

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título: Riesgo de descompensación de Insuficiencia Cardíaca tras episodios de agudización de la EPOC.

Estudio de cohorte prospectivo.

Alumno: Losada Martínez, Adrián

Tutor: Clua Espuny, José Luis

Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria

Curso: 2024-2025



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>



Resumen

Introducción. La concurrencia de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) e Insuficiencia Cardíaca (IC) en pacientes mayores de 70 años representa un importante desafío en Atención Primaria por su elevada prevalencia y complejidad. Ambas enfermedades comparten factores de riesgo y mecanismos patogénicos comunes, como la inflamación sistémica crónica, que contribuyen al remodelado vascular y cardíaco y favorecen la progresión y descompensación de ambas enfermedades, con el consiguiente deterioro funcional. Las exacerbaciones de EPOC constituyen un marcador de eventos cardiovasculares, hospitalización y mortalidad conocido. Numerosos estudios sugieren que estas exacerbaciones actúan como desencadenantes directos de descompensaciones de IC, sustancialmente durante las primeras semanas. Sin embargo, la evidencia que respalda esta relación desde Atención Primaria es escasa por el reducido número de estudios publicados desde este nivel asistencial. Esto dificulta que podamos estratificar adecuadamente el riesgo de descompensación de IC tras una exacerbación e implementar protocolos de vigilancia e intervención precoz adaptados a nuestro entorno.

Objetivos. Los objetivos de este estudio son evaluar si las exacerbaciones de EPOC incrementan la incidencia y el riesgo de descompensación de IC, determinar el tiempo desde la exacerbación hasta la descompensación y explorar qué factores relacionados con la gravedad de la EPOC e IC se asocian a mayor riesgo.

Metodología. Se realizará un estudio de cohorte prospectivo. Partiremos de una cohorte de pacientes ≥ 70 años de Cuenca con diagnóstico concomitante de EPOC e IC, que se clasificarán en dos cohortes en función de la presencia o no de exacerbaciones de EPOC durante un periodo de seguimiento de dos años. Se recopilarán datos mediante revisión mensual de sus historias clínicas, con análisis estadístico que incluirá estimación de incidencia, riesgo relativo, análisis bivariante, multivariante y de supervivencia.

Palabras clave. *Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica / Exacerbación / Insuficiencia Cardíaca / Atención Primaria / Estudios de cohorte.*

Abstract

Introduction. The coexistence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Heart Failure (HF) in patients over 70 years of age represents a significant challenge in Primary Care due to its high prevalence and clinical complexity. Both diseases share common risk factors and pathogenic mechanisms, such as chronic systemic inflammation, which contribute to vascular and cardiac remodeling, thereby promoting the progression and decompensation of both conditions with subsequent functional decline. COPD exacerbations are well-established markers of cardiovascular events, hospitalizations, and mortality. Numerous studies suggest that these exacerbations may act as direct triggers for HF decompensation, particularly within the first weeks following the event. However, the evidence supporting this relationship from the perspective of Primary Care remains limited due to the scarcity of studies conducted at this level of care. This hampers our ability to adequately stratify the risk of HF decompensation following a COPD exacerbation and to implement early monitoring and intervention protocols tailored to our healthcare setting.

Objectives. The objectives of this study are to evaluate whether COPD exacerbations increase the incidence and risk of HF decompensation, to determine the time interval from exacerbation to decompensation, and to explore which factors related to the severity of COPD and HF are associated with a higher risk of decompensation.

Methodology. A prospective cohort study will be conducted. We will start with a cohort of patients aged ≥ 70 years from Cuenca with a concurrent diagnosis of COPD and HF, who will be classified into two groups based on the presence or absence of COPD exacerbations during a two-year follow-up period. Data will be collected through monthly reviews of their medical records. Statistical analysis will include estimation of incidence and relative risk, as well as bivariate, multivariate, and survival analyses.

Keywords. *Pulmonary Disease, Chronic Obstructive / Exacerbation, Disease/ Heart Failure / Primary Health Care / Cohort studies.*

Índice

1. Pregunta de investigación	6
2. Pregunta en formato PICO.....	6
3. Antecedentes y estado actual del tema	7
4. Justificación del estudio	9
5. Hipótesis	10
6. Objetivos de la investigación.....	10
- 6.1 Objetivo principal.....	10
- 6.2 Objetivos específicos	10
7. Materiales y método.....	10
- 7.1 Diseño del estudio.....	10
- 7.2 Población diana y población a estudio	11
- 7.3 Criterios de inclusión y exclusión	11
- 7.4 Cálculo del tamaño de la muestra. Método de muestreo	12
- 7.5. Método de recogida de datos	13
- 7.6. Variables	14
- 7.7. Descripción del seguimiento.....	17
- 7.8. Estrategia de análisis estadístico	17
8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.....	18
9. Estrategia de búsqueda bibliográfica	19
10. Limitaciones y posibles sesgos	19
11. Aspectos éticos de la investigación.....	20
12. Calendario y cronograma previsto para el estudio.....	21
13. Personal que participará en el estudio y responsabilidad	21
14. Presupuesto.....	22
15. Bibliografía	23
16. Anexos	25

1. Pregunta de investigación.

¿Las exacerbaciones de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) aumentan el riesgo de descompensación de Insuficiencia Cardíaca (IC) en pacientes con diagnóstico previo de ambas enfermedades?

2. Pregunta en formato PICO.

P. Población.

Pacientes de edad ≥ 70 años con diagnóstico confirmado de EPOC (diagnóstico clínico más confirmación mediante prueba de función respiratoria (PFR) según la GOLD 2025¹) e IC (diagnóstico clínico más ecocardiográfico con niveles elevados de NT-proBNP según la guía de práctica clínica de la ESC)², estables al reclutamiento.

