

Eficacia y seguridad de la triple terapia inhalada con formoterol/tiotropio/ciclesonida en el tratamiento de la EPOC GOLD-E

Efficacy and safety of inhaled triple therapy with formoterol/tiotropium/ciclesonide in the treatment of GOLD-E COPD

Maryalejandra Mendoza de Sifontes¹, José Bastidas Ramos², María Arias Labrador³, Rafael Gil Barrientos⁴, Miryana Silva Arguello⁵, Fanny Ochoa Ochoa⁶, Yamile Aparicio de Marín⁷

RESUMEN

Introducción: La EPOC es una causa mayor de morbi-mortalidad, con un curso crónico y progresivo que genera alto impacto. Es una enfermedad clínicamente heterogénea y las estrategias terapéuticas varían en función de ello. Las guías de consenso sustentan el uso de la terapia triple inhalada en el grupo GOLD-E. No se cuenta con literatura que sustente la indicación de la combinación formoterol/tiotropio/ciclesonida en los pacientes con EPOC. **Objetivo:** Evaluar la eficacia clínica y la seguridad de mediano plazo de la terapia inhalada: formoterol/tiotropio/ciclesonida en pacientes EPOC GOLD-E. **Metodología:** Ensayo clínico controlado, aleatorizado, no ciego, en 80 pacientes con EPOC GOLD-E, aleatorizados en 2 grupos para recibir 1 o 2 inhalaciones cada 12 horas de formoterol 6mcg/ tiotropio 9µg/ ciclesonida 200µg

en dispositivo pMDI durante 12 semanas. Se evalúan escalas de síntomas (mMRC y CAT), VEF₁, caminata de 6 minutos y exacerbaciones pre y pos intervención. **Resultados:** Setenta pacientes completaron el estudio (35 en cada grupo). La edad promedio fue 69,5 años, 67 % masculinos, con 4,8 años de diagnóstico. Tras la intervención la disnea (mMRC) disminuyó 1 punto ($p<0,001$), el CAT se redujo en 6,3 puntos ($p<0,001$), el VEF₁ se incrementó 70 mL ($p=0,07$), hubo aumento de 27 m en PC6M ($p<0,01$). Las agudizaciones se redujeron 54 % respecto al mismo lapso previo. El medicamento fue bien tolerado, solo se reporta una exacerbación severa. **Conclusión:** La triple terapia inhalada con formoterol/tiotropio/ciclesonida representa una opción terapéutica eficaz y segura para mejorar la condición clínica de pacientes con EPOC GOLD-E.

Palabras clave: EPOC, GOLD E, formoterol, tiotropio, ciclesonida.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2025.133.1.6>

ORCID: 0009-0000-7479-1704¹
ORCID: 0009-0001-9528-2527²
ORCID: 0009-0004-7500-7888³
ORCID: 0009-0005-5382-8295⁴
ORCID: 0009-0005-3708-8602⁵
ORCID: 0009-0009-5017-2656⁶
ORCID: 0009-0006-9408-6141⁷

¹Médico Especialista en Neumonología ULA. Profesor Agregado de la Facultad de Medicina ULA, Mérida-Mérida.

Recibido: 22 de octubre 2024
Aceptado: 27 de diciembre 2024

²Médico Especialista en Neumonología ULA. Mérida-Venezuela.

³Médico Especialista en Neumonología ULA. Profesor Asistente de la Facultad de Medicina ULA extensión Barinas-Venezuela.

⁴Médico Especialista en Neumonología ULA. Mérida-Venezuela.

⁵Médico Especialista en Neumonología ULA. Mérida-Venezuela.

⁶Médico Especialista en Neumonología ULA. Mérida-Venezuela.

⁷Médico Especialista en Neumonología ULA. Mérida-Venezuela.

Centro piloto y monitor de la Investigación: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida-Venezuela.

