



**FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD**  
**CARRERA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

**“Efecto del consumo de nitrato dietético sobre el rendimiento del ejercicio  
en adultos con EPOC: una revisión sistemática”**

Trabajo de investigación para optar el grado académico de:  
BACHILLER EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

Presentado por (los):

Luis Miguel Patrocinio Manotupa  
Dasya Antonella Quintanilla Labajos  
Nuria Lucero Rodriguez Parra King

Lima – Perú

2019



FAC CCSS  
CARRERA NUT. Y DIE.

**ACTA DE EVALUACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN N° 013-DACND-DAFCS-  
U.CIENTIFICA-2019 PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN NUTRICIÓN Y  
DIETÉTICA DE LA UNIVERSIDAD CIENTIFICA DEL SUR**

**Lima, 13 de diciembre del 2019**

Los integrantes del jurado se reúnen para evaluar el trabajo de investigación titulada:

**“Efecto del consumo de nitrato dietético sobre el rendimiento del ejercicio en adultos con EPOC: una revisión sistemática”**

Presentado por los estudiantes:

- **Rodríguez Parra King, Nuria Lucero**
- **Patrocinio Manotupa, Luis Miguel**
- **Quintanilla Labajos, Dasya Antonella**

Para optar la aprobación del Trabajo de Investigación para bachiller de la carrera de Nutrición y Dietética, se lleva a cabo el proceso de revisión y calificación por el asesor y miembro revisor.

Asesorada por:

- **Mg. Saavedra García Lorena María**

Revisado por:

- **Mg. Daniel Encarnación Chávez Bocanegra**

Luego de haber evaluado el trabajo de investigación y el desempeño de (los) estudiante (s) en la sustentación, se da por:

- Aprobado (  )
- No aprobado (  )

Se firma la presente acta en señal de conformidad.

**Asesor de Trabajo Investigación**

**Miembro revisor**

## **EFFECTO DEL CONSUMO DE NITRATO DIETÉTICO SOBRE EL RENDIMIENTO DEL EJERCICIO EN ADULTOS CON EPOC: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Luis Patrocinio, Dasya Quintanilla, Nuria Rodríguez Parra

### **Resumen**

**Objetivo.** Analizar las evidencias científicas sobre el efecto del consumo de nitrato dietético en la mejora del rendimiento del ejercicio en pacientes adultos con EPOC. **Materiales y métodos.** Se evaluaron estudios de los diez últimos años, que incluyan pacientes adultos con EPOC sometidos a la prueba de caminata de 6 minutos. Se realizó la búsqueda en las bases de datos de Medline, Scopus y ScienceDirect. **Resultados.** La búsqueda que se realizó, logro identificar 1684 estudios, de los cuales se seleccionaron 2 estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Los términos de búsqueda incluidos, fueron términos como “*dietary nitrate*”, “*nitrate*”, “*copd*” y sus “*entry terms*”. En ambos estudios, utilizaron la misma bebida comercial que es a base de jugo de betarraga, rica en nitrato dietético (control) y la otra, reducida (placebo). En el primer estudio se observó que no hubo diferencias significativas entre el grupo experimental y el control para el costo de oxígeno del ejercicio; en el segundo estudio, se observó que el jugo de betarraga tampoco aumentó la capacidad funcional para caminar, ni redujo el consumo de oxígeno. **Conclusiones.** Con la información obtenida de los estudios recolectados, no podemos concluir que el consumo de nitrato dietético mejora el rendimiento del ejercicio en pacientes con EPOC puesto que, la información hasta la actualidad es limitada.

*Palabras clave: EPOC; Nitrato Dietético; Nitrato; Jugo de betarraga.*

### **Abstract**

**Objective.** Analyze the scientific evidence on the effect of dietary nitrate consumption on improving exercise performance in adult patients with COPD. **Materials and methods.** Studies of the last ten years, including adult patients with COPD undergoing the 6-minute walk test, were evaluated. We searched the databases of Medline, Scopus and ScienceDirect. **Results.** The search that was carried out identified 1684 studies, of which 2 studies were selected that met the inclusion criteria. The search terms included were terms like “*dietary nitrate*”, “*nitrate*”, “*copd*” and its “*entry terms*”. In both studies, they used the same commercial beverage that was based on beet juice, rich in dietary nitrate (control) and the other, reduced (placebo). In the first study it was observed that there were no significant differences between the experimental group and the control for the cost of oxygen for exercise; In the second study, it was observed that the juice of betarraga also did not increase the functional capacity for walking, nor did it reduce oxygen consumption. **Conclusions.** With the information obtained from the studies collected, we cannot conclude that the consumption of dietary nitrate improves exercise performance in patients with COPD since, the information to date is limited.