I. Exposición.

Presentar al menos una exacerbación de EPOC durante el seguimiento, definida por un evento agudo (<14 días) caracterizado por empeoramiento de los síntomas respiratorios basales del paciente (disnea, tos y/o expectoración) que requiere una modificación del tratamiento crónico.

C. Comparador.

Se comparará el grupo de pacientes que exacerba con el grupo que no exacerba durante el seguimiento.

O. Resultado.

Incidencia de descompensación de IC durante los 24 meses del seguimiento, definida por un empeoramiento rápido o gradual de los signos y síntomas de IC que requiere evaluación urgente y, con frecuencia, un ajuste terapéutico, visita al Servicio de Urgencias u hospitalización.

Pregunta PICO.

En pacientes de edad ≥ 70 años y diagnóstico de EPOC e IC, ¿la exposición a una exacerbación de EPOC se asocia a un mayor riesgo de descompensación de IC en comparación con aquellos que no presentan exacerbaciones?

3. Antecedentes y estado actual del tema.

La GOLD 2025 define la EPOC como una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos debido a anomalías de las vías aéreas que provocan obstrucción persistente, a menudo progresiva, al flujo aéreo¹. Su etiología es multifactorial, e implica una interacción entre factores genéticos, ambientales y del desarrollo pulmonar. El tabaquismo es el principal factor ambiental adquirido, pero también hemos de tener en cuenta otros como el humo de la leña o el carbón, la contaminación o la exposición laboral crónica.

Representa un importante problema de salud pública por su alta prevalencia, morbilidad y mortalidad. Según el estudio EPISCAN II, el estudio nacional de referencia, se estima una prevalencia de EPOC en mayores de 40 años del 11,8-11,9%, siendo mayor en hombres que en mujeres (14,3% frente al 3,9%)³. A esto ha de sumarse que alrededor del 75% de los casos no están diagnosticados, con un infradiagnóstico mayor en mujeres (80,6%) que en hombres (70,4%). Además, la EPOC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad crónica a nivel mundial, situándose como la cuarta causa de muerte en España⁴.

Los pacientes con EPOC presentan disnea, que limita su actividad física, y tos con o sin expectoración de flemas. También pueden experimentar eventos respiratorios agudos caracterizados por un empeoramiento clínico, que cursan con aumento de los síntomas respiratorios previos, denominados exacerbaciones. El desencadenante principal de estas exacerbaciones son las infecciones respiratorias, seguidas de los factores ambientales. El manejo de la exacerbación requiere un tratamiento diferente al de la EPOC estable, según su gravedad, lo que provoca un impacto negativo en la función pulmonar, la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. Por ello, las exacerbaciones constituyen un factor pronóstico adverso asociado a un aumento del riesgo de hospitalización y mortalidad⁵.

Los pacientes con EPOC presentan numerosas comorbilidades, en especial cardiovasculares, relacionadas con la presencia de estados de inflamación crónica, hipoxia, alteraciones del equilibrio ácido base y estados de hiperactividad simpática, entre otros. La anormal respuesta inflamatoria, tanto

pulmonar como sistémica, se erige como uno de los principales mediadores de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, IC, cardiopatía isquémica, arritmias o enfermedad arterial periférica⁶. Numerosos estudios confirman una estrecha asociación entre las exacerbaciones de EPOC y los eventos cardiovasculares, y señalan que el riesgo de estos últimos aumenta cuanto menor es el tiempo transcurrido desde la exacerbación. Una revisión sistémica y metaanálisis reciente afirma que existe un riesgo significativamente elevado de eventos cardiovasculares agudos en las semanas posteriores a una exacerbación, con un riesgo de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular que se multiplica entre 2 y 5 veces durante los primeros 1 a 3 días tras la exacerbación⁷. Un estudio hospitalario francés asegura que, tras una exacerbación, el riesgo de evento cardiovascular se triplica en el primer mes, multiplicándose por 7 a mayor severidad de la exacerbación (requerimiento de ventilación mecánica)⁸. Los estudios EXACOS-CV de Alemania, Países Bajos y España muestran un incremento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares graves durante la primera semana post-exacerbación, riesgo que permanece elevado hasta un año^{9,10,11}.

Un metaanálisis que incluyó ocho estudios europeos halló que la prevalencia de exacerbaciones de EPOC en pacientes con comorbilidad de IC fue del 31.44%, observando que la edad de los pacientes con EPOC que exacerban e IC comórbida era superior a 70 años¹². Tanto la EPOC como la IC se caracterizan por presentar episodios de empeoramiento de la enfermedad que pueden confundirse o solaparse, ya que, debido a la alta prevalencia de coexistencia de patología respiratoria y cardiovascular, el empeoramiento de una de ellas puede constituir el desencadenante del empeoramiento de la otra¹³. Además, una revisión sistemática y metaanálisis publicados este año demuestran que, tras una exacerbación de EPOC, el riesgo de descompensación de IC es más elevado que para otros eventos cardiovasculares¹⁴. Analizamos así una comorbilidad frecuente, la coexistencia de EPOC e IC, que también se asocia a una mayor prevalencia de diabetes, dislipemia, enfermedad renal crónica, aterosclerosis y enfermedad coronaria en comparación con los pacientes con IC aislada, lo que configura un perfil de paciente crónico complejo¹⁵.

