

REVISIÓN

Tratamiento farmacológico de la desnutrición en la EPOC

M. Calle Rubio^{1,2}, R. Malo de Molina Ruiz³, P. Matía Martín^{4,2}¹Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.³Servicio de Neumología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Rev Patol Respir. 2018; 21(Supl.2): S189-S198

Resumen

El tratamiento farmacológico de la desnutrición en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un campo de conocimiento controvertido y limitado por la escasa evidencia científica generada. Sus objetivos se centrarían en reducir inflamación, estrés oxidativo y pérdida progresiva de la masa muscular esquelética. Varias vías fisiopatológicas se han propuesto como dianas terapéuticas. Desde un punto de vista teórico, se ha planteado la posible eficacia de fármacos orexígenos (progestágenos, ciproheptadina y cannabinoides) esteroides anabolizantes (nandrolona), moduladores selectivos de los receptores de andrógenos, hormonas peptídicas (somatotropina -GH- y grelina), antiinflamatorios (talidomida, celecoxib y ácidos grasos omega 3, entre otros), aminoácidos y metabolitos activos (L-carnitina, creatina, leucina y β -hidroxi- β -metilbutirato), vitamina D, antioxidantes (vitaminas A, E, ácido alfa lipoico, resveratrol y N-acetil-cisteína) e inhibidores de la miostatina. Solo se han publicado datos con algunos de estos fármacos, y las guías de práctica clínica aún no reconocen su papel en esta patología.

Palabras clave: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; Desnutrición; Sarcopenia; Tratamiento farmacológico.

DRUG THERAPY FOR MALNUTRITION IN COPD**Abstract**

Drug therapy for malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a controversial and limited field of knowledge due to scarce generated scientific evidence. Its objectives would be reducing inflammation, oxidative stress and progressive skeletal muscle mass loss. Several pathological ways have been proposed as therapeutic target. From a theoretical point of view, the possible efficacy of different drugs has been studied. Among them: orexigenic drugs (progestagens, cyproheptadine and cannabinoids), anabolizing steroids (nandrolone), selective androgen receptor modulators, peptidic hormones (somatotropin -GH- and ghreline), anti-inflammatories (thalidomide, celecoxib and omega 3 fatty acids), amino acids and active metabolites (L-carnitine, creatin, leucin and β -hydroxy β -methylbutyrate), vitamin D, antioxidants (vitamins A, E, alpha-lipoic acid, resveratrol and N-acetyl-cysteine) and myostatin inhibitors. Studies have been published with some of these drugs, but the different clinical guidelines do not recognize their role in this entity.

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Malnutrition; Sarcopenia; Drug therapy.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad progresiva que en ocasiones cursa con inflamación crónica de bajo grado. Esta, junto con el estrés oxidativo, ocasionan el daño pulmonar en el tiempo. Además del carácter evolutivo de la enfermedad respiratoria, la depleción de la masa muscular esquelética (MME) y la pérdida de la funcionalidad, tanto en miembros inferiores como en músculos respiratorios, condicionan en gran medida

la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes. Conjuntamente con la desnutrición descrita en estos enfermos, la presencia de sarcopenia, una condición relacionada con la nutrición y caracterizada por pérdida de MME, fuerza y función^{1,2}, resulta habitual en el devenir de la enfermedad. Se ha descrito pérdida de MME y de su función hasta en un 40% de los pacientes con EPOC³, alteraciones que pueden aparecer desde las fases iniciales de la enfermedad⁴⁻⁶. En la tabla 1 se resumen los factores etiológicos relacionados con las alteraciones musculares observadas en esta pato-

Correspondencia: Myriam Calle Rubio. Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28003 Madrid. E-mail: mcallerubio@gmail.com

Tabla 1. Factores etiológicos que condicionan pérdida de masa muscular esquelética y de su función en la EPOC.

Factores etiológicos

- Genética
- Metabolismo
- Tabaquismo
- Inflamación sistémica
- Hipoxia
- Hipercapnia-acidosis
- Alteraciones nutricionales
- Disminución del ejercicio físico
- Exacerbaciones de la enfermedad
- Envejecimiento
- Comorbilidad
- Fármacos (corticoides)

Eventos biológicos

- Estrés oxidativo
- Aumento de la proteólisis
- Disminución de la síntesis proteica
- Daño muscular
- Autofagia
- Apoptosis
- Alteración de la regeneración muscular
- Disminución del porcentaje de fibras tipo I
- Disminución de los contactos capilares
- Disminución de la densidad de mitocondrias
- Disminución de la capacidad enzimática
- Disminución de la mioglobina
- Atrofia
- Estrés del retículo endoplásmico

En los músculos respiratorios algunos mecanismos implicados ejercen efectos beneficiosos, generando mecanismos adaptativos, que en parte neutralizan los resultados no deseables del resto. Se produce así un resultado similar al del entrenamiento muscular.

Adaptado de Barreiro E, Jaitovich A. Muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease: molecular basis and potential therapeutic targets. J Thorac Dis. 2018; 10(Suppl 12): S1415-24.

logía, y en la figura 1 las bases moleculares que median en el trastorno depleción muscular-desnutrición. Además de las estrategias nutricionales, y de las relacionadas con el ejercicio físico, otras medidas farmacológicas están siendo estudiadas, teniendo como fin, en la mayoría de los casos, estas dianas terapéuticas. A continuación se repasan las evidencias disponibles hasta este momento, aún no adoptadas en las guías de práctica clínica^{7,8}, y las moléculas que potencialmente podrían tener alguna relevancia en la prevención del deterioro nutricional de estos pacientes.

Tratamiento farmacológico de la desnutrición en la EPOC

Fármacos orexígenos

Se trata de fármacos u hormonas que incrementan el apetito, cuyo resultado esperado será una ganancia de peso por una mayor ingesta de alimentos.

Varios fármacos orexígenos se han estudiado como estimulantes del apetito: progestágenos (medroxiprogesterona y acetato de megestrol), ciproheptadina y cannabinoides, además de la grelina y los agonistas de grelina.