*Keywords: COPD; Dietary Nitrate; Nitrate; Beetroot juice*

## INTRODUCCIÓN

En el año 2016, se estimó una prevalencia de 251 millones de casos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (1). Esta enfermedad se caracteriza por presentar una disminución del flujo de aire. Así mismo, la disminución del flujo de aire provoca una limitación de tolerancia al ejercicio físico. La limitación al ejercicio se puede dar por diferentes factores, por ejemplo: el deterioro de la estructura pulmonar, el daño de la función cardíaca o pulmonar, y la disminución de las contracciones musculares (2). Por otro lado, se observó en un estudio realizado por Larsen et al, que el consumo de nitrato dietético tiene efectos sobre la demanda de oxígeno durante la realización de ejercicio submáximo en varones jóvenes entrenados y sanos. Como resultado, se obtuvo que la ingesta de nitrato mediante una dieta rica en verduras provocó una menor demanda de oxígeno durante el ejercicio (3). A partir de ese estudio se ha publicado diferentes artículos sobre ejercicio y suplementación con nitrato (4).

Actualmente se conoce que el consumo de nitrato y nitrito mediante la dieta se reduce a óxido nítrico (NO), esta vía se conoce como nitrato-nitrito-óxido nítrico (NO<sub>3</sub>-NO<sub>2</sub>-NO), y esta puede tener efectos terapéuticos positivos en enfermedades cardiovasculares, cerebrales, pulmonares y de ulceración gástrica (5). Además, en un artículo de revisión realizada por Duarte Mote J et al. (2008) describieron el metabolismo del óxido nítrico y las diferentes funciones que tiene en nuestro organismo, por ejemplo: efecto antiagregante plaquetario, regulación en la expresión de células musculares lisas vasculares y la prevención en la adhesión leucocitaria local (6). El nitrato se puede encontrar en diferentes hortalizas, puesto que este compuesto se acumula en ellas mediante la absorción del nitrógeno que se encuentra en el medio ambiente (7). Los vegetales con mayor contenido de nitrato son: apio, berro, lechuga, rábano, betarraga, rúcula, espinaca y acelga (8). Uno de los vegetales que más se ha estudiado sus efectos en diferentes temas de investigación, ha sido la betarraga en su presentación como jugo (9-12).

Ahora bien, se ha observado que los pacientes con EPOC tienen un nivel de actividad física reducido (13); lo cual, se relaciona con un mayor nivel de gravedad de la enfermedad (14). Sin embargo, los pacientes que realizan actividad física de manera regular y a un nivel adecuado, presentan un menor riesgo de mortalidad (15).

La actividad física es un gran aliado para reducir la gravedad de la enfermedad, y el uso de nitrato dietético podría ayudar a rendir mejor al momento de realizar la actividad física, por lo que se ha observado que disminuye el costo de oxígeno y mejora el flujo sanguíneo en los pacientes con EPOC, que usualmente se caracterizan por presentar disnea. Por ende, la presente revisión sistemática tiene como objetivo “analizar las evidencias científicas sobre el efecto del consumo de nitrato dietético en la mejora del rendimiento del ejercicio en pacientes adultos con EPOC”. Por consiguiente, la pregunta PICO fue ¿El consumo de nitrato dietético mejora el rendimiento del ejercicio en pacientes adultos con EPOC?

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El objetivo de la revisión fue analizar las evidencias científicas publicadas que informaran sobre el uso del nitrato dietético como intervención y su efecto en la mejora del rendimiento del ejercicio en la prueba de caminata de 6 minutos (PC 6 min) en pacientes con EPOC.

