



Artículo de revisión

Abordaje integral de las comorbilidades en la EPOC: recomendaciones de expertos



Javier de Miguel-Díez^{a,*}, Juan Marco Figueira Gonçalves^b, Zichen Ji^c, Sergio Pascual Guardia^d y Cristina Represas^e

^a Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

^c Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Hospital del Mar Research Institute, Facultad de Medicina, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona Respiratory Network (BRN), Barcelona, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Grupo de investigación NeumoVigo I+I, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Vigo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2025

Aceptado el 26 de octubre de 2025

On-line el 4 noviembre 2025

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Cardiovascular
Osteoporosis
Diabetes mellitus
Salud mental

R E S U M E N

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria prevalente que a menudo se asocia con diversas comorbilidades. Estas condiciones concomitantes suelen estar infradiagnosticadas y conllevan un mayor riesgo de mortalidad. El manejo adecuado de la EPOC requiere un abordaje integral de las mismas, ya que pueden dificultar el control de la enfermedad y agravar su evolución clínica. Ante la complejidad del abordaje y la ausencia de un algoritmo unificado, un grupo de expertos ha elaborado este documento, con el propósito de ofrecer recomendaciones prácticas basadas tanto en la evidencia científica disponible como en su experiencia clínica. El objetivo es proporcionar una herramienta útil para la toma de decisiones por parte de neumólogos y médicos de atención primaria, en el contexto de una atención integral al paciente con EPOC y comorbilidades. El documento se centra en las comorbilidades más frecuentes en estos pacientes, en particular las de origen cardiovascular, las metabólicas (como la osteoporosis y la diabetes mellitus tipo 2 [DM tipo 2]) y las de salud mental (ansiedad, depresión y deterioro cognitivo).

© 2025 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Comprehensive approach to comorbidities in COPD: expert recommendations

A B S T R A C T

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent respiratory condition that is often associated with various comorbidities. These concomitant conditions are frequently underdiagnosed and are linked to an increased risk of mortality. Effective management of COPD requires a comprehensive approach to these comorbidities, as they can hinder disease control and worsen clinical outcomes. Given the complexity of its management and the lack of a unified approach, a group of experts has developed this document with the aim of providing practical recommendations based on both available scientific evidence and clinical experience. The goal is to offer a useful tool to support decision-making by pulmonologists and primary care physicians in the context of comprehensive care for patients with COPD and comorbidities. This document focuses on the most common comorbidities in these patients, particularly those of cardiovascular origin, metabolic conditions (such as osteoporosis and diabetes), and mental health disorders (including anxiety, depression, and cognitive impairment).

© 2025 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiermigueldiez@gmail.com (J. de Miguel-Díez).

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una patología respiratoria prevalente que, además de comprometer de manera significativa la función pulmonar, se asocia con una amplia variedad de comorbilidades^{1,2}.

Estas comorbilidades pueden entenderse como enfermedades que coexisten con la EPOC y que pueden tener un impacto significativo en su pronóstico. Algunas de ellas se presentan de forma independiente, mientras que otras pueden estar causalmente relacionadas, ya sea por compartir factores de riesgo o porque una enfermedad aumenta o agrava el riesgo de la otra. Es posible que algunas características de la EPOC se compartan con otras enfermedades, lo que podría representar un vínculo entre la EPOC y ciertas comorbilidades².

El manejo clínico de la EPOC está estrechamente vinculado al control de estas condiciones concomitantes, ya que su presencia puede dificultar el control de la enfermedad y agravar su evolución clínica. De hecho, la coexistencia de comorbilidades no solo suele pasar desapercibida, sino que también se vincula a un aumento de la mortalidad en estos pacientes^{1,2}.

La relación entre la EPOC y sus comorbilidades es compleja y bidireccional, lo que representa un desafío significativo para el desarrollo de recomendaciones claras y estructuradas que orienten su abordaje integral, especialmente en pacientes de alto riesgo. Si bien algunas guías como la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) y la estrategia internacional *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) reconocen la importancia de estas condiciones asociadas, aún no se dispone de un algoritmo unificado que facilite su manejo clínico^{1,2}.

Ante esta complejidad y la necesidad de una atención integral, se propuso la elaboración de un documento de recomendaciones prácticas para el manejo del paciente con EPOC y sus principales comorbilidades. El objetivo fue desarrollar un contenido con un enfoque transversal que resultara útil tanto para neumólogos como para médicos de atención primaria. Para ello, se conformó un grupo de expertos neumólogos con la finalidad de establecer pautas de actuación fundamentadas en la evidencia científica disponible, complementadas con su experiencia clínica, y con el propósito de generar conclusiones que sirvan para la toma de decisiones clínicas.

Material y métodos

La metodología empleada se basó en una revisión exhaustiva de la literatura científica reciente, centrada en los últimos cinco años. Se priorizaron metaanálisis y revisiones sistemáticas, utilizando plataformas como PubMed, así como las guías de práctica clínica más actuales (GesEPOC, GOLD)^{1,2}. La búsqueda se enfocó en las comorbilidades más frecuentes y clínicamente relevantes, con especial énfasis en las de origen cardiovascular, las metabólicas (osteoporosis y diabetes mellitus [DM]) y las relacionadas con la salud mental (ansiedad, depresión, deterioro cognitivo).

Para la búsqueda de la evidencia se utilizaron los siguientes términos MESH: «Chronic obstructive pulmonary disease», «COPD», «comorbidity», «control», «cardiovascular», «mortality», «exacerbation», «dyspnoea», «QoL», «exercise», «activity», «osteoporosis», «diabetes mellitus», «hyperglycaemia», «mental health», «anxiety», «depression», «cognitive impairment».

En una primera reunión, un grupo focal de expertos neumólogos presentó la evidencia recopilada. Posteriormente, tras la exposición de cada bloque temático, se formuló una serie de preguntas clave que sirvieron de base para una segunda sesión, en la que se discutieron los hallazgos y se consensuaron las recomendaciones finales.

Las comorbilidades en las guías de práctica clínica de la EPOC

Antes de abordar el manejo de las comorbilidades en los pacientes con EPOC, es fundamental diferenciar entre aquellas enfermedades que simplemente coexisten en el tiempo con esta patología respiratoria, sin que tengan una relación directa, y aquellas que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes. En este sentido, resulta clave destacar los mecanismos descritos por Mariñielo et al., quienes identifican factores implicados en la aparición de comorbilidades en el contexto de la EPOC, entre las que destaca el incremento en la producción de citocinas y otros mediadores inflamatorios, tanto locales como sistémicos³.

La guía GesEPOC subraya que un control adecuado de la EPOC requiere también un manejo eficaz de las comorbilidades, ya que estas pueden dificultar el control de la enfermedad. Según esta guía, entre las principales comorbilidades a tener en cuenta se encuentran las enfermedades cardiovasculares, el reflujo gastroesofágico, la disfunción muscular, las enfermedades respiratorias concomitantes, la osteoporosis y los trastornos psiquiátricos y nutricionales. Además, esta guía señala también otras comorbilidades relevantes que pueden estar relacionadas con el tratamiento inhalado, como la hipertrofia benigna de próstata o la hipertensión ocular, especialmente por el uso de anticolinérgicos¹. Aunque sería ideal disponer de un algoritmo específico para el manejo de comorbilidades en pacientes con EPOC de alto riesgo, la guía reconoce que esto no es sencillo, dado que la relación entre la EPOC y las comorbilidades es bidireccional y su secuencia temporal no siempre está claramente definida (algunas comorbilidades pueden anteceder al diagnóstico de EPOC por causas independientes)¹. Aun así, la guía GesEPOC propone una serie de valoraciones iniciales específicas para cada comorbilidad que pueden servir de guía a la hora de adaptar el tratamiento de la EPOC en función de su presencia¹.