Como hemos comentado anteriormente, la EPOC es un predictor independiente de mortalidad y hospitalización por cualquier causa, constituyendo un importante

determinante pronóstico de la IC. Un estudio de cohortes británico evaluó los desenlaces clínicos de pacientes con EPOC e IC, diferenciando los fenotipos de IC según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en reducida, ligeramente reducida y preservada¹⁶. Se observó que los pacientes con EPOC e IC presentaban un 31 % más de riesgo de mortalidad que los pacientes sin EPOC, siendo este exceso de riesgo mayor en los pacientes con fracción de eyección preservada (ICFEp), lo que refuerza la idea de que la EPOC tiene un impacto pronóstico más negativo en ese fenotipo. Los pacientes con EPOC e IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) mostraban un aumento del 17 % en el riesgo de mortalidad y un 54 % más de hospitalizaciones por IC en comparación con los pacientes con ICFEr sin EPOC.

4. Justificación.

La coexistencia de EPOC e IC en la población envejecida que atendemos en los centros de salud de Cuenca es habitual, debido a la alta prevalencia de ambas patologías, lo que da lugar a pacientes de gran complejidad clínica que representan un verdadero desafío asistencial. Estos pacientes tienen peor calidad de vida, consultan más, reciben menos tratamiento médico basado en la evidencia y tienen peores resultados clínicos en comparación con los pacientes con EPOC o IC por separado¹⁷.

Las descompensaciones de IC son eventos de alto impacto con elevadas tasas de reingreso y mortalidad que pueden reducirse o incluso evitarse si somos conscientes de los desencadenantes y de la evolución de la descompensación tras ellos. Por esto identificar las exacerbaciones y conocer desde Atención Primaria el periodo de riesgo tras una exacerbación nos ha de permitir intensificar la vigilancia, adelantar el ajuste del tratamiento cardiovascular, activar unidades intermedias para seguimiento y educar activamente al paciente en el reconocimiento temprano de los signos de alarma.

La mayoría de los estudios provienen de hospitales o de bases de datos tipo BIG-PAC donde se combinan pacientes que proceden de centros de salud y hospitales. Nuestro estudio pretende realizarse desde Atención Primaria, en gran parte desde la medicina de familia rural, cuyo acceso a la atención del paciente tiene unas características propias que pueden condicionar su enfermedad.

5. Hipótesis.

Hipótesis nula (H0). Las exacerbaciones de EPOC no se asocian a un aumento del riesgo de descompensación de IC en pacientes con antecedente de EPOC e IC.

Hipótesis alternativa (H1). Las exacerbaciones de EPOC sí se asocian a un aumento del riesgo de descompensación de IC en pacientes con antecedente de EPOC e IC.

6. Objetivos de la Investigación.

6.1. Objetivo Principal.

- Evaluar si las exacerbaciones de EPOC aumentan la incidencia y el riesgo de descompensación de IC en pacientes con diagnóstico previo de ambas enfermedades durante un seguimiento prospectivo de 24 meses.

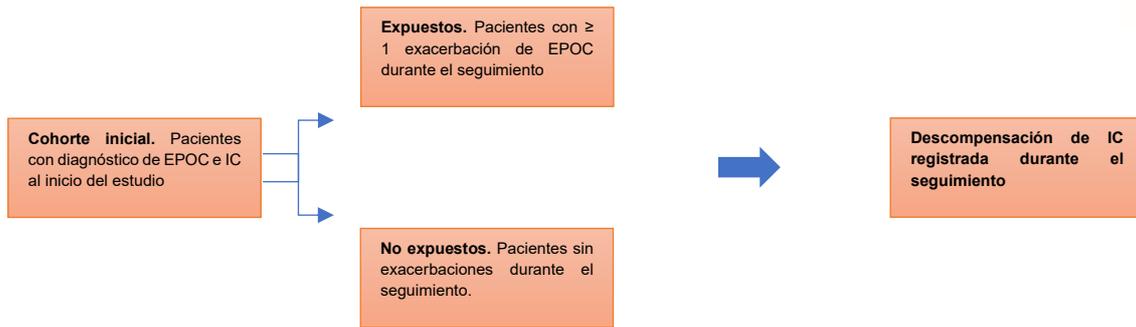
6.2. Objetivos específicos.

- Determinar el tiempo transcurrido desde la exacerbación de EPOC hasta la descompensación de IC.
- Explorar los factores relacionados con la gravedad de la EPOC y la IC que se asocian con una mayor incidencia de descompensación cardíaca durante el seguimiento.

7. Materiales y métodos.

7.1. Diseño de estudio

Se trata de un estudio observacional analítico longitudinal de cohortes prospectivo en el que partimos de una única cohorte de pacientes diagnosticados de EPOC e IC. Se realizará un seguimiento durante 24 meses para analizar si la exposición a al menos una exacerbación de EPOC aumenta el riesgo de descompensación de IC. Durante el seguimiento los pacientes se clasificarán en dos grupos según hayan presentado o no una exacerbación de EPOC.



7.2. Población diana y población a estudio.

Pacientes adultos con una edad ≥ 70 años y diagnóstico de EPOC e IC a 1 de enero de 2026 de la Gerencia de Atención Integrada de Cuenca (GAICU), dependiente del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

EPOC confirmado mediante PFR (Espirometría con Índice FEV1/FVC < 0.70 post-broncodilatador).

Insuficiencia Cardíaca (IC).

IC confirmada con niveles elevados de NT-proBNP al momento del diagnóstico según la ESC 21 (≥ 450 pg/ml si < 50 años, ≥ 900 pg/ml 50-75 años y ≥ 1800 pg/ml si > 75 años) y ecocardiografía que la clasifique según la FEVI en IC con FEVI reducida ($\leq 40\%$), ligeramente reducida (41-49%) y preservada ($\geq 50\%$).