### *CRITERIOS DE SELECCIÓN*

Se incluyeron estudios de los diez últimos años en los cuales contienen una población adulta con un rango de edad de 20 a 85 años que presenten enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sólo fueron seleccionados estudios científicos experimentales en inglés, español y portugués. Además, se seleccionaron artículos científicos que hayan utilizado como intervención el nitrato dietético y que hayan evaluado el rendimiento del ejercicio físico de estos pacientes con la PC6min. Se excluyeron artículos científicos que no utilicen nitrato dietético como intervención; así como, población sana. También, se excluyeron metaanálisis y revisiones sistemáticas.

### *FUENTES DE INFORMACIÓN*

Se realizaron búsquedas en tres bases de datos: Medline, Scopus y ScienceDirect, sólo se seleccionaron artículos científicos de los diez últimos años.

### *BÚSQUEDA*

Se utilizaron los términos de búsqueda de “*dietary nitrate*”, “*nitrate*”, “*copd*” y sus “*entry terms*” (Anexo 1). La búsqueda no excluyó estudios que estén en otro idioma como inglés, español o portugués.

### *SELECCIÓN DE ESTUDIOS*

Después de ejecutar la búsqueda, de cada base de datos se eliminaron los duplicados. En primer lugar, se realizó el tamizaje del título y resumen de cada artículo relacionado al tema, este proceso fue realizado por los tres revisores, de manera independiente y los conflictos fueron resueltos por convención. En segundo lugar, los estudios seleccionados de la primera etapa fueron leídos y estudiados para corroborar y definir si efectivamente cumplían con los criterios de selección, por otro lado, la búsqueda evidenció más de un artículo semejante al estudio inicial, por ende, se utilizaron los siguientes criterios para seleccionar los artículos para elegibilidad, seguido para incluir definitivamente en la revisión sistemática. Se seleccionó el artículo que: i) Analizará las evidencias científicas sobre el efecto del consumo de nitrato dietético en la mejora del rendimiento del ejercicio en pacientes adultos con EPOC; ii) Estudios de tengan como intervención a la prueba de caminata de 6 minutos (PC6min).

## *EXTRACCIÓN DE LA INFORMACIÓN*

Se elaboró una lista en Excel en la cual se procedió a añadir los estudios con mayor relevancia, los cuales fueron caracterizados por el año del estudio, tipo de estudio, idioma, tamaño de muestra, grupo etario, intervención, fuente de nitrato dietético y tipo de ejercicio. La información fue seleccionada por uno de los revisores de la presente revisión y, verificada por los otros dos revisores.

## *RIESGO DE SESGO*

Los artículos incluidos fueron evaluados con la Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo (16) (Anexo 2).

## **RESULTADOS**

### *SELECCIÓN DE ESTUDIOS*

Inicialmente la búsqueda dio 1684 resultados, de los cuales 67 fueron eliminados por ser duplicados. Así, se tamizaron 1617 títulos y resúmenes, excluyendo 1605. Luego, se seleccionaron 12 artículos para la elegibilidad, de los cuales, se excluyeron 10 artículos, uno por utilizar nitrato de sodio como intervención; otro, por medir solamente el flujo sanguíneo mediante la prueba de extensión de rodilla; y, ocho estudios por utilizar otro tipo de prueba para medir el rendimiento del ejercicio en estos pacientes. Finalmente, se escogieron dos artículos para caracterizar la presente revisión sistemática; puesto que, cumplían con los criterios de inclusión.

### *CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS*

De los dos artículos seleccionados, ambos fueron escritos y publicados en inglés (19, 20). Ambos estudios fueron publicados dentro de los últimos 5 años, siendo el más reciente el de Friis et al, 2017 (20). Los dos artículos, fueron provenientes del continente europeo y, para ambos estudios los participantes fueron seleccionados para un estudio de diseño cruzado aleatorizado doble ciego y con placebo. El estudio de Shepherd et al, 2015 (19) incluyó a 13 pacientes con EPOC leve-moderada, este estudio no especificaba género, mientras que el estudio de Friis et al (20) tuvieron 15 pacientes con EPOC moderado-severo, siendo 9 hombres y 6 mujeres con una edad media de entre  $64 \pm 7.7$  años; mientras que el estudio de Friis et al, presentaban una edad media de  $63 \pm 13$  años (27-77). En los dos artículos el tipo de intervención fue la misma, se utilizó el jugo de Betarraga (BR) y la prueba de caminata de 6 minutos (PC6min), el tiempo de suplementación difieren en ambos estudios, ya que en el estudio de Friis et al, lo realiza por 7 días; mientras que, Shepherd et al, lo realiza en 2.5 días (Tabla 1, 2).