Por su parte, la estrategia GOLD también dedica un apartado específico al manejo de las comorbilidades en pacientes con EPOC. Señala que, en general, su presencia no debería modificar el tratamiento de base de la EPOC y que las comorbilidades deberían tratarse de forma independiente². Destaca especialmente la relevancia de las enfermedades cardiovasculares, así como otras comorbilidades frecuentes como el cáncer de pulmón, la osteoporosis, la ansiedad y la depresión (a menudo infradiagnosticadas) y el reflujo gastroesofágico, este último asociado a un mayor riesgo de exacerbaciones².

Aunque el tratamiento de la EPOC rara vez se modifica por la presencia de cáncer de pulmón, el abordaje terapéutico del cáncer sí puede verse condicionado por la existencia de EPOC. Se ha observado, por ejemplo, que los pacientes con EPOC grado 1-2 de GOLD presentan una mayor expresión de PD-L1 que aquellos con grados 3-4, lo que puede traducirse en una mejor respuesta a la inmunoterapia⁴. Asimismo, los eventos adversos relacionados con la inmunoterapia son menos frecuentes en pacientes sin EPOC o con EPOC con obstrucción leve-moderada que en aquellos con EPOC con un mayor grado de obstrucción, lo que se traduce en mayores tasas de respuesta y control de la enfermedad en dichos casos^{3,5}.

Otras comorbilidades respiratorias, como las bronquiectasias y la apnea obstructiva del sueño, también pueden tener un impacto clínico significativo en los pacientes con EPOC, al incrementar el riesgo de mortalidad, hospitalizaciones, exacerbaciones y consultas ambulatorias. Por ello, su manejo debe regirse por las recomendaciones específicas de las guías clínicas correspondientes^{3,6-10}.

El estudio CLAVE, un análisis observacional multicéntrico diseñado para caracterizar la EPOC grave en pacientes en tratamiento inhalado en España, reveló que el 70,1% de estos no presentaba un buen control de la enfermedad¹¹. A partir de este estudio se hizo un análisis *post-hoc* para explorar la falta de control clínico según el rasgo tratable predominante (disnea o exacerbación

ciones) y el tratamiento recibido¹². En los pacientes con disnea, la falta de control fue del 25,0% entre los que recibieron agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA) en monoterapia, del 29,5% entre los que recibieron LABA + LAMA, del 38,3% entre los que recibieron LABA + glucocorticoides inhalados (GCI) y del 37,0% entre los que recibieron triple terapia (LABA + LAMA + GCI). En pacientes con exacerbaciones, las tasas de falta de control fueron aún más elevadas: 87,1%, 76,7%, 83,3% y 84,1%, respectivamente. Según este análisis, la comorbilidad representa un factor de riesgo significativo para el mal control de la EPOC, especialmente en pacientes con obstrucción grave o muy grave al flujo aéreo. Sin embargo, estos hallazgos deben ser validados mediante ensayos clínicos prospectivos específicamente diseñados para tal fin¹².

Por lo tanto, según la evidencia disponible, y tal como se recoge en las guías de práctica clínica, es fundamental identificar y abordar adecuadamente las comorbilidades en todos los pacientes con EPOC.

EPOC y riesgo cardiovascular

Según las guías actuales para el manejo de la EPOC y las enfermedades cardiovasculares, la coexistencia de ambas condiciones no solo está infradiagnosticada, sino que además está asociada con un aumento significativo de la mortalidad. Esto pone de manifiesto la necesidad de establecer un abordaje conjunto, tanto en situaciones de estabilidad como durante las exacerbaciones¹³.

En el estudio EXACOS-CV, realizado en España con más de 12.000 pacientes adultos con diagnóstico de EPOC, se evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares (como insuficiencia cardiaca, arritmias, cardiopatía isquémica e ictus) tras una exacerbación, revelando una elevada prevalencia de insuficiencia cardiaca (18,2%) y una alta mortalidad de causa cardiovascular (17,6%)¹⁴. Estos hallazgos coinciden con lo planteado previamente en el documento «Manejo multidisciplinar de los pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular», respaldado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC)¹⁵. Además del EXACOS-CV, otros estudios también han corroborado que los pacientes con EPOC presentan una mayor tasa de eventos cardiovasculares, especialmente aquellos con mayor número de exacerbaciones¹⁶ o con fenotipos clásicos como bronquitis crónica o enfisema¹⁷.

Dos de los estudios más relevantes con relación al riesgo cardiovascular en pacientes con EPOC, IMPACT¹⁸ y ETHOS¹⁹, han sugerido que la triple terapia podría asociarse con una reducción de la mortalidad total, incluida la de causa cardiovascular, en comparación con la doble broncodilatación (LABA + LAMA). Sin embargo, ambos estudios son análisis *post-hoc* y la direccionalidad causal no puede establecerse con certeza, ya que la menor incidencia de eventos cardiovasculares podría explicarse, al menos en parte, por la reducción de las exacerbaciones. En un subanálisis del estudio ETHOS, en el que se comparó a los pacientes que recibieron triple terapia con los tratados con doble terapia broncodilatadora (LABA + LAMA), se comprobó que los primeros presentaron un menor riesgo del primer evento cardiovascular y de eventos cardiovasculares graves²⁰. No obstante, este estudio no aclara si la reducción de exacerbaciones explica por sí sola la disminución del riesgo cardiovascular, lo que sugiere que el papel de los GCI podría extenderse más allá de su efecto sobre las exacerbaciones²¹. En la misma línea, en una revisión sistemática de 11 estudios se identificó una asociación significativa entre el tratamiento con GCI y una menor incidencia de enfermedad cardiovascular, especialmente en pacientes que los utilizan a largo plazo²². A pesar de estos datos, se requieren más estudios que confirmen estos beneficios en distintos fenotipos de EPOC.

Al margen de la terapia inhalada, en un ensayo clínico llevado a cabo en 11 pacientes con EPOC y déficit de hierro sin anemia, pero sin enfermedad cardiovascular, se encontró que la administración de hierro mejoraba tanto la calidad de vida como la capacidad de ejercicio, hallazgos similares a los observados en pacientes con insuficiencia cardiaca y otras cardiopatías²³. En la misma línea, Martín-Ontiyuelo et al. evidenciaron que la administración de hierro endovenoso (carboximaltosa férrica) en pacientes con EPOC y deficiencia de hierro (con o sin anemia leve) mejoraba la tolerancia al esfuerzo²⁴. Aunque los resultados son prometedores, la evidencia aún es limitada y será necesario evaluar si este beneficio se mantiene en pacientes que presentan simultáneamente EPOC y enfermedad cardiovascular, así como en cohortes más amplias de pacientes.

Finalmente, en otro estudio se evaluó el impacto de un programa de rehabilitación domiciliaria (una sesión semanal durante 8 semanas) en pacientes con EPOC, concluyéndose que la presencia de comorbilidades cardiovasculares y metabólicas no limita las mejoras clínicamente significativas en capacidad de ejercicio, calidad de vida y síntomas de ansiedad/depresión hasta 1 año después de la intervención²⁵.

A partir de la evidencia disponible y de la experiencia clínica de los autores, en la tabla 1 se presentan unas recomendaciones prácticas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular que deberán adaptarse a cada fenotipo y reevaluarse periódicamente según la evolución clínica. Asimismo, a partir de la evidencia presentada, se proponen las siguientes conclusiones:

- La coexistencia de EPOC y enfermedad cardiovascular es altamente prevalente y clínicamente relevante, pero frecuentemente está infradiagnosticada.
- El riesgo de enfermedad cardiovascular está presente en todos los estadios de gravedad y fenotipos de la EPOC, incluso en fases iniciales.
- En pacientes con EPOC, exacerbaciones y niveles elevados de eosinófilos en sangre periférica, el uso de triple terapia parece asociarse con una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares.
- Algunos estudios sugieren una posible asociación entre el uso prolongado de GCI y una menor incidencia de enfermedad cardiovascular, pero se requiere confirmación en ensayos diseñados específicamente para tal fin.
- Los programas de rehabilitación con entrenamiento multicomponente han mostrado mejorar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en los pacientes con EPOC, incluso en presencia de comorbilidades cardiovasculares.