Progestágenos

Constituye el grupo de fármacos más ampliamente estudiado en la caquexia tumoral, si bien las evidencias en la EPOC son escasas. Su fundamento en el tratamiento paliativo de la caquexia se basó en la observación inicial de que, en los ensayos clínicos de los derivados progestágenos en el tratamiento de neoplasias hormono-dependientes, se encontró una ganancia significativa de peso, tanto en los pacientes con respuesta tumoral como en los que no la obtenían. Este hallazgo estimuló la investigación clínica en el uso de los progestágenos, en particular la **medroxi-progesterona** y el acetato de megestrol, en el síndrome de caquexia tumoral.

El **acetato de megestrol** es un derivado progestágeno que ha demostrado una ganancia de apetito, ingesta y peso corporal en varios ensayos clínicos randomizados, controlados frente a placebo, en pacientes con cáncer avanzado y en pacientes con caquexia en el contexto de infección por VIH¹⁰.

Los estudios de meta-análisis y de revisión sistemática^{11,12} han demostrado que produce un aumento del apetito en pacientes oncológicos, con un impacto significativo en la ganancia de peso y en la calidad de vida. La dosis analizada en los diversos estudios ha sido variable, pudiendo afirmarse que el acetato de megestrol es eficaz desde dosis bajas (160-200 mg/día) hasta dosis de 1.600 mg/día. Puesto que la estimulación del apetito se observa ya con dosis bajas y los efectos secundarios del fármaco parecen ser dosis-dependientes (riesgo de tromboflebitis, hipercalcemia, sangrado vaginal, edemas periféricos, hiperglucemia, alopecia, hipertensión, síndrome de Cushing), unido al elevado coste del tratamiento, se aconseja iniciarlo desde las dosis inferiores, con un posterior incremento en función de la respuesta clínica, recomendándose no superar los 800 mg/día.

La ganancia de peso con el acetato de megestrol es controvertida: por un lado, está demostrado que dicha ganancia se produce a expensas del tejido adiposo y no por un simple efecto de retención de fluidos. Por otro lado, el hecho de que las dosis bajas produzcan una mejoría de la astenia y la anorexia sin que se acompañen de una ganancia ponderal significativa, subraya el efecto fundamentalmente orexígeno del fármaco y, por tanto, su beneficio clínico no se relaciona solo con el aumento del peso. El efecto orexígeno del acetato de megestrol parece estar mediado por su acción a nivel central (hipotálamo ventro-medial y estimulación de neuropéptido Y), así como por su acción a nivel del sistema de las citoquinas interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) y del factor de necrosis tumoral (TNF).

Ciproheptadina

Es un fármaco antihistamínico con propiedades antiserotonérgicas, utilizado en el tratamiento de las alergias. En las primeras observaciones clínicas ya se apreciaron efectos sobre el apetito y el peso en el paciente oncológico. El resultado de dicho estudio sugirió un cierto impacto de la ciproheptadina a dosis de 24 mg/día en la estimulación del apetito y la ingesta, sin afectar de forma significativa la ganancia de peso. Los efectos secundarios del fármaco son fundamentalmente de tipo central, sobre todo alteración del

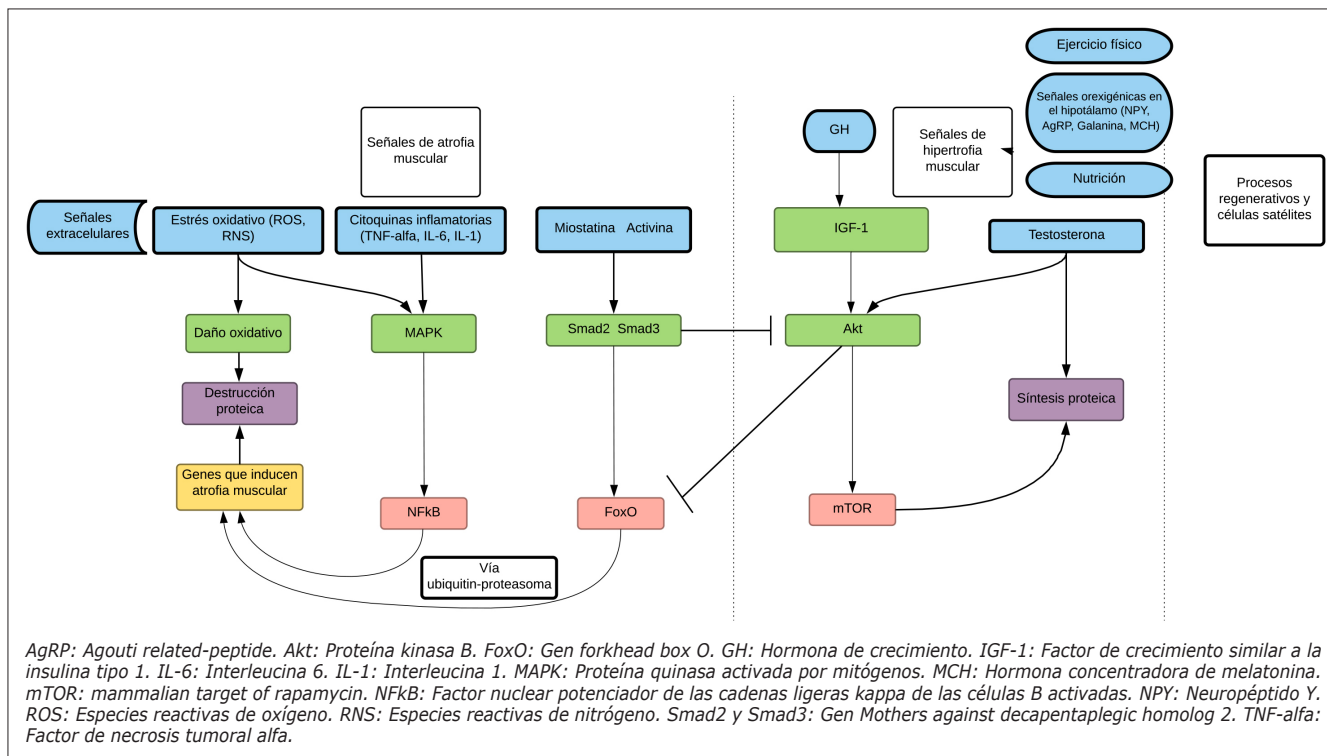


Figura 1. Mecanismos moleculares implicados en el deterioro muscular en la EPOC. (Adaptado de: Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, McDonald CF, Holland AE, Vlahos R. *Emerging therapies for the treatment of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Ther.* 2016; 166: 56-70).

nivel de conciencia¹³. Actualmente se considera que no hay datos suficientes para recomendar la ciproheptadina como fármaco antianorexígeno en el contexto de la EPOC.