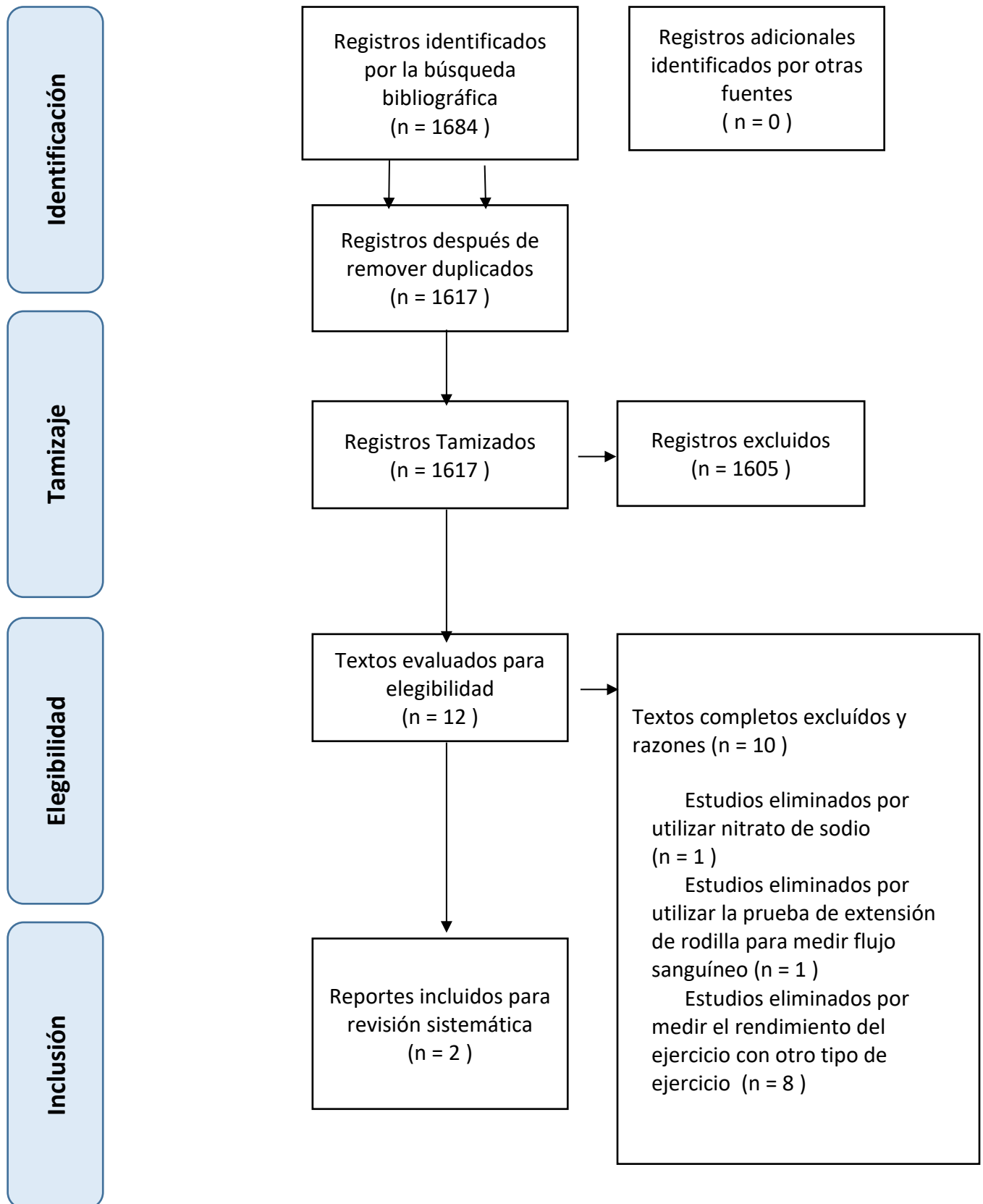


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios incluidos de la revisión sistemática.