7.3. Criterios de inclusión y exclusión.

Inclusión:

- Edad ≥ 70 años.
- Diagnóstico confirmado de EPOC mediante PFR.
- Diagnóstico confirmado de IC con NT-proBNP y ecocardiografía.
- Estabilidad clínica al inicio del estudio, es decir, sin exacerbaciones de EPOC ni descompensaciones de IC en las últimas 4 semanas.
- Consentimiento informado por escrito firmado.
- Disponibilidad para seguimiento prospectivo durante 24 meses.

Exclusión:

- Pacientes EPOC con déficit de alfa 1 antitripsina.
- Presencia de otras enfermedades pulmonares crónicas diferentes a la EPOC que puedan alterar los patrones espirométricos e influir en la presencia de exacerbaciones: asma, bronquiectasias no relacionadas con EPOC, fibrosis pulmonar idiopática u otras neumopatías intersticiales difusas, sarcoidosis pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad pulmonar secundaria a tratamiento oncológico, neuromoconiosis o antecedente de tuberculosis con destrucción de parénquima pulmonar.
- IC en estadio terminal (estadio D de la ACC/AHA o clase funcional IV de la NYHA) o en lista de espera de trasplante.
- Enfermedades neurodegenerativas.
- Participantes en otros estudios o ensayos clínicos relacionados.
- Consentimiento informado por escrito sin firmar.
- No disponibilidad para seguimiento prospectivo durante 24 meses.
- Presencia o previsión de circunstancias previas a la inclusión que puedan impedir completar el seguimiento, como enfermedades invalidantes, fallecimiento, cambio de residencia o dificultades para el seguimiento clínico.

7.4. Cálculo del tamaño de la muestra. Método de muestreo.

No se han encontrado estudios que proporcionen directamente las prevalencias específicas de descompensación de IC tras una exacerbación de EPOC y la de no descompensación de EPOC en pacientes con EPOC e IC, pero la hemos estimado en base a los estudios EXACOS-CV de Alemania⁹, Países Bajos¹⁰ y España¹¹. En este último, de un total de 24.393 pacientes, 18.901 presentaron al menos una exacerbación. Se registraron 5.910 eventos cardiovasculares graves, de los que el 44,1% correspondieron a descompensación de IC. No se informa de descompensaciones de IC en el grupo no expuesto, pero asumimos una prevalencia muy inferior basándonos en los periodos estables.

Grupo no expuesto p_1 0,025

Grupo expuesto p_2 0,138

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \cdot [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \cdot [0.025(1 - 0.025) + 0.138(1 - 0.138)]}{(0.025 - 0.138)^2}$$

$$n \approx \frac{1.124}{0.0127} \approx 88.5$$

$$n_{ajustado} = \frac{88.5}{0.90} \approx 98.3, \quad Total \approx 197$$

Nivel de confianza (α) = 95 % $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Potencia estadística ($1-\beta$) = 80 % $\rightarrow Z_{1-\beta} = 0,84$

Pérdidas previstas durante el seguimiento = 10 %

Se realizará un muestreo aleatorio simple.

7.5. Método de recogida de datos.

Los datos serán proporcionados por la GAICU a través del Servicio de Codificación, que nos proveerá de un listado de pacientes con una edad ≥ 70 años y diagnóstico concomitante de EPOC e IC del Área de Salud de Cuenca.

Para la identificación de estos pacientes se utilizarán los siguientes códigos diagnósticos:

- CIAP-2. R95 (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica).
- CIE-9-CM. 491.x (Bronquitis crónica), 492.x (Enfisema) y 496 (EPOC, no especificada).
- CIE-10: J44.0 (EPOC con infección aguda), J44.1 (EPOC con exacerbación aguda) y J44.9 (EPOC no especificada).
- CIAP-2. K77 (Insuficiencia cardiaca congestiva).
- CIE-9-CM. 428.x (Insuficiencia cardiaca congestiva).

- CIE-10. I50.1 (Insuficiencia cardiaca izquierda), I50.2 (IC sistólica), I50.3 (IC diastólica), I50.9 (IC no especificada).

Se garantizará la confidencialidad mediante la anonimización.

Solicitaremos el acceso formal a la fuente de datos a través del Sistema de Información Corporativo “Turriano” de Atención Primaria y de su Visor Clínico vía “Mambrino”, para revisar mensualmente la información hospitalaria y las pruebas complementarias.

7.6. Variables.

Variable dependiente:

Descompensación de IC.

Cualitativa dicotómica (Sí / No).

Características de la variable:

- **Número de descompensaciones.**

Cuantitativa discreta.

- **Tiempo hasta la descompensación de IC.**

Cuantitativa continua.

Definición: días desde la exacerbación de EPOC hasta la descompensación de IC.

Definición ESC 2021: Empeoramiento rápido o gradual de los signos y síntomas de IC que requiere evaluación urgente y, con frecuencia, un ajuste terapéutico, visita al Servicio de Urgencias u hospitalización.

Definición operativa: registro en la hoja de Motivo de Encuentro de Atención Primaria (MEAP) de Turriano de un episodio que cumpla lo anterior y/o registro en el Visor Clínico de una visita al Servicio de Urgencias o ingreso hospitalario en el nuevo Hospital Universitario de Cuenca con diagnóstico de descompensación de IC.

Variables independientes:

- **Exacerbación de EPOC.**

Cualitativa dicotómica (Sí / No).

Definición GOLD 2025: evento agudo (< 14 días) caracterizado por empeoramiento de los síntomas respiratorios basales del paciente

(disnea, tos y/o expectoración) que requiere una modificación del tratamiento crónico.