Cannabinoides

Se sabe que tanto la marihuana como sus derivados (sobre todo el **dronabinol**) producen una estimulación del apetito y un aumento del peso corporal en individuos sanos. La mayoría de los estudios clínicos sobre su papel en el tratamiento de la caquexia se ha desarrollado en los pacientes con infección por VIH. En uno de esos estudios, 5 mg/día de dronabinol mostró un aumento del apetito y del estado de ánimo, con reducción de las náuseas, sin ganancia de peso¹⁴. En estudios posteriores pudo comprobarse que, al reducir la dosis de cannabinoide, los efectos beneficiosos sobre el apetito y el estado de ánimo persistían, con menos efectos secundarios centrales. En los estudios que han comparado sus efectos con el acetato de megestrol, este se muestra superior al dronabinol en el tratamiento de la anorexia relacionada con el cáncer, no existiendo un beneficio añadido con la suma de ambos fármacos¹⁵. Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo central (somnolencia, confusión y alteraciones de la percepción), lo que hace difícil su uso en pacientes de edad avanzada o con un nivel cognitivo reducido, como ocurre frecuentemente en los pacientes con cáncer avanzado. En conclusión, no existen datos que permitan recomendar el tratamiento con cannabinoides en la práctica clínica diaria, siendo necesario esperar a los resultados de los diferentes ensayos clínicos en marcha para delimitar cla-

ramente su papel en el tratamiento de la caquexia tumoral o de otras enfermedades como la EPOC.

Esteroides anabolizantes

Se trata del grupo de fármacos que mayor interés ha despertado en el campo de la terapéutica de la caquexia en enfermedades respiratorias como fármacos promotores del anabolismo proteico en situaciones de catabolismo aumentado, si bien son pocos los estudios que han evaluado el efecto anabólico de la testosterona en caquexia en este grupo de pacientes.

La base fisiopatológica real no se conoce. Los andrógenos son responsables de un aumento de la hipertrofia muscular y de la síntesis proteica, con el consiguiente impacto en la masa corporal, por lo que se postuló su posible utilidad en los procesos inflamatorios crónicos y en la caquexia de origen tumoral.

Para conseguir un efecto anabolizante, los andrógenos deben alcanzar unos niveles estables en sangre, lo que se ha conseguido aceptablemente mediante diversas formas farmacológicas: los derivados 17 a-alquilantes de la testosterona tienen una inactivación hepática muy reducida, lo que permite que tengan un efecto anabolizante mayor, pero con una mayor hepatotoxicidad. Esta terapia se asocia a frecuentes efectos adversos incluyendo la hiperplasia prostática, disfunción diastólica y alteraciones en la agregación de plaquetas.

En los estudios realizados con **nandrolona (decanoato de nandrolona)** en pacientes con EPOC se ha constatado

un aumento en la resistencia al ejercicio¹⁶. Asimismo, los estudios en los que se comparan tratamientos nutricionales similares con y sin nandrolona, se verifica un aumento de masa muscular y un incremento en la función del músculo y la capacidad de ejercicio asociados a dicho tratamiento. Por tanto, se puede concluir que el tratamiento con esteroides androgénicos es eficaz en la mejoría de la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC durante un programa de rehabilitación¹⁷⁻²⁰. No obstante, hay que tener en cuenta la limitación para su utilización por los efectos secundarios. A tenor de las evidencias, los esteroides anabolizantes podrían tener un valor añadido durante los programas de rehabilitación en los pacientes con EPOC con atrofia muscular²¹, acompañados siempre de una nutrición adecuada. Las dosis recomendadas son 50 a 200 mg semanales de decanoato de nandrolona durante 12 semanas, si bien faltan estudios que definan mejor la población de pacientes y los regímenes terapéuticos de estos fármacos. Debe recordarse, por su perfil de seguridad, que nunca deben administrarse esteroides androgénicos a pacientes con patología cardíaca asociada.

Moduladores selectivos de los receptores de andrógenos

Algunos anabolizantes no esteroideos selectivos para los receptores moduladores de andrógenos, como el **enobosarm**, a dosis de 1 a 3 mg/día, han demostrado aumentar la masa grasa y la fuerza muscular en estudios realizados en pacientes con cáncer y caquexia²². También, el **ostarina** es un modulador selectivo del receptor del andrógeno eficaz para el tratamiento de enfermedades con pérdida de músculo²³, si bien, en este grupo terapéutico no hay evidencias que recomienden su uso en la EPOC.

Hormonas peptídicas

La **hormona del crecimiento** (GH) estimula la síntesis proteica, aumenta la movilización y la oxidación de las grasas, reduce la oxidación proteica e incrementa el peso corporal a expensas de un incremento de la masa magra. El uso de GH en individuos sanos se acompaña, si existe ejercicio muscular mantenido, de un aumento de la fuerza y ganancia de peso, pero con un mayor consumo de oxígeno tisular, lo que hace muy difícil su recomendación en pacientes con EPOC. Estudios realizados en EPOC han demostrado conseguir un aumento del índice de masa corporal pero que no se acompaña de una mejoría de la fuerza muscular ni un mayor nivel de tolerancia al ejercicio^{24,25}.