Correspondencia: Maryalejandra Mendoza de S., IAHULA, nivel emergencia, Servicio de Neumonología. Mérida-Venezuela. Correo: aleyniko01@gmail.com

SUMMARY

Background: COPD is a major cause of morbidity and mortality, with a chronic and progressive course that generates a high impact. It is clinically heterogeneous, and therapeutic strategies are different depending on this. Guidelines support the use of inhaled triple therapy in the GOLD-E group. There is no literature to support the indication of the formoterol/tiotropium/ciclesonide combination in COPD patients. **Objective:** To evaluate inhaled therapy's clinical efficacy and medium-term safety: formoterol/tiotropium/ciclesonide in GOLD-E COPD patients. **Methodology:** Controlled, randomized, non-blind clinical trial in 80 patients GOLD-E, randomized into two groups to receive one or two inhalations every 12 hours of formoterol 6mcg/tiotropium 9 µg/ciclesonide 200 µg in an pMDI for 12 weeks. Symptom scales (mMRC and CAT), FEV₁, 6-minute walk test, and exacerbations pre- and post-intervention were evaluated. **Results:** Seventy patients completed the study (35 in each group). The average age was 69.5 years, 67 % male, and 4.8 years of COPD diagnosis. After the intervention, dyspnea (mMRC) decreased by 1 point ($p < 0,001$), CAT was reduced by 6,3 points ($p < 0,001$), FEV₁ increased by 70 mL ($p = 0,07$), there was an increase of 27m in 6MWT ($p < 0,01$). Exacerbations were reduced by 54 % compared to the same previous period. The medication was well tolerated, and only one severe exacerbation was reported. **Conclusion:** Inhaled triple therapy with formoterol/tiotropium/ciclesonide represents an effective and safe therapeutic option to improve the clinical conditions quality of patients with GOLD-E COPD.

Keywords: EPOC, GOLD E, formoterol, tiotropium, ciclesonide.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una afección pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, producción de esputo y/o exacerbaciones) debido a anomalías de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que causan obstrucción persistente, a menudo progresiva, del flujo aéreo. La persistencia de síntomas respiratorios y la frecuencia de las exacerbaciones condicionan deterioro de la calidad de vida y generan una carga económica elevada, además de asociarse con desenlaces fatales (1). Al respecto, la *Global*

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) sugiere realizar la estadificación de los sujetos, porque la variabilidad de su presentación y severidad tiene importancia pronóstica. El reporte GOLD 2021 propuso pasar del sistema de clasificación espirométrica simple para la evaluación de la gravedad de la enfermedad y el tratamiento a una estrategia de evaluación combinada basada en el nivel de síntomas (mMRC o CAT™), la gravedad de la obstrucción del flujo de aire (grados GOLD 1 a 4) y la frecuencia de exacerbaciones previas. Esta clasificación se propuso para guiar el tratamiento farmacológico inicial. En el informe GOLD 2023, se propuso una nueva evolución de la herramienta de evaluación combinada ABCD que reconocía la relevancia clínica de las exacerbaciones, independientemente del nivel de síntomas del paciente. La más reciente edición 2024, clasifica a los pacientes en función de la condición clínica respiratoria, donde los grupos A y B se mantuvieron sin cambios, pero los grupos C y D se fusionaron en un solo grupo denominado “E” para destacar la relevancia clínica de las exacerbaciones, quedando así 3 grupos: A, B y E, estos últimos son los llamados: *exacerbadores o agudizadores*. Se justifica entonces, una aproximación terapéutica individualizada, con intensificación o reducción del tratamiento farmacológico según los rasgos tratables, buscando reducir los síntomas, la frecuencia y severidad de las agudizaciones, mejorar el estado de salud y la tolerancia al ejercicio (1).

En los pacientes agudizadores la triple terapia con broncodilatadores beta-adrenérgicos de acción prolongada (LABA) + broncodilatadores antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) + corticoides inhalados (ICS) constituye un paso de adición a la terapia doble estándar (LABA/LAMA) cuando existe eosinofilia periférica >300 células/ μ L o >100 células/ μ L con fracaso terapéutico de la terapia LAMA/LABA (1,2).

Estudios pioneros como el de Welte y col., en el 2009, con ICS/LABA + tiotropio (LAMA) durante 12 semanas dan constancia que la triple terapia proporciona mejoras rápidas y sostenidas en la función pulmonar, el estado de salud, los síntomas y las actividades matutinas, y reduce las exacerbaciones graves (3). La evidencia reciente sobre la base de terapia triple en un solo inhalador, como los ensayos TRILOGY

2016 (4), TRINITY 2017 (5), FULFIL 2017 (6), IMPACT 2018 y 2020 (7-8), TRIBUTE 2018 (9), KRONOS 2018 (10), ETHOS 2020 (11), TRICOP 2021 (12), TRIOPTIMIZE 2022 (13) y TRIBUNE 2023 (14), han generado contundente información para aseverar que las distintas combinaciones fijas de LABA/LAMA/ICS en pacientes con EPOC moderada a grave y con un fenotipo exacerbador mejoran de forma significativa los síntomas respiratorios, la calidad de vida relacionada con la salud, aumentan la función pulmonar medida por el VEF_1 , y condicionan un claro beneficio en la reducción del riesgo de futuras exacerbaciones y hospitalizaciones.

