



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Valoración pronóstica de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes ambulatorios con EPOC avanzada. Utilidad del índice CODEX



A. Navarro^a, R. Costa^a, M. Rodríguez-Carballeira^b, S. Yun^b, A. Lapuente^a,
A. Barrera^b, E. Acosta^b, C. Viñas^a, J.L. Heredia^a y P. Almagro^{b,*}

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Mutua de Terrassa, Terrassa, España

Recibido el 22 de abril de 2015; aceptado el 2 de junio de 2015

Disponible en Internet el 13 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
Pronóstico;
Mortalidad;
Hospitalización;
Comorbilidad;
Multimorbilidad

Resumen

Objetivos: Validar el índice CODEX en pacientes ambulatorios con EPOC avanzada.

Pacientes y métodos: Se estudió a todos los pacientes con EPOC controlados en una unidad de pacientes crónicos respiratorios. Se calcularon los índices BODEX y CODEX y su relación con mortalidad, hospitalizaciones o ambas, y se realizó un análisis por número de eventos (mortalidad o reingresos), mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyó a 80 pacientes (90% varones) con una edad media de 73,4 años. El seguimiento medio fue de 656 días con un rango intercuartílico (25-75%) de 417-642 días. Un total de 17 pacientes fallecieron (21%) y 57 (71,3%) requirieron hospitalización por EPOC. El índice CODEX se relacionó significativamente con la mortalidad ($p < 0,008$; HR: 1,56; IC 95%: 1,1-2,15), el ingreso hospitalario ($p < 0,01$; HR: 1,35; IC 95%: 1,13-1,62) y la variable combinada ($p < 0,03$; HR: 1,27; IC 95%: 1,1-1,5). El BODEX no se asoció con la mortalidad ($p = 0,17$), pero sí con los ingresos ($p < 0,001$; HR: 1,4; IC 95%: 1,15-1,73) y la variable combinada ($p < 0,03$; HR: 1,2; IC 95%: 1,02-1,34). Durante el seguimiento se produjeron 187 eventos. Tanto el índice CODEX ($p < 0,001$; HR: 1,17; IC 95%: 1,1-1,27) como el BODEX ($p < 0,02$; HR: 1,12; IC 95%: 1,02-1,23) se relacionaron con el número de eventos, aunque tras ajustar por la interacción entre ambos índices solo el CODEX conservó la significación estadística para la variable combinada por pacientes ($p < 0,03$) y en el análisis por número de eventos ($p < 0,001$).

Conclusiones: Tanto el CODEX como el BODEX son útiles en la predicción de ingresos hospitalarios, aunque la capacidad pronóstica del CODEX es superior al BODEX tanto en mortalidad como en ingresos hospitalarios.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 19908pam@comb.cat (P. Almagro).

KEYWORDS

Chronic Obstructive
Pulmonary disease;
Prognosis;
Mortality;
Hospitalisation;
Comorbidity;
Multimorbidity

Prognostic assessment of mortality and hospitalizations of outpatients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. Usefulness of the CODEX index

Abstract

Objectives: To validate the CODEX index in outpatients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Patients and methods: We studied all patients with COPD treated in a chronic respiratory disease unit. We calculated the BODEX and CODEX indices and their relationship with mortality, hospitalisations or both and performed an analysis by number of events (mortality and/or readmissions), using the Cox proportional hazards analysis.

Results: We included 80 patients (90% men) with a mean age of 73.4 years. The mean follow-up was 656 days, with an interquartile range (25-75%) of 417-642 days. Seventeen patients died (21%) and 57 (71.3%) required hospitalisation for COPD. The CODEX index was significantly related to mortality ($P<.008$; HR: 1.56; 95% CI: 1.1–2.15), hospitalisations ($P<.01$; HR: 1.35; 95% CI: 1.13–1.62) and the combined variable ($P<.03$; HR: 1.27; 95% CI: 1.1–1.5). The BODEX index was not associated with mortality ($P=.17$) but was associated with hospitalisation ($P<.001$; HR: 1.4; 95% CI: 1.15–1.73) and the combined variable ($P<.03$; HR: 1.2; 95% CI: 1.02–1.34). There were 187 events during follow-up. Both the CODEX ($P<.001$; HR: 1.17; 95% CI: 1.1–1.27) and BODEX ($P<.02$; HR: 1.12; 95% CI: 1.02–1.23) indices were related to the number of events. However, after adjusting for the interaction between the 2 indices, only the CODEX index maintained statistical significance for the combined variable for patients ($P<.03$) and in the analysis by number of events ($P<.001$).