Tabla 1. Características de los artículos

Primer autor, año	Año	País	Diseño del estudio	N° de participantes en el estudio	Sexo	Edad, años (Rango)	Estadío de EPOC	Intervención	Financiación
Shepherd et al	2015	Reino Unido	DCA, DC, CCP	13 pct con EPOC	No específica	64±7.7 (40-75)	leve - moderado	BR.	Torbay Medical Research Fund
Friis et al	2017	Dinamarca	DCA, DC, CCP	15 pct con EPOC	9M/6F	63±13 (27-77)	moderado - severo	BR.	Fundación Krista y Viggos

DCA, diseño cruzado aleatorizado; DC, doble ciego; CCP, control con placebo; PCT, paciente; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; M, masculino; F, femenino.

Tabla 2. Resumen de resultados de los estudios

Primer autor, año	Objetivo	Intervención	Composición de la bebida	Dosis	Comparación	Duración
Shepherd et al	Evaluar los efectos de 2.5 días de suplementos de nitrato en la dieta sobre el costo de oxígeno del ciclismo submáximo, el rendimiento al caminar y la PA en reposo en individuos con EPOC	BR, PC6min	BR: 2x 70 ml JWD PL: 2x 70 ml (reducido en nitrato)	6,77 mmol 2 v/d	PL	2.5 días
Friis et al	Evaluar el rendimiento del ejercicio usando PC6min y una dosis alta de NO <sub>3</sub>	BR, PC6min A-R test	BR: 2 x 70 ml de JWD PL: 2 x 70 ml JWD reducido en BR	9.6 mmol 2 v/d	PL	7 días

BR, beet-it (jugo de betarraga); PC6MIN, prueba de caminata de 6 minutos; JWD, james white drink; PL, placebo; V/D, veces por día; A-R test, aastrand-rhying test.



Tabla 2. Resumen de resultados de los estudios (Continuación).

Primer autor, año	Evaluación	Post PL	Post BR	Resultado	Conclusión
Shepherd et al	PAS,PAD, uM,VO2, FEV1,FVC	Nitrato sérico: 48 ± 85 uM VO2:933 ± 323 ml Distancia recorrida:456 ± 86m PAS: 123 ± 14mmHg PAD: 78 ± 9 mmHg	Nitrato sérico: 215 ± 84 µM VO2: 939 ± 302 ml Distancia recorrida:449 ± 79m PAS: 123 ± 14mmHg PAD: 78 ± 9 mmHg	No se observaron diferencias significativas entre el placebo versus el jugo de remolacha para el costo de oxígeno del ejercicio.	Los días en que los sujetos fueron suplementados no hubo una reducción del costo de oxígeno del ciclismo ni la presión arterial.
Friis et al	FC, %SpO2, PAS, PAD, PAM, Disnea, uM, nM Plasma, VO2 máx, nivel AF, lactato	PC6min: FC: 119 lpm [Lactato]: 2.54 mmol Escala de Borg: 15 A-R test: O2: 1.02 L/min FC: 116 lpm [Lactato]: 1.16 mmol Escala de Borg: 13	PC6min: FC: 119 lpm [Lactato]: 2.20 mmol Escala de Borg: 14 A-R test: O2: 0.99 L/min FC: 115 lpm [Lactato]: 1.98 mmol Escala de Borg: 14	El jugo de betarraga no aumentó la capacidad funcional para caminar, el consumo de O2 durante el ciclo submáximo o el nivel de actividad física durante el período de intervención.	La ingesta de JBR aumentó las concentraciones de nM, y disminuyó la PAD. Además, no aumentó la capacidad para caminar, el consumo de O2 durante el ciclo submáximo o el nivel de actividad física.

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; uM, nitrato sérico; nM, nitrito sérico, AF; actividad física, VO2 máx; Volumen de Oxígeno máximo, FEV1: Volumen espiratorio forzado, FVC: Capacidad vital forzada; [O2], concentración de oxígeno consumido; FC, frecuencia cardíaca.