El número de exacerbaciones y su severidad son el principal factor que influye en el riesgo de eventos futuros (15), incidiendo directamente sobre el pronóstico y la mortalidad (16). La triple terapia inhalada LABA/LAMA/ICS comparada con terapia dual LABA/LAMA ha demostrado en los ensayos clínicos controlados con análisis pre-especificado del resultado de mortalidad que reduce el riesgo relativo de muerte: IMPACT HR 0,72 (IC 95 % 0,53-0,99) y ETHOS HR: 0,51 (IC 95 % 0,33-0,80) en pacientes con perfil del tipo GOLD-E (7,11).

Ensayos de la vida real como el reciente TRITRIAL confirman los beneficios de la terapia triple inhalada en un dispositivo único para mejorar el estado de salud, mejorar la adherencia al tratamiento y el grado de satisfacción del paciente exacerbador de EPOC con enfermedad leve a moderada (17).

En el año 2011 es publicado ante la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual la composición farmacéutica de furoato de formoterol (LABA)+bromuro de tiotropio (LAMA)+ ciclesonida (ICS), para el tratamiento de enfermedades respiratorias, particularmente en asma y EPOC (18). El documento señala los aspectos farmacológicos relevantes para la creación de este fármaco combinado, en función de las propiedades físicas particulares de cada uno de sus elementos para uso en inhaladores presurizados. En el año 2012 a través de un método de cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa se verifica la estabilidad de la molécula simultánea de formoterol/tiotropio/ciclesonida

en un inhalador de dosis medida presurizada (pMDI) (19).

La ciclesonida es un corticosteroide inhalado de alta potencia que se utiliza principalmente en el tratamiento farmacológico del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) estable, debido a su naturaleza de acción prolongada; si bien la evidencia le respalda ampliamente para su indicación en asma, su prescripción tiene poca frecuencia en la EPOC en comparación a los ICS más conocidos (20). En el anuario del Congreso de la Sociedad Europea Respiratoria del 2013 un pequeño ensayo clínico con ciclesonida en pacientes con eosinofilia demostró disminuir el conteo de estas células a la par que mejora la sintomatología cuando fue administrado en conjunto con un LABA (21).

Para el escrutinio regulatorio y para definir el valor de la triple terapia con formoterol/tiotropio/ciclesonida es necesario proporcionar evidencia de un estudio prospectivo para responder algunas preguntas clave sobre la eficacia clínica real, el perfil de seguridad y la dosis óptima a emplear (22). Es por ello que este estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia clínica de la triple terapia inhalada: formoterol/tiotropio/ciclesonida en el tratamiento de los pacientes con EPOC categorizados como GOLD E, a través de las herramientas de monitoreo estándar de la enfermedad y luego de un pulso de mediano plazo de tratamiento.

MÉTODOS

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, no ciego, realizado en 4 localidades venezolanas, en pacientes con EPOC (corroborada por espirometría $VEF_1/CVF < 0,7$ pos broncodilatador), clasificados como GOLD-E según los criterios GOLD 2024, de ambos sexos, entre 40 y 80 años, en independencia de su tiempo de diagnóstico y tratamiento controlador previo, en condición de estabilidad (más de 30 días de su última agudización).

Se excluyeron pacientes con incapacidad física para realizar las pruebas de evaluación, aquellos con 2 o más episodios de neumonía en el

último año y quienes tuvieran una comorbilidad descompensada al momento del inicio de la investigación.

Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos según el orden de ingreso al estudio, el grupo de número impar recibió 1 inhalación cada 12 horas de furoato de formoterol 6 μ g/ bromuro de tiotropio 9 μ g/ ciclesonida 200 μ g y el grupo de número par recibió 2 inhalaciones cada 12 horas del mismo medicamento, en un dispositivo pMDI con inhalocámara de sistema flow-vu, durante 12 semanas, luego de ser instruidos sobre su uso adecuado y verificarlo.