Conclusions: Both the CODEX and BODEX indices are useful for predicting hospitalisations, although the prognostic ability of the CODEX index is greater than that of the BODEX index, both for mortality and hospitalisations.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades más prevalentes y con mayor morbilidad a nivel mundial¹. Clásicamente la valoración de su gravedad se ha basado en el FEV₁ posbroncodilatador, estratificado en varios puntos de corte modificados por las diferentes sociedades científicas². Más recientemente se ha reconocido la importancia pronóstica de otras variables como la disnea y el historial de exacerbaciones, especialmente las graves^{3,4}. De este modo, la última normativa de la *Global Obstructive Lung Disease* (GOLD) combina estas 3 variables para clasificar la EPOC en 4 grupos de menor a mayor gravedad: A, B, C y D⁵. Esta nueva clasificación GOLD puede considerarse una escala multicomponente cuya validación ha generado un importante debate⁶.

Otros índices multidimensionales desarrollados en la última década han demostrado una mejor predicción de la mortalidad y del riesgo de exacerbaciones que el FEV₁ aislado. De ellos el más validado y el que ha mostrado mayor precisión es el índice BODE, compuesto de 4 variables estratificadas en diferentes puntos de corte: índice de masa corporal —IMC— (B), FEV₁ posbroncodilatación (O), disnea (D) y la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 min (E)⁷. Sus limitaciones son que requiere realizar un test de la marcha, por lo que no es practicable en pacientes con limitaciones de la deambulación, y la dificultad de su implementación en atención primaria. Además, el BODE fue desarrollado en pacientes ambulatorios

con EPOC y poca comorbilidad. Más recientemente se han desarrollado otros índices multicomponente que no precisan la realización del test de la marcha y que han demostrado su utilidad en diferentes poblaciones con EPOC, como el BODEX (sustituye el test de la marcha por la historia de exacerbaciones graves en el año previo), ADO (edad: A, disnea: D, obstrucción: O) o DOSE (disnea: D, obstrucción: O, tabaquismo: S, exacerbaciones: E) entre otros, aunque ninguno de ellos analiza la presencia de comorbilidades, frecuentes y con importantes connotaciones pronósticas en la EPOC^{8–12}.

En el año 2014 se publicó el desarrollo y validación del índice CODEX¹³. El CODEX utiliza los mismos puntos de corte para la obstrucción pulmonar (O), la disnea (D) y las exacerbaciones en el año previo (EX) que el BODEX, sustituyendo el IMC (B) por el índice de Charlson ajustado por edad¹⁴. El CODEX demostró en su publicación original una mejor capacidad pronóstica sobre el resto de índices respecto a mortalidad y reingresos hospitalarios en pacientes ingresados por EPOC a 3 meses y un año¹³. Para su desarrollo se utilizó una cohorte de pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC en 70 servicios de Medicina Interna españoles —estudio ESMI— realizado por el grupo de trabajo de EPOC de la SEMI¹⁵. Su validación y desarrollo se realizó en otras 3 cohortes^{15–20}. Sin embargo, este índice no ha sido testado en otras poblaciones y, en el trabajo original, el seguimiento se limitó a un año.

Nuestro objetivo es valorar la utilidad del índice CODEX en una población de pacientes ambulatorios con EPOC

avanzada a más largo plazo —hasta 800 días— y compararlo con otros índices como el BODEX o la clasificación GOLD.

Material y métodos

Se incluyó a todos los pacientes con EPOC controlados por la Unidad Funcional de Enfermos Crónicos Respiratorios del Hospital Universitario Mutua de Terrassa (Barcelona), entre junio del 2012 y junio del 2014. Esta unidad evalúa periódicamente a los pacientes con enfermedades respiratorias graves y alto riesgo de descompensaciones. Se recogieron prospectivamente una espirometría posbroncodilatación, la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC)²¹, el cuestionario de calidad de vida *COPD assessment test* (CAT)²², el tratamiento prescrito para la EPOC, la historia de exacerbaciones y hospitalizaciones por EPOC en el último año y la comorbilidad utilizando el índice de Charlson¹⁴. Los pacientes se clasificaron siguiendo la normativa GOLD (A-D) y de acuerdo con el BODEX con los puntos de corte establecidos. Para el cálculo del índice CODEX se sustituyó el IMC del BODEX por el índice de Charlson corregido por edad, añadiendo un punto por cada década de edad a partir de los 50 años¹⁴. Finalmente la puntuación obtenida para el Charlson se estratificó de acuerdo con el estudio original (0-4=0; 5-7=1; $\geq 8=2$), por lo que las puntuaciones posibles en el índice CODEX podían oscilar entre 0 y 10 (tabla 1)¹³.