EPOC y enfermedades metabólicas

Osteoporosis

La prevalencia de osteoporosis en la población general es del 11,7%; sin embargo, en los pacientes con EPOC esta cifra es superior, pudiendo llegar hasta el 38%^{26,27}. Aunque existen factores de riesgo generales para el desarrollo de osteoporosis, en el contexto de la EPOC se suman otros específicos, como la inflamación sistémica, el tabaquismo, la inactividad física, el uso de glucocorticoides (tanto orales como inhalados) o el déficit de vitamina D.

La mayoría de los metaanálisis coinciden en que el uso prolongado de glucocorticoides orales (GCO) aumenta el riesgo de osteoporosis²⁸. No obstante, con relación a los GCI, los resultados son más heterogéneos. Aunque algunos metaanálisis no encuentran una relación directa entre el uso de GCI y el desarrollo de osteoporosis, en una revisión sistemática que incluyó más de 40 estudios

Tabla 1

Recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y riesgo cardiovascular

Recomendaciones de diagnóstico
En atención primaria sería recomendable realizar una evaluación cardiovascular inicial a todos los pacientes con EPOC, incluyendo un electrocardiograma y una analítica para determinar la glucemia y el perfil lipídico, así como los niveles de Nt-proBNP en pacientes de alto riesgo cardiovascular o clínica sugestiva de insuficiencia cardiaca.
Prestar atención a los factores de riesgo cardiovascular que presenta el paciente con EPOC, revisando su historia clínica y los resultados de las pruebas previas para definir el mejor tratamiento y prevenir posibles eventos cardiovasculares.
Aprovechar exploraciones realizadas para el seguimiento de la EPOC, como la tomografía computarizada o la radiografía de tórax, para identificar signos de enfermedad cardiovascular, como calcificaciones coronarias o cardiomegalia, y coordinar su manejo con cardiología si fuera preciso.
Recomendaciones de tratamiento
Incorporar medidas preventivas para reducir el riesgo cardiovascular, como control de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemias, en el manejo integral del paciente con EPOC, asegurando el tratamiento óptimo de factores de riesgo cardiovascular ya diagnosticados según guías específicas.
Priorizar la triple terapia inhalada (LABA, LAMA, GCI) en pacientes con exacerbaciones frecuentes (especialmente si presentan un recuento de eosinófilos en sangre periférica > 300 células/ μ l) y valorando individualmente su uso en el intervalo de 100-300 células/ μ l) y enfermedad cardiovascular, considerando la evidencia sobre la reducción de la mortalidad por eventos cardiovasculares.
Considerar el estadio de la EPOC del paciente para decidir o ajustar el tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular.
En pacientes con comorbilidad cardiovascular, fomentar con especial énfasis el ejercicio físico y la educación sobre el estilo de vida, adaptando la dieta según las recomendaciones para la EPOC y para la enfermedad cardiovascular.
Recomendaciones de seguimiento
Estructurar la detección de eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, arritmias, isquemia) en pacientes con exacerbaciones frecuentes de la EPOC.
Vigilar la aparición de eventos cardiovasculares durante las exacerbaciones de la EPOC (especialmente las que han requerido ingreso hospitalario), así como en los 12 meses posteriores.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GCI: glucocorticoide inhalado; LABA: agonista β_2 de acción prolongada; LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; Nt-proBNP: porción N-terminal del propéptido natriurético cerebral.

con más de 80.000 pacientes se observó que la terapia inhalada con GCI, especialmente en combinación con LABA o como triple terapia, aumentó el riesgo de fracturas en pacientes con EPOC en comparación con la terapia inhalada sin GCI, sobre todo cuando se emplean durante más de 12 meses. Este riesgo fue relevante en sujetos mayores de 65 años y en aquellos pacientes con EPOC con un mayor grado de obstrucción al flujo aéreo (GOLD 3). De todos los glucocorticoides evaluados, fluticasona y budesonida fueron los que mostraron un mayor impacto sobre el riesgo de osteoporosis. Además, se observó que la budesónida administrada mediante un dispositivo presurizado implicaba un mayor riesgo que cuando se usaba en polvo seco²⁹.

En cuanto al tratamiento de la osteoporosis en pacientes con EPOC, la evidencia aún es limitada. Está bien documentado que hasta un 80% de estos pacientes no reciben tratamiento específico para la osteoporosis, lo que dificulta evaluar su impacto real sobre la evolución de la EPOC³⁰. Incluso entre aquellos que están tratados, el 30% de los pacientes con EPOC y osteoporosis desarrollaron una fractura vertebral en los 12 meses de seguimiento, lo cual pone en duda la eficacia de las estrategias terapéuticas actuales.

Si bien la fractura vertebral es la manifestación más frecuente de la osteoporosis, la fractura de cadera es la que tiene un mayor impacto funcional y pronóstico. La evidencia sobre el efecto de estas fracturas en pacientes con EPOC es escasa. En un estudio se observó que los pacientes con EPOC y osteoporosis tenían una menor probabilidad de mejorar la capacidad de ejercicio tras participar en programas de rehabilitación pulmonar³¹. En otros trabajos también se ha descrito que estos pacientes presentan peor calidad de vida, menor supervivencia y mayor deterioro de la función pulmonar en comparación con aquellos sin osteoporosis³². Sin embargo, no está claro si estas diferencias se deben a la osteoporosis en sí misma, a una EPOC más avanzada o a otros factores como la fragilidad asociada. Además, los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de caídas, lo cual aumentará la probabilidad de padecer fracturas de cadera. Otro posible mecanismo que podría explicar la mayor mortalidad observada en estos pacientes es la aparición de aplastamientos vertebrales durante las hospitalizaciones, lo cual puede hacer necesario el uso de ventilación mecánica, ya sea por pérdida de función pulmonar o por la retención de secreciones secundaria a una tos inefectiva de carácter antiálgico.

Dado el reconocido incremento de fracturas asociadas al uso prolongado de GCI en pacientes con EPOC, especialmente en mayores de 65 años y en aquellos con enfermedad avanzada, resulta útil

incorporar en la práctica clínica herramientas validadas para la evaluación del riesgo en esta población, como el algoritmo *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX)³³. Este algoritmo estima el riesgo individual de fractura osteoporótica mayor y de fractura de cadera en los próximos 10 años, utilizando variables clínicas y, opcionalmente, la densidad mineral ósea.

En pacientes con EPOC mayores de 50 años o con factores de riesgo, como uso prolongado de GCI, tabaquismo activo, fracturas previas o fragilidad, se recomienda la evaluación del riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX®. En función del riesgo estimado (bajo, moderado o alto), se valorará la indicación de densitometría ósea y/o tratamiento farmacológico según los umbrales de intervención establecidos en las guías clínicas^{33,34}. Se considera que el riesgo es bajo cuando el riesgo de fractura osteoporótica mayor es inferior a un umbral clínico definido (habitualmente < 10%), donde se mantiene vigilancia y medidas preventivas. Se considera que el riesgo es intermedio o alto, cuando el riesgo de fractura es igual o superior a dicho umbral, que puede requerir evaluación adicional con densitometría ósea y valoración para tratamiento.

A partir de su experiencia clínica y de la evidencia disponible, los autores del presente artículo ofrecen en la tabla 2 una serie de recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y osteoporosis. Las conclusiones principales se resumen a continuación:

- La osteoporosis es altamente prevalente en pacientes con EPOC.
- Factores como el tabaquismo, la inactividad física, un estadio avanzado de la enfermedad, un bajo índice de masa corporal y el uso de glucocorticoides aumentan significativamente el riesgo de osteoporosis en esta población.
- La presencia de osteoporosis reduce la eficacia de los programas de rehabilitación pulmonar en cuanto a la mejora de la capacidad de ejercicio.
- La osteoporosis en los pacientes con EPOC está infradiagnosticada e infratratada.
- La evidencia sobre el beneficio del tratamiento antiosteoporótico en la evolución de la EPOC sigue siendo insuficiente.