Inmediatamente antes de iniciar y en menos de 72 horas de culminar las 12 semanas del ensayo se les realizó a la totalidad de los pacientes las siguientes evaluaciones: Cuestionario de disnea mMRC (interrogado), cuestionario de evaluación de EPOC (CAT) en su versión validada al español (impreso y autoadministrado), espirometría pre y pos broncodilatador de acuerdo a las recomendaciones de la *American Thoracic Society* (ATS) y prueba de caminata de 6 minutos con protocolo estándar de motivación (2 pruebas con intervalo de descanso de 60 minutos) siguiendo las recomendaciones de la ATS (23-24).

Para evaluar el perfil de seguridad a cada paciente se le entregó una lista de cotejo con síntomas adversos reconocidos del uso de cada uno de los fármacos de la combinación formoterol/ tiotropio/ciclesonida, en la cual debían señalar si ocurría el síntoma y la fecha en que sucedía para contabilizar el número total de eventos. También se les instruyó a anotar en una lista paralela la cantidad de veces que debieron usar inhaladores broncodilatadores de acción corta (SABA) adicional al tratamiento controlador.

Los pacientes fueron contactados en una primera visita, a las 4 semanas de inicio del ensayo para evaluar nuevamente la técnica inhalatoria, corroborar la adherencia, conocer si reportan efectos que deban ser tratados y para la reposición de medicamento para las siguientes 8 semanas. A los pacientes se les contactó vía telefónica alrededor de la semana 8 del estudio con los mismos fines de seguimiento.

Se definió como efecto adverso mayor aquel que condicionara internación o muerte derivada del uso de la triple terapia inhalada. Se evaluaron

el número y severidad de exacerbaciones de EPOC (EEPOC) ocurridas durante el ensayo; los criterios de exacerbación de EPOC y su manejo fueron definidos por sus médicos tratantes. Se estipuló abandono como aquel mayor a 15 días de suspensión del medicamento y se identificaron las causas del mismo.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela, único centro hospitalario donde se realizó el ensayo, en el resto de las 3 localidades los pacientes fueron captados de las consultas privadas de Neumonología. La investigación se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki (1964 y enmiendas). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para su participación voluntaria en el estudio y el uso de sus datos.

Análisis estadístico

En el análisis de datos se usó el software *Statistical Package for Social Sciences* de IBM, versión 25 para Windows. Las variables continuas se resumen por número de casos, media y desviación estándar (DE). Las variables categóricas se resumen empleando recuentos de pacientes y porcentajes. Para el procesamiento inferencial de la data se aplicaron las pruebas de coeficiente de correlación de Pearson, T de Student de muestras pareadas o independientes según correspondiese intragrupos o intergrupos. Se utilizaron las pruebas de Chi-Cuadrado o coeficiente de proporciones Z para el contraste de variables categóricas. Se indica intervalo de confianza del 95% cuando corresponde. El nivel de significación estadística para este análisis se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Ochenta pacientes con EPOC GOLD-E fueron enrolados en el ensayo; diez pacientes no completaron el estudio; 4 muertes (1 insuficiencia cardíaca descompensada, 1 cáncer de pulmón diagnosticado durante la investigación, 1 insuficiencia respiratoria no corregida en

domicilio, 1 causa desconocida en domicilio lejano), la proporción de mortalidad se sitúa en 5 %, ninguna atribuible directamente al uso de la triple terapia inhalada. Seis pacientes abandonaron el ensayo, las causas de abandono referidas fueron: 2 no percepción de efecto, 2 condición psiquiátrica no compensada, 1 mudanza, 1 intervención quirúrgica mayor, siendo la proporción de abandono de 7,5 %.

Setenta pacientes completaron el ensayo con formoterol/tiotropio/ciclesonida, los cuales pertenecían en partes iguales al grupo impar y par. Las características demográficas se precisan en el Cuadro 1, observando homogeneidad

entre los grupos de intervención para todas las variables evaluadas. La mayoría eran hombres, con una edad promedio de 69,5 años; tenían una importante tasa de enfermedades comórbidas (75,7 %): la hipertensión arterial fue la condición más prevalente (64,7 %), seguida de la cardiopatía (17,1 %) y trastornos de ansiedad y depresión (11,4 % y 10 %, respectivamente). La historia de tabaquismo fue constatada en la mayoría de los pacientes con una carga severa, los riesgos respiratorios ocupacionales para EPOC fueron reportados por el 60 % de los pacientes y la exposición a biomasa en cerca del 50 % de los pacientes.