Los datos de seguimiento se obtuvieron de la historia clínica electrónica y mediante llamadas telefónicas. Todos los pacientes fueron controlados por el mismo facultativo y la misma enfermera especialista de acuerdo con las normativas de tratamiento de la guía GesEPOC²³.

Se evaluó el tiempo hasta el fallecimiento, la primera exacerbación y el primer ingreso hospitalario, así como una variable combinada definida como muerte o ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC. Se realizó también un análisis por eventos individualizados utilizando la variable combinada. El tiempo se calculó desde la primera visita en la unidad hasta la fecha del primer evento (muerte, reingreso o su combinación), mientras que en el análisis por eventos fue el transcurrido desde la primera visita en la unidad hasta cada uno de los eventos.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan como medias y desviación estándar (DE) y su análisis se realizó mediante la t de Student o la U de Mann-Whitney de acuerdo con su distribución. Las variables cualitativas se detallan como número y porcentaje y se analizaron con la prueba de Ji cuadrado.

Para las variables tiempo-dependientes se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier y el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Cuando en el estudio bivariado ambos índices (CODEX y BODEX) mostraron asociación estadística significativa, se construyeron modelos multivariantes de riesgos proporcionales de Cox, introduciendo ambos índices junto a su interacción. Se calcularon las curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC), comparándose el área bajo la curva (AUC) del estadístico C para los diferentes índices y analizando su significación con el método DeLong²⁴.

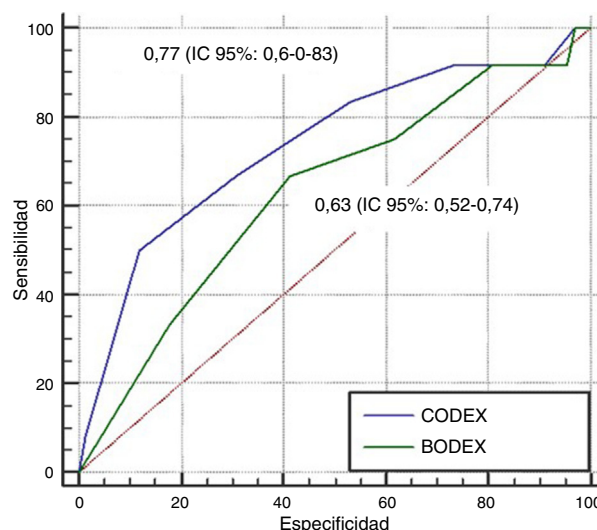


Figura 1 Comparación de áreas bajo la curva para mortalidad, entre CODEX y BODEX.

El estudio se realizó dentro de la práctica clínica habitual y fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital Mutua de Terrassa.

Resultados

Se incluyó a 80 pacientes (90% varones) con una edad media de 73,4 (DE: 8,9) años y un FEV₁ tras la prueba broncodilatadora del 39% (DE: 16%). La media obtenida en el índice de Charlson fue de 2,96 (DE: 1,5) sin ajustar por la edad y de 4,92 (DE: 1,9) considerando dicho parámetro. La mediana de seguimiento fue de 650 días con un rango intercuartílico (25-75%) de 384-752 días. Durante este tiempo se produjeron 17 fallecimientos (21%). Las características de la población de acuerdo con la mortalidad se exponen en la tabla 2. El índice CODEX se asoció significativamente a la mortalidad ($p=0,008$; HC: 1,56; IC 95%: 1,12-2,15), mientras que no lo hicieron la clasificación GOLD ni el índice BODEX ($p=0,07$). El área bajo la curva (AUC) fue de 0,77 (IC 95%: 0,6-0,83) para el CODEX y de 0,63 (IC 95%: 0,52-0,74) para el BODEX ($p<0,0001$) (fig. 1).