Definición operativa: registro en la hoja MEAP de Turriano de un episodio que cumpla lo anterior y/o registro en el Visor Clínico de una visita al Servicio de Urgencias o ingreso hospitalario en el nuevo Hospital Universitario de Cuenca con diagnóstico de exacerbación de EPOC.

- **Tipo de exacerbación.**

Cualitativa politómica (no consta / leve / moderada / grave).

Definición GOLD 2025.

- Leve: disnea VAS < 5, FR < 24 respiraciones/min, FC < 95 lpm, SatO₂ basal o con oxigenoterapia habitual en reposo ≥ 92% y cambio ≤ 3% (si conocido), PCR < 10 mg/l (si obtenida).
- Moderada: reúne al menos 3 de 5: Disnea VAS ≥ 5, FR ≥ 24 respiraciones/min, FC ≥ 95 lpm, SatO₂ basal o con oxigenoterapia habitual en reposo < 92% y cambio > 3% (si conocido), PCR ≥ 10 mg/l (si obtenida).
- Grave: disnea, FR, FC, SatO₂ y PCR iguales que en moderada más hipercapnia de nuevo inicio o que empeora y acidosis (PaCO₂ > 45 mmHg y pH < 7,35) en gasometría arterial.

Definición operativa.

- Leve: registro en la hoja MEAP de Turriano de lo descrito y/o modificación del tratamiento sin ingreso.
 - Moderada: registro en la hoja MEAP de Turriano de lo descrito con/sin ingreso.
 - Grave: ingreso hospitalario.
- **Grupo clínico exacerbadores/no exacerbadores.**

Cualitativa dicotómica (exacerbador / no exacerbador).

Definición GOLD 2025/operativa:

- Exacerbador/Grupo E de la GOLD: ≥ 2 exacerbaciones moderadas o ≥ 1 que motiva ingreso hospitalario en los últimos 12 meses desde la inclusión en el estudio.
- No exacerbador/Grupo A o B de la GOLD: 0 o 1 exacerbaciones moderadas (que no motiva ingreso hospitalario) en los últimos 12 meses desde la inclusión en el estudio.

- **Grupo clínico no exacerbador.**

Cualitativa dicotómica (Grupo A/Grupo B).

Definición GOLD 2025.

➤ Grupo A. Sin disnea o con disnea leve, mMRC 0-1 o CAT < 10.

➤ Grupo B. Disnea significativa, mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10.

Definición operativa:

➤ Grupo A. Tratamiento crónico con un broncodilatador.

➤ Grupo B. Tratamiento crónico con LABA + LAMA.

- **Grado de obstrucción según la clasificación de la GOLD 2025.**

Cualitativa ordinal (GOLD 1 / 2 / 3 o 4).

Definición GOLD 2025/operativa:

➤ GOLD 1: FEV1 ≥ 80%

➤ GOLD 2: 50% ≤ FEV1 < 80%

➤ GOLD 3: 30% ≤ FEV1 < 50%

➤ GOLD 4: FEV1 < 30%

- Otras variables:

- **Edad.** Cuantitativa continua (años).

- **Sexo.** Cualitativa dicotómica (hombre / mujer).

- **Índice Masa Corporal (IMC).** Cualitativa ordinal (Bajo peso (< 18.5) / Normopeso (18.5–24.9) / Sobrepeso (25–29.9) / Obesidad (≥ 30).

- **Hipertensión Arterial (HTA).** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Dislipemia.** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Síndrome Metabólico.** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Tabaquismo.** Cualitativa politómica (Nunca / Fumador / Exfumador).

- **Clasificación de IC según la FEVI (ESC 2021) al inicio del seguimiento.** Cualitativa politómica (FEVI reducida < 40% / FEVI ligeramente reducida 40–49% / FEVI preservada ≥ 50%).

- **Cardiopatía Isquémica.** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Enfermedad cerebrovascular.** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Arritmias.** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Enfermedad Renal Crónica.** Cualitativa dicotómica (Sí / No).

- **Tratamiento de la EPOC.** Cualitativa politómica (Ninguno / LABA / LAMA / IGCI / Oxigenoterapia OCD).

- **Tratamiento de la IC.** Cualitativa politómica (Ninguno / IECA / ARAII / ARNI / Betabloqueantes / ARM (espironolactona o eplerenona) / iSGLT2 / Diuréticos de asa).
- **Ingreso.** Cualitativa dicotómica (Sí / No).
- **Mortalidad.** Cualitativa dicotómica (Sí / No). Fallecimiento durante los 24 meses del seguimiento.

7.7. Descripción del seguimiento.

La periodicidad del seguimiento será mensual desde el 1 de enero de 2026 hasta el 31 de diciembre de 2027 mediante una hoja de recogida de datos estandarizada. Se realizará una prueba piloto en la que se revisará el proceso y coordinarán los conceptos y dudas de los investigadores participantes.

7.8. Estrategia de análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizará con el software Stata 17.0 (*StataCorp, College Station, TX, EE. UU.*). Se establecerá un nivel de significación estadística de $p < 0,05$ y se calcularán los intervalos de confianza (Ic) al 95 %.

Se realizará un análisis descriptivo de la muestra donde las variables cualitativas se calculen mediante frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas como media y DE si presentan distribución normal, o mediana y RIQ si la distribución es no normal. Utilizaremos el Test de Shapiro-Wilk.

Se compararán las características entre pacientes con y sin descompensación de IC durante el seguimiento. Utilizaremos la Chi cuadrado o el Test exacto de Fisher para variables cualitativas y la T de Student o la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas si tienen una distribución normal o no respectivamente. Se calculará la incidencia acumulada de descompensación de IC a los 24 meses en pacientes con y sin exacerbaciones de EPOC. Se estimará el riesgo relativo (RR) con su Ic al 95 %.