Cuadro 1. Variables demográficas de los pacientes con EPOC GOLD-E según grupo de intervención

Variables Demográficas	Global (n=70)	Grupo Impar (n=35)	Grupo Par (n=35)	P
Edad (años), media (DE)	69,5 (±9,3)	70,6 (±8,5)	68,4 (±10,1)	0,31*
Sexo masculino (%)	47 (67,1 %)	25 (71,4 %)	22 (62,9 %)	ns#
Tabaquismo (%)	60 (85,7 %)	30 (85,7 %)	30 (85,7 %)	ns#
IPA (paq/año), media (DE)	36,8 (±24,1)	37,1 (±23,4)	36,5 (±25,1)	ns#
Biomasa (%)	34 (48,6 %)	34 (48,6 %)	34 (48,6 %)	ns#
Riesgo Ocupacional (%)	42 (60 %)	22 (62,9 %)	20 (57,1 %)	ns#
Comorbilidades (%)	53 (75,7 %)	25 (71,4 %)	28 (80 %)	ns#

IPA: Índice paquete/año. *Prueba t – #Prueba de proporciones Z

La historia clínica de la EPOC, así como las características clínicas y funcionales, se muestran en el Cuadro 2. Los pacientes tienen un promedio de enfermedad cercano a los 5 años, pudiendo observar que la mayoría de los pacientes se encuentran en estadios avanzados (clases III y IV que se corresponden con $VEF_1 < 50\%$). Cerca de un 60 % de los pacientes usan algún tratamiento controlador de acción prolongada, en su mayoría ICS/LABA (56,7 %). No fue prevalente en este grupo de pacientes la hipertensión pulmonar, la insuficiencia respiratoria crónica, ni la desnutrición asociada a la EPOC. El promedio de exacerbaciones en el último año fue de 2,6 episodios con una media de ingresos de 0,5 en el mismo lapso; la mayoría de los pacientes tuvieron su última agudización entre las 4 y 12 semanas previas al estudio. Los pacientes estaban muy sintomáticos con un promedio de disnea mMRC

2,7/4 unidades y un CAT de 19,3/40 puntos. Se evidencia la obstrucción importante del flujo aéreo con VEF_1 promedio de 1,1 litros, y caminan en promedio 381 metros, que equivale al 66,1 % de la distancia esperada según la ecuación de referencia local de Los Andes.

De los resultados de la intervención

Todas las variables clínicas exhibieron mejoría significativa en independencia de la dosis de formoterol/tiotropio/ciclesonida empleada, luego de las 12 semanas de intervención (Cuadro complementario 1). La disnea disminuyó de 2,7 puntos a 1,7 puntos ($p < 0,001$ IC 95% 0,87 – 1,22), con una diferencia clínica de 1 unidad (Figura 1). La proporción de tos disminuyó de 43 % a 31 % y la expectoración de 39 % a 30 % ($p < 0,01$ para ambos casos).

Cuadro 2. Características clínicas y funcionales de los pacientes con EPOC GOLD-E según grupo de intervención