## RIESGO DE SESGO

La herramienta de la Colaboración Cochrane se utilizó para evaluar el riesgo de sesgo (21,22). Ambos estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo, generalmente debido a que los criterios de selección planteados se basaron en una sola prueba de ejercicio, en relación al consumo de nitrato dietético, de manera que se pueda determinar el efecto del consumo de nitrato dietético en la mejora del rendimiento del ejercicio en pacientes adultos con EPOC, basado en esta población, se seleccionó de manera cruzada aleatorizada con doble ciego, sin embargo las inferencias causales de los ensayos aleatorios pueden verse afectadas por fallas en el diseño, la conducta, los análisis y los informes, lo que lleva a una subestimación o sobreestimación del verdadero efecto de intervención (sesgo) (23), como pasó con el estudio de Friis et al, que de los dos estudios prospectivos aquí descritos tubo alto riesgo de sesgo, debido a pérdidas de los participantes dentro del estudio. En el Anexo 2 se detalla la evaluación de riesgo de sesgo de cada estudio.

## DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática sobre el efecto del consumo de nitrato dietético en el rendimiento del ejercicio en adultos con EPOC ha encontrado que solo se han desarrollado 2 investigaciones en el continente europeo (Dinamarca y Reino Unido), ninguna investigación en América Latina. Los 2 estudios encontrados señalan que la suplementación de nitrato en la dieta en individuos con EPOC de leve a moderada y de moderada a severa no aumentó significativamente el rendimiento en el ejercicio, medido a través de la prueba de caminata de 6 minutos (PC6min). Sin embargo, existen otros estudios donde se ha evidenciado efectos positivos del nitrato dietético en adultos con EPOC pero medido a través de otra prueba de ejercicio como el estudio de Kerley et al, donde la ingesta de jugo de remolacha antes de realizar la prueba de caminata de carga progresiva (PCCP) incrementó la capacidad de ejercicio y disminuyó la presión arterial, así mismo pareció anular la fatiga después del ejercicio (17). Este resultado podría deberse al efecto de una dosis mayor a 12 mmol de nitrato dietético, que aumentaría la resistencia al ejercicio en pacientes con EPOC (24). No obstante, en la mayoría de estudios se evidenció un incremento en la concentración de nitrato en plasma y disminución de la presión arterial en pacientes con EPOC, esto debido a su efecto vasodilatador (25,26). Desafortunadamente no hay evidencia de un cambio positivo en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6min), debido a los escasos ensayos clínicos publicados en las diferentes bases de datos. En términos generales, las posibles explicaciones de la falta de efecto del nitrato dietético en la mayoría de estudios, podría deberse a la dosis de nitrato (27), la eficacia de reducción de nitrato a nitrito (28), el estrés oxidativo (29, 30) y las edades de los pacientes con EPOC.

Respecto a la dosis de nitrato dietético que se usó en los estudios, todos utilizaron como fuente de nitrato dietético una bebida comercial a base de jugo de betarraga (*James White Drinks*). En cambio, en estudios que se ha realizado la misma intervención en personas sanas, usaron como fuente de nitrato dietético el jugo de betarraga (250 g) (31).

### LIMITACIONES EN LOS ESTUDIOS

En cuanto a las limitaciones de los 2 artículos revisados, se determinó que uno de ellos tuvo problemas logísticos por lo que no se pudo abordar más sobre los resultados de nitrito y nitrato en suero y plasma sanguíneo, para dar como resultado mayor efecto de la dosis de nitrato dietético suministrado a estos pacientes, también se encuentran diferencias en cuanto a la edad (no se utilizó una muestra con una edad estándar); el IMC (Índice de Masa Corporal), los pacientes que participaron en los estudios presentaban sobrepeso u obesidad, siendo esta una limitación al momento de realizar las pruebas de ejercicio físico; la gravedad de EPOC, los diferentes estadios presentan una diferente tolerancia al ejercicio; la distancia recorrida o la utilización del Test A-R (Astrand–Rhyning test), este test fue una actividad poco común para este tipo de pacientes. Los estudios revisados han sido muy pocos, con una muestra no significativa y con un tiempo de seguimiento muy corto. Se aconseja realizar estudios con una muestra estándar, con un tiempo de duración óptimo y con pruebas de ejercicio aptas para este tipo de pacientes.

## CONCLUSIONES

La evidencia de estudios poblacionales de adultos con EPOC, analizados en la presente revisión sistemática, indican que el efecto de la dosis aplicada de nitrato dietético en ambos estudios no reduce el costo de oxígeno, ni mejora la capacidad funcional, en consecuencia, no causa un incremento en el rendimiento del ejercicio de estos pacientes. Sin embargo, si se evidencia un aumento estadísticamente significativo en la concentración de nitrato en plasma, además de la disminución de la presión arterial diastólica.