Realizaremos un análisis de supervivencia para evaluar el tiempo transcurrido desde la exacerbación de EPOC hasta la descompensación de IC, utilizando curvas de Kaplan-Meier, comparadas mediante la prueba del rango logarítmico (*Log-Rank Test*). Si se observara proporcionalidad de riesgos, aplicaríamos un modelo de regresión de Cox para estimar el hazard ratio (HR) ajustado por variables confusoras.

En el análisis multivariante utilizaremos la regresión logística binaria para analizar la probabilidad de descompensación de IC al final del seguimiento y el modelo de Cox para el análisis tiempo-evento. Se realizarán análisis de sensibilidad para ver si hay diferencias en función del tipo de exacerbación, el tiempo desde la exacerbación al evento (0–7 días, 8–30 días, > 30 días) y valorar la exclusión de pacientes fallecidos o con seguimiento incompleto.

8. Aplicabilidad y utilidad de los resultados si se cumpliera la hipótesis.

Los resultados han de servir para mejorar el abordaje integral de los pacientes con EPOC e IC, desarrollando modelos de predicción de descompensación de IC tras exacerbación de EPOC en base a la estratificación del riesgo cardiovascular. Es necesario diseñar protocolos que incluyan el cribado sistemático de la coexistencia de EPOC e IC cuando se diagnostica una de ellas, y el seguimiento precoz tras una exacerbación de EPOC en pacientes con ambas enfermedades. Tan importante será reconocer y tratar temprano la exacerbación de EPOC como mejorar el seguimiento post-exacerbación creando un protocolo de vigilancia estrecha durante los primeros 30 días. Este protocolo puede contar con la agenda de visitas programadas de control temprano donde se monitoricen síntomas de IC de forma proactiva y se ajusten los fármacos cardiovasculares si inicio de signos de congestión.

Los médicos de familia no podemos resignarnos a arbitrar una reevaluación periódica por los Servicios de Neumología y Cardiología en función de la evolución del paciente. Si el estudio va en la línea de la literatura científica, desde Atención Primaria y más, desde la medicina rural, que se caracteriza por una limitación al acceso a una consulta especializada, debemos convertirnos en especialistas de la cronicidad capaces de dar respuesta a este tipo de pacientes. La coordinación entre los servicios de Neumología y Cardiología con las unidades de continuidad asistencial y Atención Primaria debería revisarse para favorecer una comunicación rápida de ida y vuelta que evite desplazamientos. También se podría valorar la monitorización de marcadores tipo NT-proBNP desde la exacerbación de EPOC, pero este supuesto escapa de este estudio y podría lanzarse como sugerencia para una investigación futura de screening dirigido, ya que hay estudios que sugieren que la NT-proBNP podría detectar precozmente la IC incipiente tras una exacerbación de EPOC¹⁸.

Estas medidas de prevención secundaria, apoyadas en los resultados del estudio, lograrían reducir la gravedad de la descompensación de la IC o incluso la propia descompensación, repercutiendo en la disminución de consultas urgentes, ingresos y reingresos hospitalarios y, en definitiva, en la mejora de la calidad de vida del paciente.

9. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada en las principales bases de datos biomédicas como Pubmed, Embase, Cochrane Library y Scopus. La más utilizada ha sido Pubmed, que ofrece acceso a descriptores controlados (MeSH). Se priorizaron revisiones sistemáticas y metaanálisis para conseguir documentos de evidencia más alta, aunque también revisamos otros como guías clínicas internacionales (como GOLD y ESC), y estudios relevantes como EXACOS-CV. Se aplicaron filtros por idioma (inglés y español para asegurar accesibilidad) y por fecha, publicados en los últimos 10 años.

10. Limitaciones y posibles sesgos, así como los procedimientos para minimizar los posibles riesgos.

- Al tratarse de un estudio observacional de cohortes, no se puede establecer una relación causal definitiva entre la exacerbación de EPOC y la descompensación de IC, aunque se aplicaran modelos estadísticos para controlar las variables de confusión.
- La recogida de determinados datos puede estar condicionada por la calidad y exhaustividad del registro en la historia clínica electrónica. Existe la posibilidad de infrarregistro de exacerbaciones o descompensaciones de IC, también de errores diagnósticos debido al solapamiento sintomático de ambas enfermedades.
- El sesgo de clasificación puede darse si los eventos no son detectados o codificados correctamente.
- Los pacientes con EPOC e IC suelen presentar múltiples comorbilidades que, aun considerándose en los análisis multivariantes, no puede excluirse completamente su influencia.
- En un primer momento, este estudio se planteó exclusivamente en población del medio rural. Sin embargo, se consideró que así los

resultados serían difícilmente extrapolables a otras áreas de salud.

Por este motivo decidimos ampliarlo a la totalidad del Área Asistencial de Cuenca con un muestreo aleatorio que contuviera pacientes del medio rural y del urbano.

- La variabilidad en el tratamiento y la adherencia terapéutica, así como la accesibilidad a los recursos asistenciales podría influir en el riesgo de descompensación de IC.
- Existe la posibilidad de que se produzca una descompensación de IC anterior a una exacerbación de EPOC. En este supuesto no la cuantificaremos, ya que no será dependiente de esta.