Diabetes mellitus

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) en la población general es de un 10,5%; sin embargo, en los pacientes con EPOC esta cifra se incrementa significativamente,

Tabla 2

Recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y osteoporosis

Recomendaciones de diagnóstico
Dada la alta prevalencia de la osteoporosis en los pacientes con EPOC, se debería realizar una densitometría ósea en los pacientes con EPOC avanzada o con factores de riesgo, como el uso prolongado o frecuente de GCS, inactividad física y bajo índice de masa corporal.
Realizar estudios sanguíneos de marcadores relacionados con el metabolismo óseo (como niveles de calcio, fósforo, vitamina D y PTH) en pacientes con EPOC avanzada.
Ante una fractura vertebral en pacientes con EPOC, considerar la existencia de osteoporosis y evaluar su impacto funcional.
En pacientes con EPOC mayores de 50 años, o con factores de riesgo como uso prolongado de GCI, tabaquismo activo, fracturas previas o fragilidad, se recomienda la evaluación del riesgo de fractura mediante la herramienta FRAX®.
Recomendaciones de tratamiento
Sopesar el riesgo/beneficio del uso crónico de GCI (especialmente a altas dosis).
En pacientes con EPOC con riesgo elevado de osteoporosis, optimizar el uso de GCI o GCS, optando por otros tratamientos siempre que sea posible.
Asegurar un aporte adecuado de vitamina D y calcio y fomentar la actividad física y el cese tabáquico.
Optimizar el tratamiento reumatólgico con objeto de minimizar la pérdida de función pulmonar en aquellos pacientes que han sufrido una fractura vertebral.
Fomentar el ejercicio físico, implementando ejercicios de fortalecimiento muscular para aumentar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de caídas.
Garantizar la valoración por parte de atención primaria y/o reumatología para el inicio de un tratamiento específico (bisfosfonatos, denosumab, etc).
Recomendaciones de seguimiento
Asegurar niveles adecuados de vitamina D y calcio, así como la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular, para prevenir la pérdida ósea, especialmente en pacientes de alto riesgo.
Reevaluar periódicamente el beneficio/riesgo del tratamiento con GCI.
Vigilar la aparición de signos/síntomas de aplastamiento vertebral, ya que los pacientes podrían beneficiarse de la vertebroplastia.
Derivar al especialista/atención primaria en función de la gravedad para un seguimiento correcto.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; GCI: glucocorticoide inhalado; GCS: glucocorticoide sistémico; LABA: agonista β_2 de acción prolongada; LAMA: antagonista muscarínico de acción prolongada; PTH: hormona paratiroides.

situándose entre el 18% y el 40%³⁵. A pesar de esta elevada frecuencia, resulta llamativa la escasa consideración de la DM como comorbilidad relevante en muchas guías clínicas de manejo de la EPOC.

Ambas patologías comparten factores de riesgo comunes, como el tabaquismo, el sedentarismo e incluso factores genéticos. Asimismo, se ha observado que los pacientes con déficit de $\alpha 1$ -antitripsina presentan un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2³⁶. De hecho, se ha descrito que la terapia aumentativa puede mejorar el control glucémico en dichos casos³⁷.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la EPOC y la DM, tanto de tipo 1 como de tipo 2, comparten algunos mecanismos, fundamentalmente la inflamación sistémica y el estrés oxidativo. Estos procesos incrementan la resistencia a la insulina, favoreciendo así la hiper glucemia. Esta última, a su vez, puede contribuir al desarrollo de diversas alteraciones pulmonares, como la aparición de microangiopatía en los capilares pulmonares con disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), pérdida de elasticidad pulmonar por depósito de glucosa en las fibras de colágeno, hiperreactividad bronquial inducida por la estimulación del músculo liso, desregulación del surfactante y alteración de la inmunidad³⁸.

La relación entre el uso de GCI y la aparición de DM es controvertida, si bien esta asociación parece más consistente cuando los GCI se emplean a dosis altas³⁹. También es limitada la evidencia sobre el impacto de los glucocorticoides en los niveles de HbA1c. En dos estudios prospectivos se concluyó que el uso de GCI o glucocorticoides sistémicos (GCS) no modifica significativamente estos niveles^{40,41}. Si bien estos estudios se realizaron en pacientes hospitalizados por una exacerbación de EPOC⁴⁰, donde la vigilancia de las glucemias se realiza de forma más estrecha, otro escenario a conocer es cómo impactará el uso de GCS en las exacerbaciones (especialmente si son recurrentes) tratadas de forma ambulatoria, en las que el seguimiento de las glucemias puede no ser tan exhaustivo.

En un análisis comparativo de los niveles de glucosa en las vías respiratorias demostró que los pacientes con EPOC, incluso sin diagnóstico previo de DM, presentaban concentraciones de glucosa en las vías aéreas que duplicaban los observados en fumadores sin EPOC y en la población general. Durante los episodios de exacerbación, estas concentraciones aumentaban significativamente. Además, se identificó una correlación positiva entre la elevación de los niveles de glucosa en las vías aéreas y la colonización por

microorganismos potencialmente patógenos, como *Pseudomonas aeruginosa*⁴².

El control glucémico podría desempeñar un papel clave en la evolución funcional de los pacientes con EPOC. Se ha comprobado que aquellos pacientes con DM mal controlada presentan peor función pulmonar, incluso tras ajustar los resultados por peso, hábito tabáquico o enfermedad cardiovascular, y un mayor riesgo de sufrir infecciones respiratorias⁴³. De igual manera, un control glucémico deficiente en la población general se asocia con un aumento del riesgo de infecciones respiratorias⁴⁴. En consonancia, en pacientes con EPOC y DM tipo 2, un mal control glucémico se ha asociado con un riesgo hasta cuatro veces mayor de hospitalización por neumonía, en comparación con aquellos con buen control glucémico o sin DM⁴⁵.

Diversos estudios han explorado la interacción entre el tratamiento de la EPOC y el de la DM, observándose que algunos antidiabéticos orales podrían influir en la prevención de exacerbaciones³⁵. En particular, estudios observacionales han descrito que el uso de metformina reduce el riesgo de exacerbaciones, especialmente en pacientes con un perfil EPOC-asma. De forma similar, estudios observacionales sugieren que tanto los análogos del GLP-1 como los inhibidores del SGLT2 también podrían aportar un posible beneficio en la reducción de exacerbaciones moderadas o graves en pacientes diabéticos con EPOC³⁵. A pesar de lo aleatoria de estos resultados, la magnitud del efecto y su consistencia en diferentes subgrupos requieren confirmación mediante ensayos clínicos aleatorizados. Por ello, aunque prometedores, estos fármacos deben considerarse con cautela y adaptarse a las características individuales de cada paciente.

Por otro lado, los pacientes con EPOC y DM que requieren tratamiento con insulina presentan una evolución clínica más desfavorable. Esto podría atribuirse a que la insulina induce la contracción del músculo liso de las vías respiratorias a través de las prostaglandinas, y su uso prolongado puede aumentar el estrés oxidativo. Además, la desregularización en la señalización de la insulina favorece un desequilibrio en su actividad anabólica, promoviendo la síntesis de proteínas y suprimiendo la autofagia (senescencia)⁴⁶.