Un 71% de los pacientes presentaron al menos una exacerbación ambulatoria con una media de 1,9 (DE: 1,2) episodios. Ninguno de los índices se asoció significativamente con la presencia de exacerbaciones ambulatorias durante el seguimiento. Un total de 58 pacientes (72,5%) requirieron al menos un ingreso hospitalario por exacerbación de EPOC durante el seguimiento con una media de ingresos de 2 (DE: 2,21). En el estudio bivalente, el índice CODEX se asoció significativamente al riesgo de hospitalización ($p<0,001$; HR: 1,41; IC 95%: 1,16-1,72) así como el BODEX ($p<0,03$; HR: 1,19; IC 95%: 1,02-1,34), mientras que la clasificación GOLD no mostró significación estadística. El AUC fue similar en el CODEX (0,70) y el BODEX (0,69).

Al analizar la relación con la variable combinada, de nuevo los índices CODEX ($p=0,003$; HC: 1,27; IC 95%: 1,1-1,5) y BODEX ($p=0,03$; HC: 1,19; IC 95%: 1,02-1,34) mostraron una relación estadísticamente significativa, sin

Tabla 1 Variables, puntuaciones y puntos de corte del índice CODEX

CODEX	Dominio	Variable	0	1	2	3
C	Comorbilidad	Charlson ^a	0-4	5-7	≥8	
O	Obstrucción	FEV ₁ % PBD	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Disnea	mMRC	0-1	2	3	4
EX	Exacerbaciones	Exacerbaciones ^b	0	1-2	≥3	

CODEX: comorbilidad, obstrucción, disnea, exacerbaciones; mMRC: escala de disnea modificada de Medical Research Council; PBD: posbroncodilatación.

^a Índice de Charlson añadiendo un punto por cada década a partir de los 50 años.

^b Exacerbaciones graves en el último año (ingreso hospitalario o visita en urgencias por exacerbación de EPOC).

diferencias en el AUC (0,65 y 0,62, respectivamente), mientras que la clasificación GOLD mostró una *p* de 0,049. Tras ajustar ambos índices y su interacción en un modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox solo el CODEX conservó una relación independiente con la variable combinada (*p* < 0,03) (tabla 3). La relación entre la variable combinada con el CODEX estratificado en terciles se representa gráficamente en la figura 2.

Durante el seguimiento se produjeron 187 eventos. Tanto el índice CODEX (*p* < 0,001; HC: 1,17; IC 95%: 1,1-1,27) como el BODEX (*p* < 0,02; HC: 1,12; IC 95%: 1,02-1,23) se asociaron al número total de eventos, mientras que la nueva clasificación GOLD no mostró significación. Las curvas por eventos agrupados por terciles del CODEX se muestran en la figura 3. La relación entre los diferentes componentes del CODEX y BODEX respecto a la mortalidad, la variable

Tabla 2 Características de la población de acuerdo con la supervivencia

	Fallecidos (n = 17)	Vivos (n = 63)	Total (n = 80)	p
<i>Sexo (varón)</i>	16 (20%)	56 (70%)	72 (90%)	0,45
<i>Edad (DE)</i>	78,1 (7,4)	72,1 (8,8)	73,4 (8,9)	0,01
<i>FEV₁% (DE)</i>	37,6 (15)	40,6 (16)	40 (16)	0,51
<i>FVC % (DE)</i>	61 (16)	61 (14)	61 (14)	0,36
<i>FEV₁/FVC (DE)</i>	50,2 (11,5)	48 (13)	48,6 (12,6)	0,8
<i>Disnea (DE)</i>	2,9 (0,6)	2,6 (0,7)	2,7 (0,7)	0,13
<i>Tabaquismo</i>				
Actual	1 (1,3%)	4 (5%)	5 (6%)	0,75
Exfumador	16 (20%)	56 (71%)	72 (91%)	
No	0 (0%)	2 (2,5%)	2 (3%)	
Paquetes-año ^a	57,8 (44)	55,7 (33,4)	56,2 (35,8)	0,64
<i>CAT (DE)</i>	19,2 (7,7)	17,1 (5,8)	17,4	0,84
<i>IMC (DE)</i>	25,8 (4,4)	28,7 (4,6)	28,1 (4,6)	0,026
<i>Ingresos (DE)^b</i>	3,4 (2,7)	1,7 (2)	2,1 (2,3)	0,04
<i>Charlson sin edad (DE)</i>	4 (1,7)	2,7 (1,3)	3 (1,5)	0,001
<i>Charlson con edad (DE)</i>	6,3 (2,4)	4,6 (1,6)	4,9 (1,9)	0,001
<i>BODEX (DE)</i>	5,6 (1,7)	4,9 (1,6)	5,1 (1,6)	0,1
<i>CODEX (DE)</i>	6,7 (1,8)	5,5 (1,6)	5,8 (1,7)	0,01
<i>GOLD</i>				
B	3 (18%)	14 (22,2%)	17 (21,3%)	0,49
C	0 (0%)	4 (6%)	4 (5%)	
D	14 (82%)	45 (71%)	59 (73,8%)	
<i>Fármacos</i>				
Corticoides inhalados	16 (100%)	62 (98,4%)	79 (98%)	0,13
LABA	16 (100%)	62 (98%)	79 (98%)	0,13
LAMA	15 (94%)	62 (98%)	79 (98%)	0,9
Roflumilast	2 (12,5%)	10 (16%)	12 (15,2%)	0,14
Teofilina	2 (12%)	6 (9,5%)	8 (10%)	0,14
Azitromicina	5 (31,3%)	20 (31,8%)	25 (31,6%)	0,55
Número de fármacos	10,3 (4,8)	9,2 (3,1)	9,4 (3,5)	0,58