11. Aspectos éticos de la investigación.

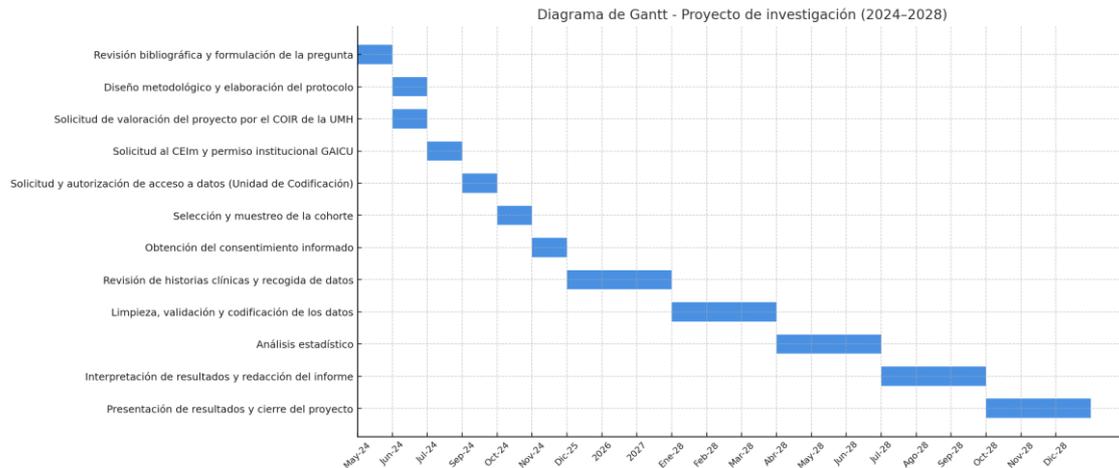
El estudio se realizará conforme a los principios éticos que rigen la investigación biomédica de seres humanos, tal como se establece en la Declaración de Helsinki, el Informe Belmont y la normativa nacional y comunitaria.

Los potenciales participantes del estudio recibirán información sobre los objetivos y procedimientos de este. La participación será voluntaria mediante la firma de un consentimiento informado de inclusión en el estudio, con un nivel de comprensión adaptado a los pacientes. Se otorgará de tiempo suficiente para su lectura y resolución de dudas.

La confidencialidad de los datos personales y clínicos de los pacientes se asegurarán conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 (RGPD). No se incluirá información que permita la identificación directa de los participantes.

El investigador principal solicitará la correspondiente autorización del Comité de Ética de Investigación del Área Sanitaria de Cuenca, así como el permiso institucional de la GAICU. Solicitada la valoración del proyecto por el COIR de la UMH.

12. Calendario y cronograma previsto para el estudio.



13. Personal que participará en el estudio y cuál es su responsabilidad.

Instalaciones.

El estudio se llevará a cabo por un equipo multidisciplinar compuesto por profesionales de diferentes ámbitos, a saber:

- Investigador principal. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria responsable de la coordinación del proyecto. Además, se encargará de la redacción del protocolo de investigación, gestión de solicitudes éticas y autorizaciones de acceso a los datos, supervisión de su recogida y análisis, e interpretación de los resultados para la elaboración del informe.
- Investigadores colaboradores. Médicos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria de segundo año. Sus funciones serán la entrega y recogida de los modelos de consentimiento informado, la recogida de los datos y la participación en la elaboración de publicaciones y presentaciones a congresos.
- Estadístico. Especialista en bioestadística clínica. Este técnico asesorará a los investigadores en el diseño del análisis estadístico, la ejecución analítica y el diseño de tablas, gráficos y resultados.
- El equipo investigador se apoyará en los técnicos del Servicio de Codificación y en el equipo del Comité de Ética de Investigación del Área Sanitaria de Cuenca.

Se solicitará a la GAICU la utilización temporal de espacios del Área de Docencia e Investigación del nuevo Hospital Universitario de Cuenca en horario de tarde.

Los espacios estarán dotados de material informático y acceso a los programas Turriano y su Visor Clínico vía Mambrino.

14. Presupuesto.

Concepto	Estimación(€)	Justificación
<i>Personal investigador clínico</i>	10.657,50	Investigador principal. 350h x 30,45€/h
	8.625,00	2 investigadores colaboradores. 150h c/u x 28,75€/h
<i>Estadístico</i>	3.402,00	81h x 42€/h
<i>Técnico de codificación</i>	0,00	Soporte interno
<i>Infraestructura/Software</i>	0,00	Soporte interno
<i>Traducción y revisión al inglés</i>	1.982,50	
<i>Material fungible y reprografía</i>	1.473,90	Papel A4, sobres, carpetas clasificadoras, bolígrafos, rotuladores, Post-it, etiquetas, grapadoras, clips y separadores...
<i>Formación/Congresos</i>	4.487,20	Inscripción + Viaje + Hotel
<i>Publicación</i>	2.184,60	
Total estimado	32.812,70	

Se valorará la posibilidad de solicitar ayudas en la próxima convocatoria del SESCAM para proyectos de investigación sanitaria financiados con fondos regionales, así como becas de sociedades científicas como la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC).

15. Bibliografía

1. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 report. 2024.*
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24(1):4-131.*
3. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. *Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Arch Bronconeumol. 2021;57(1):61-9.*
4. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona PJ, Fernández E, et al. *The burden of disease in Spain: results from the Global Burden of Disease 2016. Med Clin (Barc). 2018;151(5):171-90.*
5. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. *Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. Chest. 2015;147(4):999-1007.*
6. Agusti A, Böhm M, Celli B, Criner GJ, Garcia-Alvarez A, Martinez F, et al. *GOLD COPD document 2023: a brief update for practicing cardiologists. Clin Res Cardiol. 2024;113(2):195-204.*
7. Müllerová H, Marshall J, de Nigris E, Varghese P, Pooley N, Embleton N, et al. *Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2022;16:17534666221113647.*