**Conflicto de Intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. Gbd2016.healthdata.org. 2019 [cited 16 December 2019]. Available from: <https://gbd2016.healthdata.org/gbd-compare/>
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2007 Sep 15 [cited 2019 Dec 15];176(6):532–55. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200703-456SO>
3. Larsen, FJ, Weitzberg, E., Lundberg, JO y Ekblom, B. (2007). *Efectos del nitrato en la dieta sobre el costo del oxígeno durante el ejercicio. Acta Physiologica*, 191 (1), 59–66. doi: 10.1111 / j.1748-1716.2007.01713.x
4. Vitale K, Getzin A. Actualización nutricional y de suplementos para el atleta de resistencia: revisión y recomendaciones. *Nutrientes* . 2019; 11 (6): 1289. Publicado el 7 de junio de 2019 doi: 10.3390 / nu11061289
5. Lundberg, JO, Weitzberg, E. y Gladwin, MT (2008). *La vía del nitrato-nitrito-óxido nítrico en fisiología y terapéutica. Nature Reviews Drug Discovery*, 7 (2), 156–167. doi: 10.1038 / nrd2466
6. Duarte MJ, Espinosa LRF, Díaz MS, Sánchez RG y col. Óxido nítrico: metabolismo e implicaciones clínicas. *Med Int Mex* 2008;24(6):397-406
7. Moreno B, Soto K, González R. El consumo de nitrato y su potencial efecto benéfico sobre la salud cardiovascular. *Rev. chil. nutr.* [Internet]. 2015 Jun [citado 2019 Oct 06] ; 42( 2 ): 199-205.
8. Santamaría, P. (2005). *Nitrato en verduras: toxicidad, contenido, ingesta y regulación CE. Revista de la Ciencia de la Alimentación y la Agricultura*, 86 (1), 10-17. doi: 10.1002 / jsfa.2351
9. Shaltout HA, Eggebeen J, Marsh AP, et al. Effects of supervised exercise and dietary nitrate in older adults with controlled hypertension and/or heart failure with preserved ejection fraction. *Nitric Oxide*. 2017;69:78–90. doi:10.1016/j.niox.2017.05.005

10. McMahon, NF, Leveritt, MD y Pavey, TG El efecto de la suplementación dietética con nitrato en el rendimiento del ejercicio de resistencia en adultos sanos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Sports Med* 47, 735–756 (2017).
11. Bonilla DA, Paipilla AF, Marín E, Vargas-Molina S, Petro JL, Pérez-Idárraga A. Dietary Nitrate from Beetroot Juice for Hypertension: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2018;8(4):134.
12. Salloum FN, Sturz GR, Yin C, et al. Beetroot juice reduces infarct size and improves cardiac function following ischemia-reperfusion injury: Possible involvement of endogenous H<sub>2</sub>S. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(5):669–681. doi:10.1177/1535370214558024
13. Arne M, Janson C, Janson S, Boman G, Lindqvist U, Berne C, et al. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: Chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care*. 2009 Sep;27(3):141–7.
14. Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, De Battlle J, Rabinovich RA, Raste Y, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: A systematic review. Vol. 69, *Thorax*. BMJ Publishing Group; 2014. p. 731–9.
15. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A population based cohort study. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):772–8.
16. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. The Cochrane Collaboration, 2011
17. Kerley CP, Cahill K, Bolger K, McGowan A, Burke C, Faul J, et al. Dietary nitrate supplementation in COPD: An acute, double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial\*. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2015 Jan 30;44:105–11.
18. Leong P, Basham JE, Yong T, Chazan A, Finlay P, Barnes S, et al. A double blind randomized placebo control crossover trial on the effect of dietary nitrate supplementation on exercise tolerance in stable moderate chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2015 May 2;15(1).
19. Shepherd AI, Wilkerson DP, Dobson L, Kelly J, Winyard PG, Jones AM, et al. The effect of dietary nitrate supplementation on the oxygen cost of cycling, walking performance and resting blood pressure in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: A double blind placebo controlled, randomised control trial. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2015 Jun 29;48:31–7.
20. Friis AL, Steenholt CB, Løkke A, Hansen M. Dietary beetroot juice – effects on physical performance in COPD patients: A randomized controlled crossover trial. *Int J COPD*. 2017 Jun 15;12:1765–73.
21. Higgins, JP, Altman, DG, Gøtzsche, PC, Jüni, P., Moher, D., Oxman, AD, ... Grupo Cochrane de Métodos Estadísticos (2011). La herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorios. *BMJ (Clinical research ed.)* , 343 , d5928. doi: 10.1136 / bmj.d5928
22. Egger M, Davey Smith G, Altman DG, eds. Revisiones sistemáticas en salud: metaanálisis en contexto . BMJ Books, 2001.
23. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz K, Jüni P, Altman DG, et al. Evidencia empírica de sesgo en las estimaciones del efecto del tratamiento en ensayos