El análisis se realizó mediante comparación de medias o Ji cuadrado.

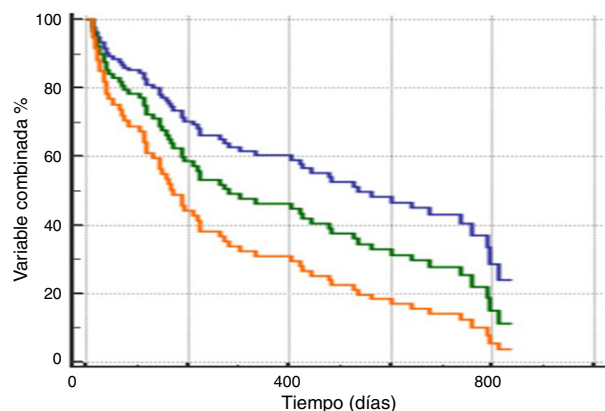
LABA: betamiméticos de larga duración; LAMA: anticolinérgicos de larga duración.

^a Pacientes fumadores y exfumadores.

^b Ingresos o consultas a urgencias por exacerbación de EPOC.

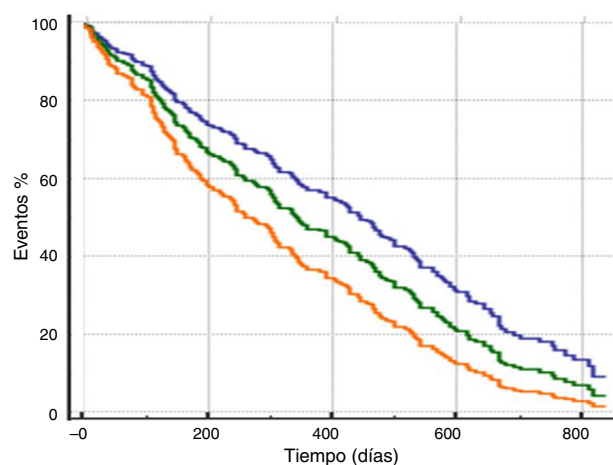
Tabla 3 Análisis de interacción. Modelo de análisis de riesgos proporcionales de Cox

	p	HR	IC95%
<i>Variable combinada</i>			
CODEX	0,03	2,23	1,1-4,52
BODEX	0,9	0,9	4,47-1,97
CODEX*BODEX	0,35	0,95	0,85-1,06
<i>Análisis por eventos</i>			
CODEX	0,001	1,89	1,29-2,75
BODEX	0,94	1,02	0,68-1,53
CODEX*BODEX	0,09	0,95	0,9-1,01

**Figura 2** Curvas de Kaplan-Meier entre la variable combinada y el CODEX estratificado en terciles.

combinada y el análisis por eventos, se detallan en la [tabla 4](#), mientras que la comparación entre el número de eventos y el CODEX estratificado se representa en la [figura 4](#). Al ajustar el número de eventos en la regresión de Cox para CODEX y BODEX, añadiendo la interacción entre ellos, solo el CODEX conservó la significación estadística ($p < 0,001$) ([tabla 3](#)).