La **grelina** es una hormona peptídica de 28 aminoácidos secretada sobre todo en el estómago, que circula en forma acilada (10% del total; considerada clásicamente la molécula activa) y en forma no acilada. Ejerce un amplio abanico de acciones entre las que se encuentran el estímulo de la secreción de GH, la participación en las vías orexigénicas favoreciendo la liberación de *agouti related peptide* (AgRP) y del neuropéptido Y en el hipotálamo, así como la inducción de la adipogénesis²⁶. Dadas sus funciones anabólicas, las primeras implicaciones terapéuticas ensayadas se centraron en el abordaje de pacientes con caquexia y sarcopenia. En el primer ensayo no controlado en pacientes con caquexia

asociada a EPOC (n=7), la administración de grelina IV indujo aumento de peso, de la ingesta dietética, de la masa magra, de la fuerza muscular, de la puntuación Karnofsky y de la distancia recorrida en 6 minutos, aunque no cambiaron los parámetros de función pulmonar²⁷. Posteriormente, en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con EPOC y caquexia, incluidos en un plan de rehabilitación pulmonar con ejercicio físico, la administración de grelina IV durante 3 semanas se asoció a un aumento en la distancia recorrida en 6 minutos, en la puntuación del *Medical Research Council* (MRC), y en la del *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ), así como en la presión máxima espiratoria²⁸. Subestudios del anterior también describieron mejoría en la capacidad de ejercicio y en los parámetros cardio-ventilatorios²⁹ y un beneficio clínicamente significativo en el patrón de disnea con el ejercicio³⁰. En otro ensayo, el tratamiento con grelina sintética fue eficaz para aumentar el peso corporal, la masa magra y los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), sin embargo, no mejoró la distancia recorrida en 6 minutos ni la fuerza muscular, aunque se observó alguna mejoría en los más desnutridos³¹. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, los **miméticos sintéticos de la grelina**, como la anamorelina, no han sido estudiados en pacientes con EPOC.

Fármacos antiinflamatorios

La inflamación sistémica es un factor asociado a caquexia mediante la modulación del balance energético y el balance proteico muscular. Algunas citoquinas inflamatorias han demostrado relacionarse con la atrofia muscular en modelos animales.

Se están desarrollando algunos fármacos para el tratamiento de la caquexia en pacientes con cáncer mediante ensayos en fase II para demostrar su eficacia. Sin embargo, existe una marcada variabilidad respecto a los objetivos primarios en este tipo de estudios, y aunque parece conveniente utilizar la masa muscular o el índice de masa corporal libre de grasa, algunos utilizan el peso con el argumento de que es el parámetro más utilizado en la práctica clínica habitual a pesar de su escasa sensibilidad.

Talidomida

Un conocido inmunomodulador es la talidomida (RS)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindol-1,3-diona). Es un fármaco comercializado como antiinflamatorio con efecto sedante y calmante de las náuseas durante el embarazo que causó miles de casos de teratogenicidad. Existen múltiples estudios en pacientes con caquexia debida a cáncer, sin embargo una revisión Cochrane mediante meta-análisis demuestra que no existe evidencia suficiente acerca de su uso como tratamiento para la caquexia, fundamentalmente por el escaso tamaño muestral de los estudios realizados hasta la fecha³². Actualmente no existe evidencia sobre el uso de talidomida en pacientes con EPOC y caquexia.

OHR/AVR118

El péptido nucleico ácido inmunomodulador OHR/AVR118 es un fármaco no comercializado que puede ejercer un efecto

sobre la caquexia modulando la acción de las citoquinas. El mecanismo preciso se desconoce. Desgraciadamente no se han realizados estudios en pacientes con EPOC, aunque se ha descrito una estabilización de la masa muscular y del peso, así como un incremento del apetito con mejoría en la calidad de vida en pacientes con cáncer y caquexia (Ensayo fase II NCT01206335). No se han reportado efectos adversos serios³².

Celecoxib

COX 2 es una enzima que cataliza la síntesis de prostaglandinas. Se sabe que las prostaglandinas participan en el sistema de señalización de la cascada del músculo esquelético *in vitro* y por tanto en el catabolismo muscular. Estudios en modelos animales sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la degradación proteica suprimiendo el incremento de la prostaglandina E2 en el músculo asociada a la caquexia. El celecoxib es un fármaco comercializado como antiinflamatorio que ha demostrado un incremento de peso en pacientes con cáncer, así como una mejoría en la fatiga y marcadores de inflamación como la IL-6 y el TNF- α . Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio hasta la fecha en pacientes con EPOC y caquexia.

VT-122

Es una asociación de **propranolol**, un betabloqueante no cardioselectivo, y **etodolaco** un inhibidor de la COX-2 que se está estudiando en pacientes con cáncer para prevenir la pérdida de peso. En espera de resultados definitivos parece que la combinación se asocia a un incremento del peso. Sin embargo, el fármaco aún no está comercializado y no ha sido estudiado en pacientes con EPOC³².

Suplementos de omega-3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 son fundamentalmente de dos tipos, los derivados de aceite de pescado (ácido eicosapentaenoico -EPA- y el ácido docosahexaenoico -DHA-) y los que proceden de fuentes vegetales (ácido linolénico).

Un incremento en el consumo de EPA y DHA provoca un aumento de estos ácidos grasos en las membranas celulares a expensas del ácido arquidónico, y de este modo generan una acción antiinflamatoria. Los omega-3 también disminuyen el tráfico neutrofílico y promueven la esferocitosis de neutrófilos apoptóticos mediante la síntesis de unas enzimas llamadas resolvinas. Otro posible efecto de los ácidos grasos omega-3 es la estimulación de la síntesis proteica en músculo esquelético.

Estudios observacionales sugieren que los niveles de omega 3 en sangre están inversamente relacionados con inflamación sistémica en pacientes con EPOC y se asocian a desenlaces clínicos. Se han realizado estudios aleatorizados con omega-3 en pacientes con EPOC. El problema metodológico es que se ha utilizado la combinación con nutrientes, de modo que el efecto específico aislado de los omega-3 no se puede determinar. Para solucionar este hecho, tres ensayos clínicos con omega-3 como único tratamiento están en desarrollo³³.