- controlados con diferentes intervenciones y resultados: estudio metaepidemiológico. *BMJ* 2008; 336 : 601-5.
24. Clements WT, Lee SR, Bloomer RJ. Nitrate ingestion: A review of the health and physical performance effects. Vol. 6, *Nutrients*. MDPI AG; 2014. p. 5224–64.
  25. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: Role for nitrite-derived NO. *Hypertension*. 2010;56(2):274–81.
  26. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med*. 2003 Dec;9(12):1498–505.
  27. Wylie LJ, Kelly J, Bailey SJ, Blackwell JR, Skiba PF, Winyard PG, et al. Beetroot juice and exercise: Pharmacodynamic and dose-response relationships. *J Appl Physiol*. 2013 Aug 1;115(3):325–36.
  28. 1. Presley TD, Morgan AR, Bechtold E, Clodfelter W, Dove RW, Jennings JM, et al. Acute effect of a high nitrate diet on brain perfusion in older adults. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2011;24(1):34–42.
  29. Nadeem A, Raj HG, Chhabra SK. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 2005 Feb;29(1):23–32.
  30. Ciencewicki J, Trivedi S, Kleeberger SR. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. Vol. 122, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. p. 456–68.
  31. Domínguez R, Maté-Muñoz JL, Cuenca E, García-Fernández P, Mata-Ordoñez F, Lozano-Estevan MC, Veiga-Herreros P, da Silva SF, Garnacho-Castaño MV. Efectos de la suplementación de jugo de remolacha en los esfuerzos intermitentes de ejercicio de alta intensidad. *J Int Soc Sports Nutr* . 2018 5 de enero; 15: 2. doi: 10.1186 / s12970-017-0204-9. PMID: 29311764; PMCID: PMC5756374.

Anexo 1

Base de Datos	Estrategía de Búsqueda
PubMed	((("Nitrates"[Mesh] OR dietary nitrate[Tiab] OR nitrate*[Tiab])) AND ("COPD, Severe Early-Onset" [Supplementary Concept] AND "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[Mesh] OR COPD[Tiab] OR Chronic Obstructive Pulmonary Disease[Tiab] OR COAD[Tiab] OR Chronic Obstructive Airway Disease[Tiab] OR Chronic Obstructive Lung Disease[Tiab] OR Airflow Obstruction*, Chronic[Tiab] OR Chronic Airflow Obstruction*[Tiab]))
Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( dietary AND nitrate* OR nitrate* ) AND TITLE-ABS-KEY ( pulmonary AND disease, AND chronic AND obstructive OR copd ) )
ScienceDirect	("Nitrates"[Mesh] OR dietary nitrate* OR nitrate*) AND (pulmonary disease, chronic obstructive OR copd)

Anexo 2. Resumen de Riesgo de Sesgo de los estudios incluidos de la Revisión Sistemática

	Generación de secuencia aleatoria	Ocultamiento de la Asignación	Cegamiento de participantes y personal (Sesgo de rendimiento)	Cegamiento de la evaluación de resultados (resultado reportado por el paciente)	Cegamiento de la evaluación de resultados (Mortalidad por todas las causas)	Datos de resultados incompletos (corto plazo) de 2 a 6 semanas	Datos de resultados incompletos (largo plazo) de 6 a más semanas	Informe selectivo (sesgo de informe)
Friis et al( 2017)								
A.I. Shepherd et al (2015)								