La escala de calidad de vida relacionada con la salud CAT no mostró relación con la mortalidad, el número de ingresos ni la variable combinada. En 50 pacientes (62%) no se realizó

**Figura 3** Curvas de Kaplan-Meier entre el número de eventos y el CODEX estratificado en terciles.**Tabla 4** Comparación de los diferentes componentes de BODEX y CODEX

Mortalidad				
	p	HR	IC	AUC
B	0,4	1,78	0,4-7,87	0,54
C	0,009	3,25	1,49-7,06	0,69
O	0,3	1,34	0,78-2,32	0,57
D	0,29	1,54	0,69-3,46	0,59
EX	0,19	1,64	0,78-3,44	0,54
BODEX	0,07	1,34	0,97-1,85	0,63
CODEX	0,008	1,56	1,12-2,15	0,77
<i>Combinada</i>				
B	0,31	0,5	0,17-1,74	0,43
C	0,09	1,43	0,94-2,16	0,53
O	0,27	1,16	0,89-1,51	0,57
D	0,2	1,32	0,86-2,03	0,57
EX	0,01	1,6	1,1-2,34	0,62
BODEX	0,03	1,19	1,02-1,34	0,62
CODEX	0,003	1,27	1,08-1,49	0,65
<i>Eventos</i>				
B	0,5	0,8	0,5-1,4	0,49
C	0,002	1,4	1,13-1,73	0,53
O	0,31	1,08	0,93-1,27	0,59
D	0,1	1,24	0,96-1,6	0,67
EX	0,001	1,5	1,16-1,87	0,63
BODEX	0,018	1,12	1,02-1,23	0,68
CODEX	0,001	1,17	1,07-1,27	0,71

Análisis realizado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

B: índice de masa corporal; D: disnea medida con la escala del mMRC estratificada; EX: exacerbaciones graves en el año previo estratificadas; O: FEV₁ posbroncodilatador estratificado.

el test de la marcha, por lo que no se estudió la relación del BODE con mortalidad, reingresos o la variable combinada.

Discusión

Nuestro estudio confirma la validez del índice CODEX para la valoración pronóstica de los pacientes con EPOC, utilizando una población diferente a la incluida en el trabajo original realizado en pacientes hospitalizados por exacerbación y con un mayor periodo de seguimiento. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en que se confirma la validez de este índice tras su publicación^{13,25}.

La valoración pronóstica de la EPOC ha sido objeto de estudio en diferentes publicaciones²⁶. El BODE fue el primer índice clínicamente útil para evaluar el pronóstico de estos pacientes, mediante 4 variables estratificadas: IMC (B), FEV₁ posbroncodilatación (O), disnea (D) y la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 min (E), y se ha validado en múltiples estudios posteriores, incluyendo población hospitalizada^{7,20}. Más recientemente se han desarrollado otros índices multicomponente en diferentes poblaciones. El primero de ellos fue el denominado índice BODEX en el que el test de la marcha se sustituyó por la historia de exacerbaciones graves en el año previo⁸. El DOSE (disnea, obstrucción, tabaquismo y exacerbaciones)

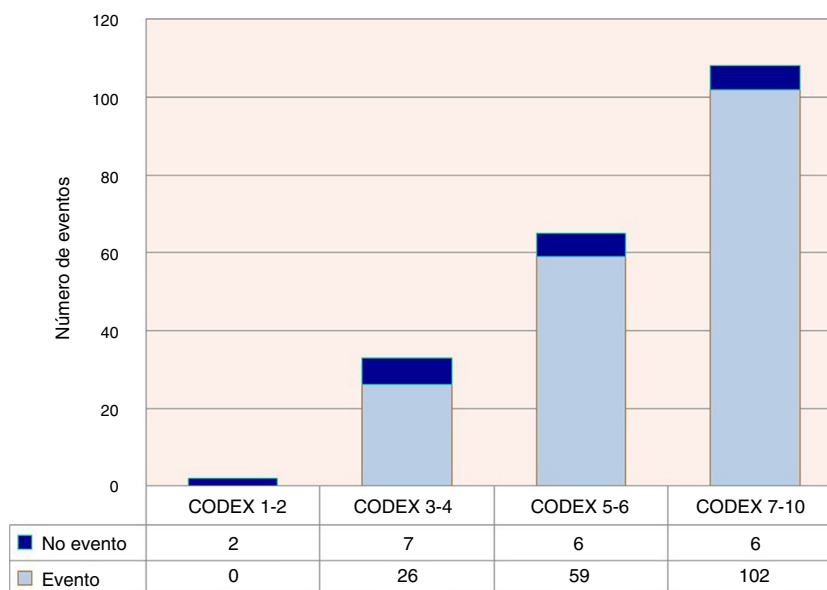


Figura 4 Relación entre el número de eventos y el CODEX estratificado.