Características de la EPOC	Global (n=70)	Grupo Impar (n=35)	Grupo Par (n=35)	P
Tiempo Dx (años) media (DE)	4,8 (±4,8)	4,8 (±4,5)	4,7 (±5,3)	0,91*
Clasificación Funcional (%)				
GOLD 1	5 (7,1 %)	3 (8,6 %)	2 (5,7 %)	
GOLD 2	22 (31,4 %)	13 (37,1 %)	9 (25,7 %)	ns#
GOLD 3	28 (40 %)	11 (31,4 %)	17 (48,6 %)	
GOLD 4	15 (21,4 %)	8 (22,9 %)	7 (20%)	
Eosinófilos periféricos (cel mm ³)	310,2 (±148,16)	306,1 (±166,1)	328,8 (±138,9)	0,76*
Uso Terapia prolongada (%)	37 (58,9 %)	15 (42,9 %)	22 (62,9 %)	ns#
HP concurrente (%)	8 (11,4 %)	2 (5,7 %)	6 (17,1 %)	ns#
IRC concurrente (%)	19 (27,1 %)	7 (20 %)	12 (34,3 %)	ns#
Desnutrición asociada (%)	8 (11,4 %)	4 (11,4 %)	4 (11,4 %)	ns#
Exacerbaciones (#/año) media (DE)	2,6 (±1,1)	2,5 (±0,9)	2,7 (±1,2)	0,39*
Admisiones (#/año) media (DE)	0,5 (±0,6)	0,4 (±0,6)	0,6 (±0,7)	0,39*
Ultima Exacerbación (%)				
1-3 meses	44 (62,9 %)	22 (62,9 %)	22 (62,9 %)	
3-6 meses	20 (28,6 %)	8 (22,9 %)	12 (34,3 %)	ns#
6-12 meses	6 (8,6 %)	5 (14,2 %)	1 (2,8 %)	
Disnea (mMRC) media (DE)	2,7 (±1,1)	2,7 (±1,1)	2,7 (±1,2)	0,83*
Tos Crónica (%)	30 (42,9 %)	16 (45,7 %)	14 (40 %)	ns#
Expectoración C. (%)	27 (38,6 %)	16 (45,7 %)	11 (31,4 %)	ns#
CAT (puntos) media (DE)	19,3 (±7,2)	18,1 (±7,2)	20,5 (±6,8)	0,15*
CVF (L) media (DE)	2,4 (±0,8)	2,6 (±0,9)	2,3 (±0,8)	0,10*
VEF ¹ (L) media (DE)	1,1 (±0,5)	1,2 (±0,6)	1,0 (±0,4)	0,16*
VEF ¹ /CVF media (DE)	46,0 (±12,9)	45,6 (±13,1)	46,5 (±13,1)	0,77*
Caminata 6 min (m) media (DE)	381,4 (±117,4)	395,0 (±109,5)	367,8 (±124,8)	0,33*

HP: Hipertensión pulmonar, IRC: Insuficiencia respiratoria crónica, CVF: Capacidad vital forzada. VEF¹: Volumen espiratorio forzado primer segundo. *Prueba t – Prueba de proporciones Z

Cuadro complementario 1.

Variabes clínicas y de función pulmonar medidas antes y después del tratamiento en los pacientes de EPOC GOLD-E según grupo de intervención

Variable	Global (n=70)				Grupo Impar (n=35)				Grupo Par (n=35)			
	Pre	Pos	p	DCS	Pre	Pos	P	DCS	Pre	Pos	p	DCS
Disnea(mMRC)	2,7	1,7	0,001	-1	2,7	1,6	0,001	-1,1	2,7	1,8	0,001	-0,9
Tos C. (%)	43 %	31 %	0,001	-	46 %	34 %	0,001	-	40 %	28 %	0,001	-
Expectoración	39 %	30 %	0,001	-	46 %	29 %	0,001	-	31 %	20 %	0,00	-
CAT (puntos)	19,3	12,9	0,001	-6,3	18,1	11,6	0,001	-6,5	20,5	14,4	0,0011	-6,1
CVF (L)	2,42	2,50	0,13	0,08	2,58	2,69	0,17	0,11	2,25	2,32	0,44	0,07
VEF ¹ (L)	1,10	1,17	0,07	0,07	1,20	1,26	0,23	0,06	1,02	1,06	0,16	0,04
VEF ¹ /CVF	46,0	45,6	0,56	-	45,6	45,2	0,70	-	46,5	46,1	0,65	-
PC6 min (m)	381,4	408,6	0,001	27,2	395,0	424,8	0,001	29,8	367,8	391,42	0,04	23,62

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TRIPLE TERAPIA INHALADA

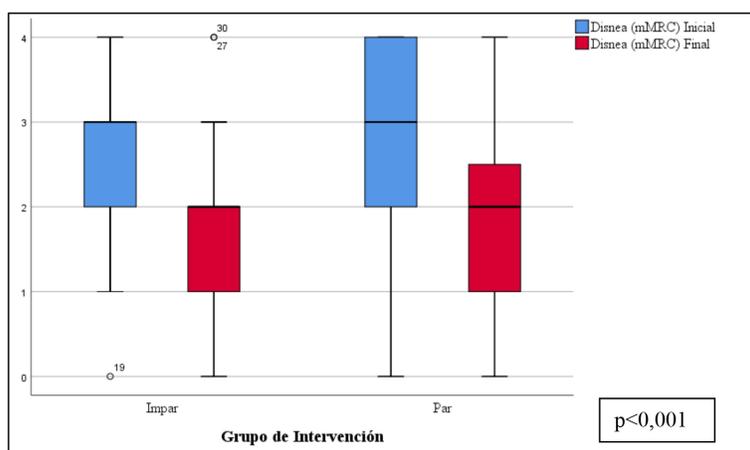


Figura 1. Comparación de la disnea (mMRC) de los pacientes con EPOC GOLD-E antes y después de la intervención según grupo.