8. Zysman M, Nordon C, Fabry-Vendrand C, Rhodes K, Bretin O, Rey A, et al. Risk of cardiovascular events according to the severity of an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2025;zwaf086.
9. Vogelmeier CF, Rhodes K, Garbe E, Abram M, Halbach M, Müllerová H, et al. Elucidating the risk of cardiopulmonary consequences of an exacerbation of COPD: results of the EXACOS-CV study in Germany. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11(1):e002153.
10. Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, Penning-van Beest FJA, Bengtsson C, Lobier M, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res.* 2023;24(1):293.
11. 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.* 2025;78(2):138-50.
12. Yusuf LOMNG, Ilyas M, Yunus F, Walenna NF, Wiriansyah EP, Nurisyah S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation with heart failure comorbid: a systematic review and meta-analysis. *Int J Res Rev.* 2024;11(10):145-58.
13. Andrea R, López-Giraldo A, Falces C, López T, Sanchis L, Gistau C, et al. Pulmonary function predicts mortality and hospitalizations in outpatients with heart failure and preserved ejection fraction. *Respir Med.* 2018;134:124-9.
14. Pirera E, Di Raimondo D, D'Anna L, Tuttolomondo A. Risk trajectory of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2025;135:74-82.

15. Ramalho SHR, de Albuquerque ALP. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: challenges in diagnosis and treatment for HFpEF and HFrEF. *Curr Heart Fail Rep.* 2024;21(3):163-73.

16. Gulea C, Zakeri R, Quint JK. Differences in outcomes between heart failure phenotypes in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(6):971-80.

17. Fisher KA, Stefan MS, Darling C, Lessard D, Goldberg RJ. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: the Worcester Heart Failure Study. *Chest.* 2015;147(3):637-45.

18. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ.* 2005;331(7529):1379.

16. Anexos

1. Modelo de Consentimiento Informado.
2. Hoja de recogida de datos estandarizada.

Anexo 1.

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: *“Riesgo de descompensación de Insuficiencia Cardíaca tras episodios de agudización de la EPOC”.*

Investigador principal: Adrián Losada Martínez.

Centro: Gerencia de Atención Integrada de Cuenca (GAICU). Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM).

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Usted ha sido invitado a participar en un estudio observacional titulado *“Riesgo de descompensación de Insuficiencia Cardíaca tras episodios de agudización de la EPOC”*. El objetivo es analizar si las exacerbaciones de la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) aumentan el riesgo de descompensación de la insuficiencia cardíaca (IC).

Este estudio no implica ninguna intervención ni modificación de su tratamiento habitual. Se trata simplemente de recoger información de su historia clínica para analizar la evolución de su salud a lo largo del tiempo.

¿Qué implica participar?

- Se recopilarán datos clínicos de su historia médica (diagnósticos, hospitalizaciones, pruebas complementarias, tratamientos) a través de los sistemas informáticos del SESCAM (Turriano, Mambrino).
- No se le solicitarán visitas adicionales, pruebas médicas, ni se modificarán sus tratamientos actuales.
- Su participación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento, sin que ello afecte a su atención sanitaria habitual.
- Sus datos serán tratados de forma totalmente confidencial y anonimizada, cumpliendo la legislación vigente.

Protección de datos personales

Este estudio cumple con la:

- Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.
 - Reglamento (UE) 2016/679 (Reglamento General de Protección de Datos).
- Los datos serán tratados únicamente con fines científicos y no se usará ninguna información que permita identificarle directamente. El responsable del tratamiento es el investigador principal del estudio.

Autorización

He leído la información anterior y he tenido la oportunidad de hacer preguntas, que han sido respondidas de forma satisfactoria. Entiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Doy mi consentimiento libre y voluntario para participar en este estudio.

Firma del participante:

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

DNI/NIE: _____

Fecha: ___ / ___ / 20___

Firma del investigador que informa:

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: ___ / ___ / 20___

Anexo 2.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ESTANDARIZADA

Proyecto de investigación: "Riesgo de descompensación de Insuficiencia Cardíaca tras episodios de agudización de la EPOC".

Código paciente: _____

Fecha inclusión: ____/____/____

Variables basales al inicio del estudio:

Edad (años): _____ Sexo: Hombre Mujer

IMC: Bajo peso (<18.5) Normopeso (18.5–24.9) Sobrepeso (25–29.9) Obesidad (≥ 30)

Tabaquismo: Nunca Fumador Exfumador

Grado obstrucción GOLD 2025: 1 2 3 4

Grupo clínico exacerbador/no exacerbador GOLD 2025: Exacerbador No exacerbador

Grupo clínico no exacerbador GOLD 2025: Grupo A Grupo B

Clasificación IC según FEVI: FEVI reducida (<40%) Ligeramente reducida (40–49%) Preservada ($\geq 50\%$)

HTA: Sí No

DM2: Sí No

Dislipemia: Sí No

Síndrome Metabólico: Sí No

Cardiopatía Isquémica: Sí No

Arritmias: Sí No

Enfermedad cerebrovascular: Sí No

ERC: Sí No

Tratamiento EPOC: Ninguno LABA LAMA IGCI OCD

Tratamiento IC: Ninguno IECA ARAII ARNI Betabloqueantes ARM
 iSGLT2 Diuréticos de asa

Seguimiento mensual (24 meses):

Mes	Exacerbación EPOC	Tipo	Descomp. IC	Tiempo tras exac. (días)	Ingreso	Muerte
1	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
8	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Mod. <input type="checkbox"/> Grave	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

- 9 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 10 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 11 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 12 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 13 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 14 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 15 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 16 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 17 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No

- Leve
 Mod.
 Grave
- 18 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 19 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 20 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 21 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 22 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 23 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave
- 24 Sí No NC Sí No ____ Sí No Sí No
 Leve
 Mod.
 Grave