fue diseñado para predecir exacerbaciones, aunque también se ha relacionado con la mortalidad y se ha implementado sobre todo en atención primaria^{10,27}. El ADO (edad, disnea y FEV₁) también ha demostrado una buena fiabilidad pronóstica, si bien algunos autores cuestionan el peso de la edad en este índice, ya que, a pesar de ser un excelente predictor de mortalidad, no es modificable^{9,11,28,29}. Todos estos índices han sido desarrollados en poblaciones con EPOC ambulatoria, excepto una nueva escala (DECAF: disnea, eosinopenia, condensación, acidemia y fibrilación auricular) diseñada para valorar la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con EPOC, que excluyó, sin embargo, a pacientes con comorbilidad grave³⁰.

A pesar del reconocido impacto de la comorbilidad en la EPOC, ninguna de estas escalas pronósticas incorpora su valoración; antes bien, excluyen a los pacientes con enfermedades asociadas graves, por lo que pueden no representar a la población habitualmente hospitalizada por exacerbación de EPOC, en la que la plurienfermedad es la regla y se relaciona estrechamente con el pronóstico¹⁵. Con este objetivo se diseñó y validó el índice CODEX en pacientes hospitalizados por EPOC y que incorpora la comorbilidad. Este índice demostró en su publicación original una mejor calibración para predecir reingresos y mortalidad al año en esta población¹³. El presente estudio confirma estos hallazgos en una población diferente y con un mayor plazo de seguimiento.

En la cohorte analizada en nuestro trabajo, el índice CODEX es superior al BODEX en la valoración del riesgo de mortalidad, en la variable combinada (tras ajustarlo por variables de confusión) y en el análisis por eventos. No obstante, el índice BODEX también demuestra una relación estadísticamente significativa con la variable combinada y el análisis por eventos, por lo que no se puede discutir su utilidad y sigue siendo una alternativa al BODE en los casos en que no esté disponible el test de la marcha²³. La única diferencia entre CODEX y BODEX es la sustitución del IMC por el índice de Charlson ajustado por edad. Aunque tanto el bajo

peso como la comorbilidad se asocian a un peor pronóstico en la EPOC, esta última parece tener más importancia en el riesgo de muerte y hospitalización^{15,31}. De hecho, como se muestra en la [tabla 4](#), el IMC estratificado para el BODEX no alcanzó significación estadística en ninguno de los análisis realizados, contrariamente a lo observado con el índice de Charlson.

Creemos que la utilidad de los diversos índices depende en gran parte de la población analizada y de los objetivos del estudio. Por ejemplo, el BODE es más sensible a los cambios después de una exacerbación o con la rehabilitación respiratoria y es el de elección para valorar los resultados de un programa de rehabilitación pulmonar³². En población ambulatoria con poca comorbilidad el BODEX es más sencillo de calcular que el BODE. Por el contrario en población hospitalizada con comorbilidad añadida el CODEX es posiblemente mejor escala pronóstica. Recientemente un documento de consenso entre las sociedades europeas y americana de respiratorio señala como un objetivo de investigación prioritario la realización de estudios comparativos entre los diversos índices pronósticos de la EPOC³³.

Finalmente, debemos destacar que en nuestra población ni la escala GOLD ni el índice CAT han demostrado utilidad en la valoración del riesgo de mortalidad ni de hospitalizaciones. Diversos estudios han reportado las limitaciones de la escala GOLD como predictora de mortalidad⁶. De hecho, la supervivencia es menor en los pacientes del grupo B (menos grave) que en los del grupo C (más graves), lo que indica que el grupo B incluye pacientes con menor afectación espirométrica, pero más comorbilidades y, por tanto, peor pronóstico. Por su parte, la normativa GOLD considera que la valoración de síntomas puede realizarse utilizando indistintamente la escala de disnea del mMRC o el CAT. Sin embargo, el uso de una u otra escala modifica la categoría de gravedad en la que se clasifica a los pacientes y, además, contrariamente a la escala de disnea del mMRC, el CAT no ha demostrado relación con la mortalidad^{3,34,35}.