Con base en la evidencia revisada y su experiencia clínica, los autores de este artículo presentan en la tabla 3 una serie de recomendaciones prácticas sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y DM tipo 2. Las conclusiones extraídas son las siguientes:

Tabla 3

Recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y diabetes mellitus

Recomendaciones de diagnóstico
Comprobar periódicamente el control glucémico en los pacientes con EPOC, especialmente en aquellos con fenotipo agudizador y/o con uso frecuente de GCS.
Aprovechar las analíticas realizadas para valorar eosinófilos o niveles de α1-antitripsina para incluir la determinación de niveles de HbA1c y el perfil lipídico.
Recomendaciones de tratamiento
El uso de los nuevos hipoglucemiantes parece ser beneficioso en la prevención de exacerbaciones de EPOC.
Considerar el uso de metformina, análogos de GLP-1 e inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 y EPOC, debido a su posible impacto positivo en la prevención de exacerbaciones.
Evaluar cuidadosamente la indicación de GCI, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio en cada paciente (control glucémico, eosinófilos y exacerbaciones), considerando dosis bajas en pacientes con diabetes mellitus o riesgo elevado de hiperglucemia.
Tener en cuenta la presencia de diabetes mellitus en pacientes con EPOC durante las exacerbaciones, ajustando cuidadosamente la duración y dosis de los GCS para minimizar el impacto sobre el control glucémico, además de monitorizar posibles complicaciones metabólicas.
Recomendaciones de seguimiento
Revisar el control glucémico durante el seguimiento de estos pacientes, realizando un control periódico de HbA1c y glucosa en sangre periférica, especialmente si reciben GCI a dosis altas.
Vigilar si hay un mal control glucémico, ya que ello puede favorecer el desarrollo de exacerbaciones.
Controlar las infecciones respiratorias monitorizando de forma más estricta a los pacientes con EPOC y diabetes mellitus, ajustando el tratamiento según el control glucémico.
Implementar programas de manejo multidisciplinar para tratar de forma simultánea la EPOC y la diabetes mellitus, asegurando la educación del paciente en ambos aspectos y capacitándoles para el manejo conjunto de ambas enfermedades, incluyendo la importancia de la actividad física y la nutrición.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GCI: glucocorticoide inhalado; GCS: glucocorticoide sistémico; HbA1c: hemoglobina glucosilada; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

- Existe una alta prevalencia de DM tipo 2 en paciente con EPOC.
- Ambas patologías comparten mecanismos fisiopatológicos comunes que justifican su frecuente asociación.
- La DM tipo 2 tiene un impacto significativo en la evolución clínica de la EPOC.
- Un mal control glucémico se asocia con un mayor riesgo de infecciones respiratorias.
- Algunos hipoglucemiantes orales parecen desempeñar un papel en la prevención de exacerbaciones en pacientes con EPOC y DM.

EPOC, salud mental y déficit neurológico

Salud mental

Según un metaanálisis y una revisión sistemática que analizaron la relación entre la EPOC y los trastornos de salud mental, la prevalencia de la depresión y la ansiedad en estos pacientes es elevada, situándose entre el 10-19% y el 10-42% respectivamente. Además, los pacientes con EPOC presentan una mayor probabilidad de desarrollar estos trastornos en comparación con la población general. La presencia de depresión o ansiedad se asocia, además, con peores desenlaces clínicos: mayor gravedad de los síntomas respiratorios, incremento en el número de hospitalizaciones y una reducción significativa en la calidad de vida⁴⁷⁻⁵⁰.

Un estudio observacional prospectivo realizado en pacientes con EPOC con fenotipo agudizador evaluó la tasa anual de exacerbaciones en función de la presencia de depresión y ansiedad. Los resultados mostraron que los pacientes con trastornos mentales presentaban un mayor número de exacerbaciones moderadas, aunque no se observaron diferencias significativas en las exacerbaciones graves. Asimismo, se identificó una correlación positiva entre la gravedad de los síntomas psiquiátricos y la frecuencia de las exacerbaciones, lo que sugiere que un abordaje inadecuado de la salud mental podría repercutir negativamente en el control de la EPOC. De ello se deriva la importancia de detectar y tratar precozmente los trastornos mentales en estos pacientes⁵¹.

En cuanto a la ansiedad, cuya prevalencia en pacientes con EPOC varía ampliamente (6-70%), se ha demostrado su asociación con un marcado deterioro en la calidad de vida, afectando la capacidad para manejar sus síntomas respiratorios y participar en actividades cotidianas. Intervenciones como la administración de ansiolíticos y la terapia cognitivo-conductual han mostrado resultados prometedores en la mejora de estos parámetros⁵². En lo referente a la depresión (con una prevalencia estimada del 26%), se han

identificado factores de riesgo como un mayor grado de disnea, puntuaciones elevadas en el cuestionario *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ), edad más joven, sexo femenino y presencia de comorbilidades cardiovasculares⁵³.

Para la evaluación de estos trastornos en los pacientes con EPOC, se pueden utilizar las escalas ampliamente empleadas en otros pacientes, como *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Beck Anxiety Inventory* (BAI) y *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II)⁵⁴⁻⁵⁶. Adicionalmente, se ha propuesto el uso del cuestionario CAT (*COPD Assessment Test*), ampliamente utilizado para valorar el impacto de la EPOC. Se ha observado que esta herramienta posee un alto valor predictivo negativo para ansiedad y depresión, lo que lo convierte en un instrumento útil para descartar su presencia, aunque su valor predictivo positivo es bajo, limitando su utilidad como método de detección⁵⁷. El uso de estas escalas permite detectar estos trastornos mentales y facilitan la derivación a intervenciones apropiadas.

En cuanto a los abordajes terapéuticos, la terapia cognitivo-conductual ha sido estudiada específicamente en pacientes con EPOC y síntomas de ansiedad y depresión, medidos mediante las escalas BAI y BDI-II⁵⁸. En un ensayo clínico con 51 pacientes aleatorizados a terapia cognitivo-conductual o a tratamiento estándar, se evidenció una reducción significativa de los síntomas de ansiedad y depresión en el grupo de intervención, junto a una mejora en la calidad de vida y en la capacidad funcional. Este estudio concluyó que la terapia cognitivo-conductual es una intervención eficaz para tratar la ansiedad y la depresión en pacientes con EPOC⁵⁸. Posteriormente, una revisión sistemática comparó la terapia cognitivo-conductual con un tratamiento farmacológico a base de ansiolíticos y antidepresivos en estos enfermos⁵⁹. Se describió que las intervenciones psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual y los ejercicios mente-cuerpo, son efectivas para reducir los síntomas de ansiedad y depresión, además de ser preferidas por los pacientes en comparación con los tratamientos farmacológicos. Además, se observó que la mejora en la salud mental está asociada con una mejor calidad de vida y una reducción en el uso de recursos sanitarios⁵⁹.

No existen estudios diseñados específicamente para evaluar si el tratamiento de la depresión y la ansiedad puede reducir la frecuencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC. Sin embargo, se ha descrito que cuanto peor es el cuadro psicológico, mayor es la probabilidad de exacerbaciones⁴⁷⁻⁵⁰. Aun así, los estudios sobre la terapia cognitivo-conductual sí han demostrado de forma indirecta una reducción de exacerbaciones. De hecho, aunque el objetivo principal del metaanálisis que evaluó la efectividad de la terapia cognitivo-conductual en pacientes con EPOC era la mejora

Tabla 4

Recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y problemas de salud mental

Recomendaciones de diagnóstico
Revisar sistemáticamente si el paciente tiene antecedentes psiquiátricos durante el diagnóstico de EPOC.
Dada la prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC, en presencia de signos de sospecha se recomienda usar cuestionarios de cribado (como el HADS, las escalas de Beck [BAI y BDI-II] u otros cuestionarios específicos).
Una puntuación inferior a 15 en el cuestionario CAT reduce la probabilidad de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC, pero este cuestionario no tiene capacidad para detectar estos trastornos.
Ante presencia de trastornos mentales detectados mediante el uso de estas escalas, derivar al paciente para una intervención apropiada.
Recomendaciones de tratamiento
La terapia cognitivo-conductual es eficaz para reducir síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC y debe priorizarse sobre el tratamiento farmacológico.
El tratamiento con ansiolíticos o antidepresivos en los pacientes con EPOC debe valorarse según la gravedad de los trastornos de salud mental.
La ansiedad puede surgir o intensificarse durante las exacerbaciones de la EPOC, por lo que es importante su detección y la adopción de medidas terapéuticas para su control.
Incluir la evaluación de la salud mental como parte del abordaje integral del paciente con EPOC, asegurando un enfoque coordinado y multidisciplinar.
Recomendaciones de seguimiento
Reevaluar periódicamente el estado de ánimo durante el seguimiento de los pacientes con EPOC con antecedentes de depresión o ansiedad.
Diferenciar entre exacerbaciones reales de la EPOC y crisis de ansiedad, utilizando biomarcadores y evaluación clínica detallada.
Revisar sistemáticamente la medicación psiquiátrica en los pacientes con EPOC, prestando especial atención al uso de fármacos depresores del centro respiratorio.
Vigilar la adhesión al tratamiento inhalado, ya que los trastornos psiquiátricos podrían afectar negativamente a su cumplimiento, impactando negativamente sobre el control de la enfermedad y aumentando la frecuencia de exacerbaciones.
Establecer circuitos multidisciplinares para el manejo del tabaquismo en pacientes con EPOC y enfermedad psiquiátrica, teniendo en cuenta la alta dependencia al tabaco en este grupo.
Crear programas multidisciplinares que incluyan psicólogos y trabajadores sociales para abordar las necesidades emocionales y sociales de los pacientes con EPOC y trastornos de salud mental.

