesity. 2002;26:953-60.
9. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008;31:492-501.
10. 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;173:79-83.
11. Soler JJ, Sanchez L, Roman P, Martínez MA, Perpiña M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. Arch Bronconeumol. 2004;40:250-8.
12. Alcolea S, Villamor J, Álvarez-Sala R. EPOC y estado nutricional. Arch Bronconeumol. 2007;43:283-8.
13. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldán AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. Respir Med. 2006;100:1349-55.
14. Coronel C, Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Síndrome de bajo peso asociado a la EPOC en nuestro medio. Arch Bronconeumol. 2002;38:580-4.

15. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1 β - 511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1059-64.
16. Budweiser S, Heinemann F, Meyer K, Wild PJ, Pfeifer M. Weight gain in caquetic COPD patients receiving non-invasive positive-pressure ventilation. *Respir Care.* 2006;51:126-32.
17. Franssen FME, Sauerwein HP, Rutten EAP, Wouters EFM, Schols AM. Whole-body resting and exercise-induced lipolysis in sarcopaenic patients with COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:1466-71.
18. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Goselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-7.
19. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable obstructive chronic pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000998.
20. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. The inspiratory to total lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
21. Gea J, Barreiro E. Actualización en los mecanismos de disfunción muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:328-37.
22. Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, Galdiz JB, Gosker HR, Swallow EB, et al; ENIGMA in COPD project. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax.* 2008;63:100-7.
23. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:566-71.
24. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togoeres B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:485-9.
25. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest.* 2009;135:173-80.
26. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1856-61.
27. Celli BR, Cote C, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, et al. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-12.
28. Schols A, Slangen J, Volovics L, Wouters E. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1791-7.
29. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:809-13.
30. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, Nieminen MM, Gislason T, Lindberg E, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2007;101:1954-60.
31. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1326-34.
32. Jiang R, Paik DC, Hankinson JL, Barr RG. Cured meat consumption, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease among USA adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:798-804.
33. Varraso R, Fung T, Barr RG, Hu FB, Willet W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive disease among US women. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:488-95.
34. Varraso R, Fung T, Hu FB, Willet W, Camargo CA. Prospective study of dietary patterns and chronic obstructive disease among US men. *Thorax.* 2007;62:786-91.
35. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Polyunsaturated fatty acids improve exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:376-82.
36. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Cassano PA, Britton J. A multivariate analysis of serum nutrient levels and lung function. *Respir Res.* 2008;9:67.
37. Weisberg J, Wanger J, Olson J, Streit B, Fogarty C, Martin T, et al. Megestrol acetate stimulates weight gain and ventilation in underweight COPD patients. *Chest.* 2002;121:1070-8.
38. Dentener MA, Creutzberg EC, Pennings HJ, Rijkers GT, Mercken E, Wouters EF. Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respiration.* 2008;76:275-82.
39. Cosio BG, Iglesias A, Rios A, Noguera A, Sala E, Ito K, et al. Low-dose of theophylline enhances the anti-inflammatory effect of steroids during exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2009;64:424-9.
40. Casaburi R, Bhasin S, Cosentino L, Porszasz J, Somfay A, Lewis MI, et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:870-8.
41. Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Uematsu M, Miyatake K, et al. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest.* 2005;128:1187-93.