El cuestionario CAT disminuyó de 19,3 puntos a 12,9 puntos en la población general tras la intervención de 12 semanas con formoterol/tiotropio/ciclesonida ($p < 0,001$, IC 95% 4,62 –

8,03), con una diferencia clínica de -6,3 puntos, que se mantuvo igual entre los grupos (impar -6,5 puntos y par -6,1 puntos, $p < 0,001$ en ambos casos) (Figura 2).

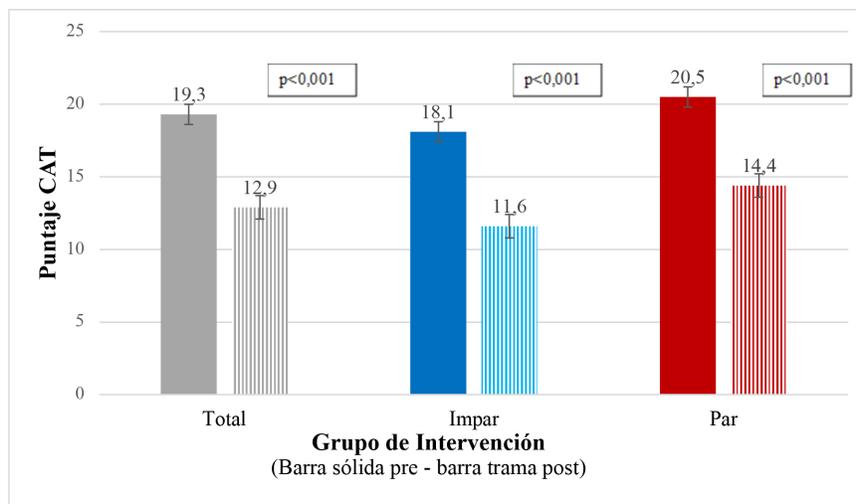


Figura 2. Comparación del puntaje CAT de los pacientes con EPOC GOLD-E antes y después de la intervención según grupo.

Se observó una disminución del grado de obstrucción medido por el incremento del VEF¹ tras la intervención, el cual fue tangencialmente significativo para el grupo en general ($p = 0,07$)

y para el grupo impar, y fue significativo para el grupo par ($p = 0,06$ y $p = 0,04$ impar y par, respectivamente). La diferencia clínica fue de +70 mL para toda la población, +60 mL para el

grupo impar y +40 mL para el grupo par. No hubo incremento estadísticamente significativo de la CVF ($p=0,13$) en el grupo completo, ni en los subgrupos ($p=0,23$ y $p=0,44$ impar y par, respectivamente). La diferencia clínica de la CVF global fue de +80 mL, +110 mL para el grupo impar y +70 mL para el grupo par.

La distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos fue mayor luego del pulso de tratamiento, se incrementó globalmente de 381,4 a 408,6 metros ($p<0,001$) con una tendencia similar en cada uno de los grupos de intervención. La diferencia clínica observada fue de +27,2 m en el grupo general, +29,8 m en el grupo impar y +23,62 m en el par.

Cuarenta y cuatro pacientes reportaron exacerbaciones en las 12 semanas previas al ingreso (22 del grupo par y 22 del grupo impar) equivalente al 62,9 % del total, el cual se redujo a 19 pacientes (9 grupo par y 10 grupo impar) correspondiente al 27,1 % del total, evidenciando una disminución del 56,8 % de la incidencia de exacerbaciones (prueba Z $p<0,05$). Dieciséis pacientes (22,9 %) tuvieron que ser hospitalizados en las 12 semanas previas al ingreso al estudio, número que se redujo a 1 paciente del grupo par (1,4 %) lo que representa una reducción superior al 90 % de la tasa de internación por EEPOC durante el ensayo (prueba Z $p<0,05$) (Figura 3).