BAI: Beck Anxiety Inventory; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; CAT: COPD Assessment Test; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

de los síntomas psicológicos (ansiedad y depresión), se observó una reducción significativa en las visitas a urgencias en los grupos que recibieron este tratamiento, lo que sugiere un posible efecto sobre la reducción de exacerbaciones, aunque no fuese el objetivo primario de los estudios analizados⁶⁰.

Actualmente tampoco se dispone de evidencia concluyente sobre si los trastornos mentales afectan directamente a la adhesión al tratamiento en pacientes con EPOC. Sin embargo, dado que la mala adhesión terapéutica se ha relacionado con peores resultados clínicos, las guías recomiendan monitorizarla cuidadosamente en estos pacientes, especialmente en presencia de ansiedad o depresión.

Con base en su experiencia clínica y en la evidencia revisada, los autores de este artículo presentan en la **tabla 4** una serie de recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y comorbilidades psiquiátricas. Las conclusiones más destacadas de este apartado son las siguientes:

- La prevalencia de depresión y ansiedad en los pacientes con EPOC es elevada.
- Los pacientes con EPOC tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión y ansiedad en comparación con la población general.
- La presencia de trastornos mentales en pacientes con EPOC se asocia a peores resultados clínicos, incluyendo mayor gravedad de síntomas, más hospitalizaciones y peor calidad de vida.
- La relación entre EPOC y trastornos mentales es bidireccional, sugiriendo que ambos influyen mutuamente en el deterioro de la condición del paciente.
- Los pacientes con EPOC y trastornos mentales tienden a sufrir más exacerbaciones.
- Un manejo ineficaz de la salud mental en los pacientes con EPOC puede incrementar la tasa de exacerbaciones.
- El cuestionario CAT puede ser útil como herramienta de despistaje en pacientes con EPOC, aunque no como prueba diagnóstica para ansiedad o depresión.
- La terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser efectiva en la reducción de síntomas de ansiedad y depresión en estos pacientes.
- Las intervenciones psicológicas, como la terapia cognitivo-conductual y los ejercicios mente-cuerpo, no solo son efectivas,

sino también preferidas por los pacientes y se asocian a una mejora significativa de la salud mental.

Déficit neurológico

Algunas características propias de la EPOC, como la hipoxemia, la hipercapnia, el estrés oxidativo o la inflamación sistémica, junto con comorbilidades frecuentes en estos pacientes, como las enfermedades cardiovasculares, contribuyen a un mayor riesgo de deterioro cognitivo⁶¹. La prevalencia global de este deterioro en pacientes con EPOC se sitúa en torno al 32%, alcanzando el 42% en casos con hipoxemia y EPOC, en comparación con un 14% en pacientes que presentan hipoxemia sin EPOC⁶².

Un estudio evidenció un aumento del riesgo de exacerbaciones tras el diagnóstico de demencia en pacientes con EPOC, aunque dicho aumento no fue estadísticamente significativo respecto a los pacientes sin demencia⁶³. No obstante, los autores señalaron que la demencia podría limitar la capacidad del paciente para reconocer y expresar sus síntomas, lo que subraya la importancia del apoyo del cuidador en estos casos. En otros estudios también se ha descrito que los pacientes con demencia presentan más dificultad en el uso correcto de algunos inhaladores en comparación con los pacientes con EPOC sin deterioro cognitivo⁶⁴. Además, los pacientes con demencia pueden tener más dificultad en el autocuidado y requerir más atención por parte de sus cuidadores^{62,64}. En este contexto, es importante desarrollar estrategias de manejo personalizadas, que sean simples y fáciles de aplicar en cada caso. Es indispensable tener en cuenta no solo las implicaciones del deterioro cognitivo, sino también los factores psicosociales, promoviendo un enfoque multidisciplinar en el manejo de la EPOC⁶².

A pesar de la evidencia mencionada, otros autores han investigado la relación entre la EPOC y el deterioro cognitivo, señalando que su conexión es menos directa, aunque han sugerido que la situación de convivencia del paciente con EPOC podría influir en la percepción de la capacidad de autogestión. Concretamente, vivir solo puede afectar significativamente a la interacción entre las funciones cognitivas y la habilidad para manejar la enfermedad⁶⁵.

Para la detección de deterioro cognitivo en pacientes con EPOC, se podrían utilizar herramientas como *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) o *Mini-Mental State Examination* (MMSE)^{66,67}. En caso

Tabla 5

Recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y déficit neurológico

Recomendaciones de diagnóstico
Revisar sistemáticamente si hay antecedentes de deterioro cognitivo en pacientes con nuevo diagnóstico de EPOC.
Implementar pruebas sistemáticas de detección de deterioro cognitivo en pacientes con EPOC, utilizando herramientas como el MoCA o el MMSE, especialmente en pacientes con EPOC avanzada y en aquellos que presentan factores de riesgo como hipoxemia crónica.
Considerar la derivación de los pacientes con EPOC y deterioro cognitivo a Neurología para una evaluación completa.
Recomendaciones de tratamiento
Elegir cuidadosamente el dispositivo de inhalación y dedicar un esfuerzo especial a entrenar su uso, tanto a los pacientes como a los cuidadores.
Simplificar la dosificación y pauta del tratamiento de la EPOC.
Prestar atención a la presencia de insuficiencia respiratoria crónica y prescribir de forma temprana oxigenoterapia domiciliaria cuando esté indicada, ya que podría mejorar la función neurológica.
Establecer medidas de prevención del deterioro cognitivo, como programas de ejercicio físico y entrenamiento cognitivo para mejorar la función neurológica y reducir la fragilidad.
Involucrar a especialistas en Neurología para manejar los déficits cognitivos graves y diseñar planes de rehabilitación cognitiva.
Recomendaciones de seguimiento
Reevaluar la situación del deterioro cognitivo durante el seguimiento de los pacientes con EPOC.
Prestar atención a la aparición de signos de deterioro cognitivo transitorio durante las exacerbaciones de la EPOC.
Proporcionar educación y soporte a cuidadores de pacientes con EPOC y déficit neurológico, incluyendo la creación de material didáctico accesible y comprensible, priorizando la detección temprana de empeoramientos y capacitándoles para el manejo de síntomas cognitivos y conductuales, promoviendo entornos seguros.
Establecer un protocolo específico de seguimiento multidisciplinar que incluya la evaluación periódica de la función pulmonar, cuando sea posible, y del estado cognitivo, además del manejo proactivo de factores como la hipercapnia, la desnutrición y el sueño no reparador, que pueden impactar en ambos sistemas.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MoCA: prueba de evaluación cognitiva de Montreal; MMSE: *Mini-Mental State Examination*.

de resultados positivos, se recomienda derivar al paciente a unidades especializadas para su valoración, con el objetivo de obtener un diagnóstico final e instaurar medidas de intervención y seguimiento en caso de necesidad.