Aminóácidos y metabolitos activos

Carnitina

Es un aminoácido trimetilado con una estructura similar a la colina; su función se ha relacionado con el metabolismo lipídico, mejorando la tolerancia al ejercicio y disminuyendo la fatiga muscular mediante el ahorro de glucógeno³⁴.

En un estudio, 16 pacientes con EPOC moderada-grave fueron aleatorizados a L-carnitina (2 g al día por vía oral) o placebo durante 6 semanas. Ambos grupos participaron en un programa de rehabilitación que incluía sesiones de entrenamiento de músculos inspiratorios. Tras el entrenamiento, se objetivó una mejora en la fuerza muscular inspiratoria y la tolerancia al ejercicio medida por el test de la marcha, si bien el incremento fue mayor en el grupo tratado con L-carnitina (40 ± 14 vs 14 ± 5 cmH₂O, y 87 ± 30 vs 34 ± 29 m, respectivamente; $p < 0,05$)³⁵.

Además, en un modelo porcino se ha demostrado que la progresión del enfisema se asocia a una disminución de la L-carnitina en el pulmón y que su aporte podría disminuir la apoptosis celular que origina el enfisema³⁶. Se necesitan más estudios en pacientes con EPOC, ya que la L-carnitina puede tener un valor no solo en cuanto a la prevención de la caquexia sino también en la progresión del enfisema.

Creatina

Como suplemento aumenta la fosfocreatina en el músculo esquelético. La fosfocreatina contribuye al almacenamiento de fosfatos de alta energía que son utilizados al inicio del ejercicio. Después de la defosforilación, la creatina está disponible para regenerar fosfocreatina. Otro efecto de la creatina es el incremento de masa libre de grasa. La creatina se ha utilizado mucho para mejorar el rendimiento de atletas, especialmente en aquellos deportes que requieren de un alto impacto inicial.

Fuld y cols. realizaron un ensayo aleatorizado con creatina como suplemento asociado a un programa de entrenamiento en pacientes con EPOC grave-moderada. Los sujetos recibían dos sesiones de entrenamiento por semana durante 16 semanas. Aunque el desenlace primario, definido como un incremento de 10 metros en la prueba de paseo de carga progresiva (*shuttle walk test*) no se alcanzó, lo que si se consiguió fue un incremento en la masa libre de grasa, una media de 1,1 kg en el grupo tratado con creatina, así como una mejoría de la fuerza muscular periférica, pero no en la capacidad de ejercicio. Es posible que el hallazgo más importante se deba a la mejora en la calidad de vida medida con el cuestionario SGRQ después del entrenamiento en el grupo tratado con creatina respecto al que no recibió el fármaco³⁷.

En otro ensayo clínico posterior que incluyó a solo 23 pacientes, los suplementos de creatina en combinación con entrenamiento no demostraron una mejoría de la capacidad de ejercicio respecto a entrenamiento físico aislado³⁸.

Por último, otro ensayo clínico con una potencia estadística más adecuada incluyó 100 pacientes con EPOC, (media de edad [SD] 68,2 [8,2] años; FEV₁, 44,0 [19,6]%), sin embargo, tampoco demostró una mejoría significativa en el grupo que además de rehabilitación recibía carnitina respecto

a la capacidad de ejercicio medida por el test de ejercicio incremental, ni a la fuerza muscular extensora de la rodilla³⁹.

Leucina (Leu)

Es un aminoácido esencial de cadena ramificada que aumenta la secreción de insulina e induce la síntesis de proteína muscular a través de la ruta del mTOR⁴⁰. Los resultados en EPOC han sido discordantes. En un estudio sobre 88 pacientes con EPOC severa y baja ingesta proteica, la suplementación con aminoácidos ramificados, en gran parte Leu, condujo a una masa libre de grasa más elevada y a mayor fuerza muscular, cuando se comparó con un placebo isocalórico⁴¹. En un estudio reciente, en pacientes con EPOC sometidos a entrenamiento físico de alta intensidad, el tratamiento con un suplemento dietético que contenía ácidos grasos omega-3, vitamina D y Leu supuso un aumento de la fuerza inspiratoria muscular, y un mantenimiento de la actividad física (pasos/día) con respecto al tratamiento con placebo. En ambos grupos se produjo aumento de la fuerza muscular en miembros inferiores⁴².

β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB)

Es un metabolito de la Leu que actuaría, igualmente, disminuyendo la proteólisis muscular, aunque su vida media es más prolongada que la de la Leu. La dosis habitual para conseguir un efecto clínico se sitúa en 3 g/día⁴³. En pacientes con bronquiectasias, la adición de un suplemento nutricional oral con HMB a la rehabilitación pulmonar, se asoció a un aumento de la masa libre de grasa cuando se comparó con la rehabilitación pulmonar como única intervención⁴⁴. En otro trabajo sobre pacientes con EPOC en una Unidad de Cuidados Intensivos, la suplementación con HMB supuso una mejoría de la función pulmonar⁴⁵.

Vitamina D

Se ha descrito un incremento del riesgo de déficit de vitamina D en pacientes con EPOC, hasta el 60% de los pacientes con EPOC grave.

Entre los factores que explicarían este hecho se encuentran la alteración de la síntesis cutánea de vitamina D debida a la edad y a los efectos tóxicos del tabaco, la escasa exposición a la luz solar, el aumento del catabolismo de la vitamina D mediado por glucocorticoides, su secuestro en los adipocitos, una reducida absorción intestinal y la deficiente activación hepática y renal de los precursores de la vitamina D, entre otros⁴⁶.