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra. Aunque el número de pacientes incluidos y el seguimiento han sido suficientes para demostrar la validez del CODEX, dado el elevado número de fallecimientos y hospitalizaciones, algunas variables podrían haber alcanzado significación estadística con un mayor tamaño muestral. El escaso número de mujeres incluidas es común a todos los estudios realizados en España, pero limita la extrapolación de los resultados a otras poblaciones³⁶.

En conclusión, nuestro estudio refuerza la utilidad del índice CODEX en la valoración pronóstica de los pacientes con EPOC avanzada, aunque requerirá de nuevas validaciones en otros estudios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013;380:2163-96.
- Almagro P, Martínez-Camblor P, Soriano JB, Marin JM, Alfageme I, Casanova C, et al. Finding the best thresholds of FEV1 and dyspnea to predict 5-year survival in COPD patients: The COCOMICS study. *PLoS One*. 2014;9:e89866.
- Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434-40.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:347-65.
- Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Distribution and prognostic validity of the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grading classification. *Chest*. 2013;143:694-702.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005-12.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: 2 independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692-9.
- Puhan MA, García-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: The updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374:704-11.
- Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: The DOSE index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1189-95.
- Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The Collaborative Cohorts to assess multicomponent indices of COPD in Spain-COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013;42:323-32.
- Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J. Estudio de las comorbilidades en pacientes hospitalizados por descompensación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica atendidos en los servicios de Medicina Interna. *Estudio ECCO*. *Rev Clin Esp*. 2010;210:101-8.
- Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, Boixeda R, Alonso-Ortiz MB, Barreiro B, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: The CODEX index. *Chest*. 2014;145:972-80.
- Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
- Almagro P, Cabrera FJ, Díez J, Boixeda R, Alonso Ortiz MB, Murio C, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD. The ESMI study. *Chest*. 2012;142:1126-33.
- Almagro P, López F, Cabrera FJ, Portillo J, Fernández-Ruiz M, Zubillaga E, et al. Comorbilidades en pacientes hospitalizados por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Análisis comparativo de los estudios ECCO y ESMI. *Rev Clin Esp*. 2012;212:281-6.
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
- Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, et al. Pseudomonas aeruginosa and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84:36-43.
- Almagro P, Salvadó M, García-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Delgado M, Barreiro B, et al. Recent improvement in long-term survival after a COPD hospitalisation. *Thorax*. 2010;65:298-302.
- Sanjaume M, Almagro P, Rodríguez-Carballeira M, Barreiro B, Heredia JL, Garau J. Mortalidad posthospitalaria en pacientes reingresadores por EPOC. Utilidad del índice BODE. *Rev Clin Esp*. 2009;209:364-70.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581-6.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-54.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintana JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:247-57.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under 2 or more correlated receiver operating characteristic curves: A nonparametric approach. *Biometrics*. 1998;44:837-45.
- Donaldson GC, Wedzicha JA. The CODEX index: A collection or digest of laws: A code. *Chest*. 2014;145:934-5.
- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
- Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J*. 2012;21:295-301.
- Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, Enright P, Lange P, Hickson D, et al. Large-scale international validation of the ADO index

- in subjects with COPD: An individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open*. 2012;12, pii e002152.
29. Abu Hussein N, ter Riet G, Schoenenberger L, Bridevaux PO, Chhajed PN, Fitting JW, et al. The ADO index as a predictor of two-year mortality in general practice-based chronic obstructive pulmonary disease cohorts. *Respiration*. 2014;88:208–14.
 30. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: Predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67:970–6.
 31. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Sarc I, Jeric T, Zihler K, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2:81–6.
 32. Major S, Moreno M, Shelton J, Panos RJ. Veterans with chronic obstructive pulmonary disease achieve clinically relevant improvements in respiratory health after pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34:420–9.
 33. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, Wilson KC, Agustí A, Criner GJ, et al. An official american thoracic society/european respiratory society statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2015;45: 879–905.
 34. Agustí A, Hurd S, Jones P, Fabbri LM, Martinez F, Vogelmeier C, et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: A comparative analysis of 4 different cohorts. *Eur Respir J*. 2013;42:1391–401.
 35. Price DB, Baker CL, Zou KH, Higgins VS, Bailey JT, Pike JS. Real-world characterization and differentiation of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy classification. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:551–61.
 36. Lopez-Campos JL, Asensio-Cruz MI, Castro-Acosta A, Calero C, Pozo-Rodriguez F, AUDIPOC and the European COPD Audit studies. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7:e64215.