Con base en su experiencia clínica y en la evidencia disponible, los autores de este artículo presentan en la [tabla 5](#) una serie de recomendaciones sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con EPOC y déficit neurológico. Las principales conclusiones derivadas de este apartado son las siguientes:

- El deterioro cognitivo es frecuente en pacientes con EPOC.
- Los pacientes con demencia y EPOC tienden a presentar exacerbaciones más frecuentes y graves, posiblemente debido a la menor capacidad para percibir o expresar los síntomas respiratorios.
- Los pacientes con demencia pueden tener más dificultad en el manejo de algunos inhaladores en comparación con otros pacientes con EPOC sin demencia.
- Los pacientes con demencia pueden tener más dificultad en el autocuidado y requerir más atención por parte de sus cuidadores.
- Es fundamental implementar estrategias de manejo personalizadas, que sean simples y fácilmente aplicables.

Conclusiones

La EPOC es una enfermedad sistémica en la que las comorbilidades desempeñan un papel crucial en su evolución clínica, pronóstico y manejo terapéutico. El abordaje de esta patología debe ser integral, personalizado y multidisciplinario, incorporando no solo el control de los síntomas respiratorios, sino también el manejo de las comorbilidades cardiovasculares, metabólicas, mentales y neurológicas. El reconocimiento precoz y el tratamiento adecuado de estas condiciones asociadas puede mejorar significativamente el control de los síntomas, reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida.

La evidencia actual respalda el uso de estrategias terapéuticas combinadas, incluyendo la triple terapia inhalada, el control glucémico, la suplementación específica y el apoyo psicológico estructurado. Asimismo, se hace necesaria la implementación de programas de rehabilitación adaptados a las necesidades individuales y un seguimiento clínico sistemático.

A pesar de sus limitaciones (se trata de una revisión narrativa, no sistemática, puede haber un posible sesgo de selección de los estudios descritos, las recomendaciones se basan en un consenso con metodología no formal en el que solo participaron neumólogos),

este documento proporciona recomendaciones prácticas sustentadas en la evidencia científica y la experiencia clínica, con el objetivo de optimizar la atención de los pacientes con EPOC y comorbilidades asociadas.

Financiación

Este trabajo ha recibido financiación de BIAL, cubriendo el apoyo logístico para las reuniones necesarias para el desarrollo de este documento y los servicios editoriales.

Participación de la inteligencia artificial

El manuscrito no se desarrolló con la ayuda de ningún software o herramienta de inteligencia artificial.

Contribuciones de los autores

Todos los autores han contribuido por igual al diseño, búsqueda bibliográfica y elaboración de conclusiones y recomendaciones, así como en la revisión de todo el contenido del manuscrito.

Conflictos de interés

JMD declara haber recibido subvenciones, honorarios por conferencias y asesoría, o asistencia a congresos de Adamed, AstraZeneca, BIAL, Boehringer Ingelheim, Chiesi, FAES, Ferrer, Fresenius, Gebro, Grifols, GSK, Janssen, Menarini, Mundipharma, Novartis, Neuraxpharm, Sanofi, Roche, Rovi, Teva, Pfizer y Zambón. JMD es miembro del consejo editorial de Open Respiratory Archives y declara no haber participado en el proceso de evaluación y toma de decisiones con relación a este artículo.

JMFG declara haber recibido subvenciones, honorarios por conferencias y asesoría, o asistencia a congresos de Laboratorio Esteve, Mundipharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Ferrer, Menarini, Rovi, GlaxoSmithKline, Chiesi, Novartis and Gebro Pharma.

ZJ declara haber recibido subvenciones, honorarios por conferencias y asesoría, o asistencia a congresos de BIAL, Chiesi, FAES, Gebro, Grifols, GSK y Menarini.

SPG declara haber recibido honorarios por conferencias de AstraZeneca, BIAL, Chiesi, GSK y Zambón.

CR ha recibido honorarios por ponencias o consultoría, o apoyo para asistir a reuniones de (en orden alfabético): AstraZeneca, Bial,

Boehringer Ingelheim, Chiesi, FAES, Ferrer, Gebro Pharma, GlaxoSmithKline, Menarini, Novartis, Pfizer, Roche, Rovi, Teva y Zambón.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Fernando Sánchez Barbero PhD; a BIAL y a Luzán 5 Health Consulting su ayuda en la preparación del manuscrito. a Luzán 5 Health Consulting su ayuda en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