La vitamina D desempeña un papel clave en la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. La forma más importante de vitamina D (colecalfiferol o vitamina D3) se sintetiza en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol, además de encontrarse en determinados alimentos. La vitamina D obtenida a través de la síntesis cutánea o de la dieta resulta biológicamente inactiva. Para su activación se requiere una primera hidroxilación hepática para su transformación en 25 hidroxivitamin D (25-OHD), cuyos niveles reflejan los depósitos de vitamina D en el organismo. La 25-OHD requiere una segunda hidroxilación, fundamentalmente en el riñón, para ejercer su acción biológica. La producción renal de la 1,25(OH)2D, se regula

estrechamente mediante la hormona paratiroidea (PTH) y las concentraciones séricas de calcio y fósforo. Se ha planteado la hipótesis de que existan subgrupos de pacientes con EPOC con distinta predisposición genética para desarrollar déficit de vitamina D. De este modo, se ha descrito que la asociación entre niveles séricos de vitamina D y la gravedad de la EPOC es especialmente significativa en los individuos portadores de determinadas variantes del gen de la proteína transportadora de vitamina D, que a su vez se asocia de forma independiente con un aumento del riesgo de padecer EPOC. Por otra parte, se ha comunicado que otros polimorfismos del gen de la proteína transportadora de vitamina D protegerían del riesgo de desarrollar EPOC, o de presentar exacerbaciones de esta enfermedad.

En los pacientes con EPOC las fracturas vertebrales y costales pueden incrementar la cifosis y empeorar la función pulmonar. La prevalencia de osteoporosis en pacientes con EPOC varía de un 5% a un 60% dependiendo del método diagnóstico y de la gravedad de la enfermedad. Los niveles bajos de 25-hidroxivitamin D (25-OHD), estimulan la producción de PTH con activación de los osteoclastos y la liberación de calcio, de modo que pueden predisponer a padecer osteoporosis. Una ingesta adecuada de vitamina D, así como permanecer al aire libre pueden ayudar en la prevención de la osteoporosis.

La vitamina D participa en la formación de tejido óseo aunque también se ha relacionado con propiedades inmunes, antiinflamatorias y antidepresivas.

Además, en aquellos pacientes con mayores niveles de ingesta de vitamina D se ha objetivado una mejoría de 126 ml en la función pulmonar medida por el FEV₁. Una disminución de los niveles de vitamina D se correlaciona además con una peor función pulmonar. En pacientes con EPOC, estudios observacionales han demostrado que niveles bajos de vitamina D incrementaban el riesgo de agudizaciones de EPOC con ingreso hospitalario, tras un análisis multivariado.

Un meta-análisis de 21 estudios observacionales demostró que aquellos pacientes con EPOC que sufrían una exacerbación con ingreso hospitalario tenían niveles inferiores de vitamina D comparado con pacientes estables⁴⁷. Sin embargo, estudios prospectivos no han mostrado una asociación entre la frecuencia de agudizaciones y los niveles de vitamina D en sangre⁴⁸.

Tres ensayos clínicos han estudiado el uso de suplementos con vitamina D3 en pacientes con EPOC y han demostrado una disminución del riesgo de agudizaciones moderadas o graves. Esta disminución del riesgo de agudización se ha evidenciado especialmente en aquellos pacientes con unos niveles de 25(OH) vitamina D inferiores a 25 nmol/L. Existe un ensayo clínico en marcha que incluirá 240 pacientes con EPOC e hipovitaminosis D con concentraciones menores de < 50 nmol/L que recibirán vitamina D3 16.800 IU (420 µg) o placebo una vez a la semana por un año. Los resultados de dicho estudio aclararán el papel del tratamiento con vitamina D para prevención de agudizaciones en pacientes con EPOC y déficit de vitamina D⁴⁹.

Según la guía GOLD para el manejo de la EPOC no se recomienda el uso de suplementos con vitamina D para prevenir agudizaciones, puesto que no existe evidencia suficiente.

Otros

En la EPOC también se han ensayado **antioxidantes** como las **vitaminas C y E y el ácido alfa-lipoico** sin que se haya demostrado mejoría en el tiempo de claudicación muscular⁵⁰. El **resveratrol**, un fenol natural con poder para eliminar las especies reactivas de oxígeno, e inductor de la actividad de enzimas antioxidantes está siendo ensayado en pacientes con EPOC, pero aún no se han publicado los datos. La **N-acetil-cisteína**, un tioril donante de cisteína, con efecto antioxidante, se ha asociado a mejoría en la capacidad de ejercicio, pero sin efecto sobre la fatiga o la disnea en esta enfermedad⁵¹.

Entre los fármacos que actúan en la ruta de la inhibición de la miostatina, los ensayos clínicos en EPOC aún están en marcha y no hay datos publicados.

En la tabla 2 se concretan los grupos farmacológicos con potencial terapéutico en el tratamiento y en la prevención de la desnutrición-debilidad muscular de los pacientes con EPOC.

Conclusiones

La EPOC cursa con inflamación, aumento del estrés oxidativo y pérdida de masa muscular esquelética y de función. Además del daño progresivo pulmonar, la sarcopenia asociada al proceso condiciona calidad de vida y pronóstico clínico. Se han descrito las causas implicadas en este deterioro y se han definido las vías fisiopatológicas subsidiarias de ser abordadas mediante tratamiento farmacológico. Así, se han sugerido, y se han ensayado en algunos casos, tratamientos posibles como fármacos orexígenos, esteroides anabolizantes, moduladores selectivos de los receptores de andrógenos, hormonas peptídicas (GH y grelina), antiinflamatorios, aminoácidos y metabolitos activos, vitamina D, antioxidantes e inhibidores de la miostatina. La evidencia sobre su eficacia clínica es aún escasa, y solo se han descrito algunos resultados preliminares para nandrolona, GH, grelina, ácidos grasos omega-3, L-carnitina, creatina, Leu, HMB, vitamina D, vitaminas A y E, ácido alfa lipoico y N-acetil cisteína. Otros de los descritos están siendo evaluados en ensayos clínicos, y varios no están comercializados. La evidencia es aún escasa y las guías de práctica clínica no recomiendan su empleo de forma generalizada.

Bibliografía

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36: 49-64.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2018 [En prensa]. doi: 10.1093/ageing/afy169
3. Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, McDonald CF, Holland AE, Vlahos R. Emerging therapies for the treatment of skeletal mus-

cle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther.* 2016; 166: 56-70.

4. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, Nataneek SA, Man WD, Jackson A, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. *Eur Respir J.* 2010; 36: 81-8.
5. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, Seymour JM, Connolly BA, Puthuchery ZA, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2012; 40: 1115-22.
6. Coronell C, Orozco-Levi M, Méndez R, Ramírez-Sarmiento A, Gáldiz JB, Gea J. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2004; 24: 129-36.
7. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstruccion Crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012; 48(Supl 1): 1-84.
8. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: <https://goldcopd.org>
9. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, Rossi D, Serra P, Amadori D. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2001; 12: 289-300.
10. Tomiska M, Tomisková M, Salajka F, Adam Z, Vorlíček J. Palliative treatment of cancer anorexia with oral suspension of megestrol acetate. *Neoplasma.* 2003; 50: 227-33.
11. Pascual-López A, Roque M, Urrutia G, Berenstein EG, Almenar Pasies B, Balcells Alegre M, et al. Systematic review of Megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27: 360-9.
12. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (3): CD004310.
13. Kardinal C, Loprinzi CL, Shaid DJ, Hass AC, Dose AM, Athmann LM, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia. *Cancer.* 1990; 65: 2657-62.
14. Nelson KA, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care.* 1994; 10: 14-8.
15. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus Megestrol Acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 567-73.
16. Bhasin S, Storer T, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effect of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1-7.
17. 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.
18. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Pluymers RJ, Schols AM. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest.* 2003; 124: 1733-42.
19. Sharma S, Arneja A, McLean L, Duerksen D, Leslie W, Sciberras D, et al. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respir Dis.* 2008; 5: 169-76.
20. Svartberg J, Aasebo U, Hjalmarsen A, Sundsfjord J, Jorde R. Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med.* 2004; 98: 906-13.

Tabla 2. Grupos farmacológicos con potencial terapéutico sobre desnutrición-función muscular en pacientes con EPOC.

Grupo terapéutico	Principio activo	Mecanismos de acción	Práctica clínica#
Orexígenos	Progestágenos Medroxiprogesterona* Acetato de megestrol**	Acción hipotalámica (aumento del NPY): - Aumento del apetito - Aumento del peso corporal - Disminución de la astenia	*Comercializado; indicado en ficha técnica con fines anticonceptivos y para tratamiento de cáncer de endometrio avanzado. **Comercializado; indicado en ficha técnica para anorexia-caquexia en cáncer avanzado
	Ciproheptadina	Antihistamínico Antiserotoninérgico - Aumento del apetito y de la ingesta	Comercializado en combinación con otros principios activos. Escasa evidencia.
	Canabinoides Dronabinol	Activación del sistema endocanabinoide - Aumento del apetito	Comercializado en combinación con otros cannabinoides; indicado en ficha técnica para tratamiento de la espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple.
Esteroides anabolizantes	Nandrolona	Inducción de la síntesis proteica muscular a través de los receptores de testosterona	No comercializado; revocado en 2017.
Moduladores selectivos de los receptores de andrógenos	Enobosarm Ostarina	Inducción de la síntesis proteica muscular a través de los receptores de testosterona	No comercializados
Hormonas peptídicas	GH	Aumento de la síntesis proteica, Movilización y oxidación de la grasa Reducción de la oxidación proteica - Incremento del peso corporal a expensas de la masa magra	Comercializado; indicado en ficha técnica para niños con trastornos del crecimiento y para adultos con déficit de GH.
	Grelina	Estímulo de la secreción de GH Participación en las vías orexigénicas favoreciendo la liberación de AgRP y del NPY en el hipotálamo Inducción de la adipogénesis	No comercializada
	Miméticos sintéticos de la grelina	Estímulo de la secreción de GH Participación en las vías orexigénicas favoreciendo la liberación de AgRP y del NPY en el hipotálamo Inducción de la adipogénesis	No comercializados
Antiinflamatorios	Talidomida	Inmunomodulación	Comercializada y sometida a especial control; indicada en ficha técnica para el tratamiento del mieloma múltiple en mayores de 65 años.
	OHR/AVR118	Inmunomodulación	No comercializado
	Celecoxib	Inhibición del enzima COX-2 y disminución de la síntesis de prostaglandinas que participan en el catabolismo muscular a partir del ácido araquidónico.	Comercializado; indicado en ficha técnica para el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.
	VT-122	Combinación de propranolol y etodolaco (inhibición de COX-2) - Aumento ponderal	No comercializado
	Ácidos grasos omega-3	Incremento de estos ácidos grasos en las membranas celulares (disminuyendo la presencia de ácido araquidónico, con mayor potencial inflamatorio). Disminución del tráfico neutrofílico y promoción de neutrófilos apoptóticos. Ligandos naturales de PPARs y PGC-1 α , que están involucrados en la regulación de la morfología del músculo esquelético y en el metabolismo oxidativo. Estimulación de la síntesis proteica en músculo esquelético.	Comercializados; indicados en ficha técnica tras infarto agudo miocárdico y para tratamiento de hipertrigliceridemia endógena.

.../...

Tabla 2. Grupos farmacológicos con potencial terapéutico sobre desnutrición-función muscular en pacientes con EPOC.