- López-Campos JL, Almagro P, Gómez JT, Chiner E, Palacios L, Hernández C, et al. Spanish COPD Guideline (GesEPOC) Update: Comorbidities Self-Management and Palliative Care. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:334–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.002>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 report. [Consultado 24 Jul 2025]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
- Marinello DF, D'Agnano V, Cennamo D, Conte S, Quarci G, Notizia L, et al. Comorbidities in COPD: Current and future treatment challenges. *J Clin Med*. 2024;13:743, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13030743>.
- Polverino F, Mirra D, Yang CX, Esposito R, Spaziano G, Rojas-Quintero J, et al. Similar programmed death ligand 1 (PD-L1) expression profile in patients with mild COPD and lung cancer. *Sci Rep*. 2022;12:22402, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-26650-9>.
- Zhang K, Zhou C, Gao J, Yu P, Lin X, Xie X, et al. Treatment response and safety of immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer with comorbid chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11:2306–17, <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-22-667>.
- Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0150532, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150532>.
- De Soya A, McDonnell MJ, Goeminne PC, Aliberti S, Lonni S, Davison J, et al. Bronchiectasis rheumatoid overlap syndrome is an independent risk factor for mortality in patients with bronchiectasis: A multicenter cohort study. *Chest*. 2017;151:1247–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.024>.
- Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, et al. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2041–7, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S163243>.
- Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:325–31, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200912-1869OC>.
- Naranjo M, Willes L, Prillaman BA, Quan SF, Sharma S. Undiagnosed O.S.A. may significantly affect outcomes in adults admitted for COPD in an inner-city hospital. *Chest*. 2020;158:1198–207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.036>.
- Soler-Cataluña JJ, Almagro P, Huerta A, González-Segura D, Cosío BG, CLAVE study Investigators. Clinical control criteria to determine disease control in patients with severe COPD: The CLAVE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:137–46, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S285385>.
- Soler-Cataluña JJ, Huerta A, Almagro P, González-Segura D, Cosío BG, Investigators C.S. Lack of Clinical Control in COPD Patients Depending on the Target and the Therapeutic Option. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:1367–76, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S414910>.
- de Miguel-Díez J, Núñez Villota J, Santos Pérez S, Manito Lorite N, Alcázar Navarrete B, Delgado Jiménez JF, et al. Multidisciplinary management of patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Arch Bronconeumol*. 2024;60:226–37, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.013>.
- Santos S, Manito N, Sánchez-Covisa J, Hernández I, Corregidor C, Escudero L, et al. Risk of severe cardiovascular events following COPD exacerbations: results from the EXACOS-CV study in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2024;78:138–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2024.06.003>.
- de Miguel-Díez J, Gómez Doblas JJ. Multidisciplinary management of patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: Response to additional considerations. *Arch Bronconeumol*. 2024;60:392–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2024.04.016>.
- Yang HM, Ryu MH, Carey VJ, Kinney GL, Hokanson JE, Dransfield MT, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations increase the risk of subsequent cardiovascular events: A longitudinal analysis of the COPDGene study. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:e033882, <http://dx.doi.org/10.1161/JAH.123.033882>.
- Cobb K, Kenyon J, Lu J, Krieger B, Perelas A, Nana-Sinkam P, et al. COPD is associated with increased cardiovascular disease risk independent of phenotype. *Respirology*. 2024;29:1047–57, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.14799>.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378:1671–80, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
- Rabe KF, Martínez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
- Singh D, Martínez FJ, Hurst JR, Han MK, Gale CP, Fredriksson M, et al. Effect of triple therapy on cardiovascular and severe cardiopulmonary events in chronic obstructive pulmonary disease: A post hoc analysis of a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial (ETHOS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211:205–14, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202312-23110C>.
- Quint JK. The role of inhaled corticosteroids in reducing cardiovascular risk: Seeing is not always believing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211:142–3, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202407-1494ED>.
- Gadvi K, Kandeil M, Raveendran D, Choi J, Davies N, Nanchahal S, et al. Inhaled corticosteroids and risk of cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-regression. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2023;10:317–27, <http://dx.doi.org/10.15326/jcopdf.2022.0386>.
- Grasmuk-Siegl E, Urban MH, Scherrer S, Funk GC. Effect of intravenous ferric carboxymaltose on exercise capacity and quality of life in patients with COPD: A pilot study. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135:35–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-022-02073-4>.
- Martín-Ontiuelo C, Rodó-Pin A, Echeverría-Esnal D, Admetlló M, Duran-Jordà X, Alvarado M, et al. Intravenous iron replacement improves exercise tolerance in COPD: A single-blind randomized trial. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:689–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.08.011>.
- Grosbois JM, Détrée A, Pierache A, Bautin N, Pérez T, Wallaert B, et al. Impact of cardiovascular and metabolic comorbidities on long-term outcomes of home-based pulmonary rehabilitation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:155–67, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S381744>.
- Bitar AN, Syed Sulaiman SA, Ali IAH, Khan I, Khan AH. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J Pharm Bi Allied Sci*. 2019;11:310–20, http://dx.doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_126_19.
- Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, Bon J, Reid WD. Prevalence and risk factors for osteoporosis in individuals with COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2019;156:1092–110, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.036>.
- Chang YP, Lai CH, Lin CY, Chang YC, Lin MC, Chong IW, et al. Mortality and vertebral fracture risk associated with long-term oral steroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2019;16, <http://dx.doi.org/10.1177/1479973119838280>, 1479973119838280.
- Peng S, Tan C, Du L, Niu Y, Liu X, Wang R. Effect of fracture risk in inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2023;23:304, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-023-02602-5>.
- Liao KM, Chiu KL, Chen CY. Prescription patterns in patients with chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:761–9, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S289799>.
- Li LSK, Caughey GE, Johnston KN. The association between co-morbidities and physical performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Chron Respir Dis*. 2014;11:3–13, <http://dx.doi.org/10.1177/1479972313516879>.
- Kakoullis L, Sampsonas F, Karamouzos V, Kyriakou G, Parperis K, Papachristodoulou E, et al. The impact of osteoporosis and vertebral compression fractures on mortality and association with pulmonary function in COPD: A meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022;89:105249, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105249>.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the European Society of Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019;30:3–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Brüyère O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020;31:1–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05176-3>.
- Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Lauro D, Matera MG. Hyperglycaemia and chronic obstructive pulmonary disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:3362, <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13213362>.
- Sandström CS, Ohlsson B, Melander O, Westin U, Mahadeva R, Janciakskiene S. An association between type 2 diabetes and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Diabet Med*. 2008;25:1370–3, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02584.x>.
- Park SS, Rodriguez Ortega R, Agudelo CW, Perez Perez J, Perez Gandara B, Garcia-Arcos I, et al. Therapeutic potential of alpha-1 antitrypsin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:397, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57040397>.
- Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, Agudelo CW, Rodriguez Ortega R, Ahmed H, et al. Mechanisms linking COPD to type 1 and 2 diabetes mellitus: Is there a relationship between diabetes and COPD? *Medicina (Kaunas)*. 2022;58:1030, <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58081030>.
- Pu X, Liu L, Feng B, Zhang Z, Wang G. Association between ICS use and risk of hyperglycemia in COPD patients: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2021;22:201, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01789-7>.
- Habib G, Dar-Esaif Y, Bishara H, Artul S, Badarny S, Chernin M, et al. The impact of corticosteroid treatment on hemoglobin A1C levels among patients with type-2 diabetes with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Respir Med*. 2014;108:1641–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.08.006>.

41. Paul JL, Wilson SR, Chu JW, Canfield J, Kuschner WG. The effect of an inhaled corticosteroid on glucose control in type 2 diabetes. *Clin Med Res.* 2009;7:14–20, <http://dx.doi.org/10.3121/cmr.2009.824>.
42. Mallia P, Webber J, Gill SK, Trujillo-Torralbo MB, Calderazzo MA, Finney L, et al. Role of airway glucose in bacterial infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:815–23.e6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.017>.
43. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2004;27:752–7, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.3.752>.
44. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care.* 2018;41:2127–35, <http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0287>.
45. Golpe R, Figueira-Gonçalves JM, Arias-Zas L, Dascal-Rivas D, Blanco-Cid N, Castro-Añón O. Diabetes mellitus with poor glycemic control is a risk factor for pneumonia in COPD. *Respir Med Res.* 2024;86:101135, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmer.2024.101135>.
46. Yen FS, Chang SH, Wei JC, Shih YH, Hwu CM. Respiratory outcomes of insulin use in patients with COPD: A nationwide population-based cohort study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16:643, <http://dx.doi.org/10.3390/ph16050643>.
47. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144:766–77, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1911>.
48. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, Goldstein R, Kunik ME, Yohannes AM, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest.* 2008;134:43S–56S, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0342>.
49. Huang J, Bian Y, Zhao Y, Jin Z, Liu L, Li G. The impact of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbations: A prospective cohort study. *J Affect Disord.* 2021;281:147–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.030>.
50. Kham-Ai P, Heaton K, Xiao C, Wheeler P. Systematic review and meta-analysis of psychological distress and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and consequences. *Nurs Res.* 2024;73:62–71, <http://dx.doi.org/10.1097/NNR.0000000000000694>.
51. Laurin C, Labrecque M, Dupuis G, Bacon SL, Cartier A, Lavoie KL. Chronic obstructive pulmonary disease patients with psychiatric disorders are at greater risk of exacerbations. *Psychosom Med.* 2009;71:667–74, <http://dx.doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a82849>.
52. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment. *Psychosom Med.* 2003;65:963–70, <http://dx.doi.org/10.1097/01.psy.0000097339.75789.81>.
53. Hanania NA, Müllerova H, Locantore NW, Vestbo J, Watkins ML, Wouters EF, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:604–11, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201003-0472OC>.
54. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52:69–77, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00296-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00296-3).
55. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56:893–7, <http://dx.doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>.
56. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry.* 2013;35:416–31, <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2012-1048>.
57. Liu M, Li Y, Yin D, Wang Y, Fu T, Zhu Z, et al. COPD assessment test as a screening tool for anxiety and depression in stable COPD patients: A feasibility study. *COPD.* 2023;20:144–52, <http://dx.doi.org/10.1080/15412555.2023.2174843>.
58. Hynnen MJ, Bjerke N, Pallesen S, Bakke PS, Nordhus IH. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in COPD. *Respir Med.* 2010;104:986–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.020>.
59. Tselebis A, Pachi A, Ilias I, Kosmas E, Bratis D, Moussas G, et al. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:297–328, <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S79354>.
60. Ma RC, Yin YY, Wang YQ, Liu X, Xie J. Effectiveness of cognitive behavioral therapy for chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;38:101071, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.101071>.
61. Kakkera K, Padala KP, Kodali M, Padala PR. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:173–8, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0000000000000458>.
62. Ranzini L, Schiavi M, Pierobon A, Granata N, Giardini A. From mild cognitive impairment (MCI) to dementia in chronic obstructive pulmonary disease. Implications for clinical practice and disease management: A mini-review. *Front Psychol.* 2020;11:337, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00337>.
63. de Kort NO, Bischoff EW, Ricking M, Schermer TR. Exploring the impact of comorbid dementia on exacerbation occurrence in general practice patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2024;21, <http://dx.doi.org/10.1177/14799731241280283>.
64. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med.* 2017;129:130–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.006>.
65. Dulohery MM, Schroeder DR, Benzo RP. Cognitive function and living situation in COPD: is there a relationship with self-management and quality of life? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1883–9, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S88035>.
66. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:695–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
67. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98, [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).