Grupo terapéutico	Principio activo	Mecanismos de acción	Práctica clínica#
Aminoácidos, péptidos y metabolitos activos	L-Carnitina	Participación en el transporte de las grasas al interior de la mitocondria para su oxidación. - Mejoría de la fuerza muscular inspiratoria y de la resistencia al ejercicio, medida por el test de la marcha. - Disminución de la progresión del enfisema	Comercializada; indicada en ficha técnica para tratamiento de deficiencias de carnitina y para prevención y tratamiento de encefalopatía hiperamonémica y de la hepatotoxicidad ligadas a tratamiento con valproico. Combinada con otros principios activos aparece indicada para el tratamiento de la anorexia.
	Creatina	Aumento de la fosfocreatina en el músculo esquelético, que contribuye al almacenamiento de fosfatos de alta energía que son utilizados al inicio del ejercicio. - Incremento de la masa libre de grasa. - Aumento de la fuerza muscular - Mejoría de la calidad de vida	No comercializada
	Leucina	Reducción de la degradación del tejido muscular Incremento de la síntesis de proteínas musculares - Aumento de la fuerza de los músculos respiratorios - Incremento de la masa libre de grasa	Comercializada combinada con otros principios activos en algunos productos dietoterápicos (fórmulas de nutrición enteral)
	HBM	Reducción de la degradación del tejido muscular Incremento de la síntesis de proteínas musculares	Comercializado combinada con otros principios activos en algunos productos dietoterápicos (fórmulas de nutrición enteral)
Vitamina D	Calcifediol (25-OH-D3)	Inmunomodulación Efecto antiinflamatorio - Disminución del riesgo de agudizaciones	Comercializada; indicada en ficha técnica para tratamiento de deficiencia de vitamina D.
Antioxidantes	Vitamina A	Antioxidante	Comercializada; indicada en ficha técnica para tratamiento de deficiencia de vitamina A o en síndromes de malabsorción.
	Vitamina E	Antioxidante	Comercializada; indicada en ficha técnica para tratamiento de deficiencia de vitamina E o en síndromes de malabsorción.
	Ácido alfa-lipoico	Antioxidante	No comercializado
	Resveratrol	Antioxidante	No comercializado
	N-acetil cisteína	Antioxidante	Comercializada; indicada en ficha técnica para alivio sintomático en resfriados y procesos gripales que cursen con o sin fiebre, dolor leve o moderado y secreciones mucosas espesas.
Inhibidores de la miostatina	-	Inhibición de la ruta de la miostatina	No comercializados

AgRP: Agouti related peptide. COX: Enzima ciclooxigenasa. GH: Hormona de crecimiento. HBM: β -hidroxi- β -metilbutirato. NPY: Neuropeptido Y. PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha. PPARs: Peroxisome proliferator-activated receptors.

#Revisada información en la Agencia Española del Medicamento -20 de octubre de 2018- (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>)
En casilla más oscura los fármacos que han sido ensayados en la EPOC.

- Pan L, Wang M, Xie X, Du C, Guo Y. Effects of anabolic steroids on chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2014; 9: e84855.
- Dobs A S, Boccia RV, Croot CC, Gabrail NY, Dalton JT, Hancock ML, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 335-45.
- Dalton JT, Taylor RP, Mohler ML, Steiner MS. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013; 7: 345-51.
- Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growthhormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 1800-6.
- Pape GS, Friedman M, Underwood LE, Clemmons DR. The effect of growthhormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest*. 1991; 99: 1495-500.

26. Ibrahim Abdalla MM. Ghrelin - Physiological Functions and Regulation. *Eur Endocrinol.* 2015; 11: 90-5.
27. 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.
28. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, et al. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One.* 2012; 7: e35708.
29. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, et al. Effects of ghrelin treatment on exercise capacity in underweight COPD patients: a substudy of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ghrelin treatment. *BMC Pulm Med.* 2013; 13: 37.
30. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, et al. Effects of ghrelin treatment on exertional dyspnea in COPD: an exploratory analysis. *J Physiol Sci.* 2015; 65: 277-84.
31. Levinson B, Gertner J. Randomized study of the efficacy and safety of SUN11031 (synthetic human ghrelin) in cachexia associated with chronic obstructive pulmonary disease. *e-SPEN Journal*, 2012: e171-e175.
32. Dingemans AM, de Vos-Geelen J, Langen R, Schols AM. Phase II drugs that are currently in development for the treatment of cachexia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014; 23: 1655-69.
33. Lisa G. Wood. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 128-32.
34. Ebner N, Springera J, Kalantar-Zadeh K, Lainscak M, Doehner W, Anker SD. Mechanism and novel therapeutic approaches to wasting in chronic disease. *Maturitas.* 2013, 75: 199-206.
35. Borghi-Silva A, Baldissera V, Sampaio LM, Pires-DiLorenzo VA, Jamami M, Demonte A, et al. L-carnitine as an ergogenic aid for patients with chronic obstructive pulmonary disease submitted to whole-body and respiratory muscle training programs. *J Med Biol Res.* 2006; 39: 465-74.
36. Conlon TM, Bartel J, Ballweg K, Günter S, Prehn C, Krumsiek J, et al. Metabolomics screening identifies reduced L-carnitine to be associated with progressive emphysema. *Clin Sci (Lond).* 2016; 130: 273-87.
37. Fuld JP, Kilduff LP, Neder JA, Pitsiladis Y, Lean ME, Ward SA, et al. Creatine supplementation during pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 531-7.
38. Faager G, Söderlund K, Sköld CM, Rundgren S, Tollbäck A, Jakobsson P. Creatine supplementation and physical training in patients with COPD: a double blind, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006; 1: 445-53.
39. Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, Fox J, Steiner MC, Singh SJ, et al. Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 233-9.
40. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 222-6.
41. Dal Negro RW, Testa A, Aquilani R, Tognella S, Pasini E, Barbieri A, et al. Essential amino acid supplementation in patients with severe COPD: a step towards home rehabilitation. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2012; 77: 67-75.
42. Van de Bool C, Rutten EPA, van Helvoort A, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017; 8: 748-58.
43. Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordenes I. β -hydroxy- β -methylbutyrate as a dietary supplement (I): metabolism and toxicity. *Nutr Hosp.* 2014; 31: 590-6.
44. Oliveira G, Oliveira C, Doña E, Palenque FJ, Porras N, Dorado A, et al. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (Prospective, Randomised Study). *Clin Nutr.* 2016; 35: 1015-22.
45. 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.
46. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50: 179-84.
47. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 2597-607.
48. Ferrari R, Caram LMO, Tanni SE, Godoy I, Rupp de Paiva SA. The relationship between Vitamin D status and exacerbation in COPD patients- a literature review. *Respir Med.* 2018; 139: 34-8.
49. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, Heijdra YF, Taube C, Daniels JM, et al. Prevention of exacerbations in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 106.
50. Rossman MJ, Groot HJ, Reese V, Zhao J, Amann M, Richardson RS. Oxidative stress and COPD: the effect of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* 2013; 45: 1235-43.
51. Koechlin C, Couillard A, Simar D, Cristol JP, Bellet H, Hayot M, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 1022-17.