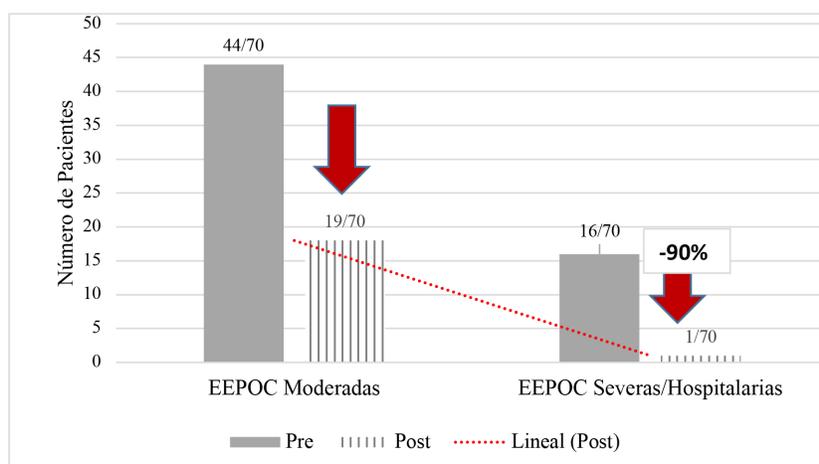


Figura 3. Comparación de la proporción de exacerbaciones de EPOC moderadas y severas de los pacientes con EPOC GOLD-E antes y después de la intervención.

El promedio de uso de SABA durante el ensayo fue de 7,68 días para el grupo impar y 5,20 días en el par, $p=0,57$.

De los efectos adversos

El paciente con EEPOC que ameritó hospitalización fue el único evento mayor reportado. Como fue comentado al inicio de los resultados, 3 de las 4 muertes ocurridas en el ensayo no son atribuibles al uso de la triple terapia con formoterol/tiotropio/ciclesonida, quedando un fallecimiento del que no pudo ser

constatada la causa por ocurrir en domicilio sin asistencia médica.

Treinta y ocho pacientes (54,2 %), 18 del grupo impar y 20 del grupo par informaron efectos adversos menores relacionados al uso de la triple terapia inhalada. Un total de 110 veces fueron reportados síntomas durante las 12 semanas de tratamiento, observándose que la mayoría de estos acontecieron en las primeras semanas de uso. Los síntomas más prevalentes se correspondieron con los de la cavidad oral: sequedad bucal (27,1 %), dolor de garganta (15,7 %), disfonía (10 %), sensación de carraspeo

(8,6 %); le siguen los síntomas nasales: secreción nasal (8,6 %), obstrucción nasal (7,1 %) y estornudos (4,3 %); en la esfera cardiovascular

solo se reportan palpitaciones (7,1 %). Cefalea es señalada alguna vez por 12,9 % de los pacientes (Figura 4).

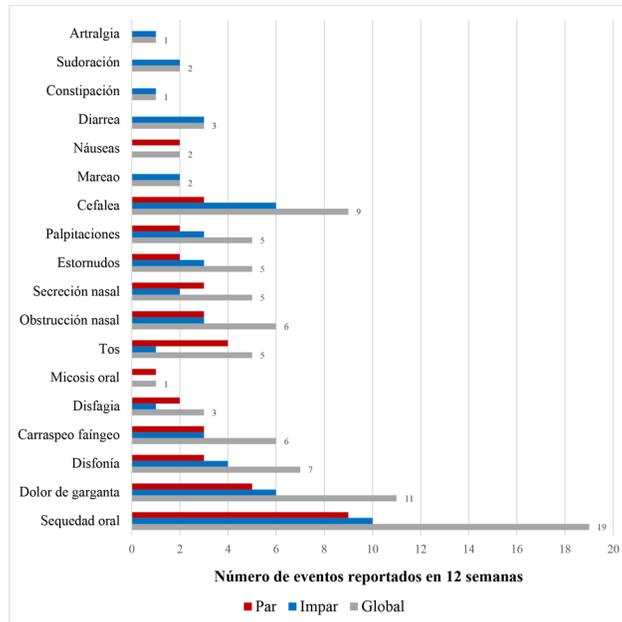


Figura 4. Recuento de eventos adversos reportados por los pacientes con EPOC GOLD-E según grupo intervención.

Al finalizar el estudio 60 pacientes (85,7 %) manifestaron sentirse mejor y expresaron su deseo de continuar con la medicación.

DISCUSIÓN

La triple terapia inhalada LABA/LAMA/ICS tiene indicaciones precisas en el manejo de la EPOC con fenotipo exacerbador que cursa con eosinofilia periférica; la evidencia es determinante en demostrar que estabiliza los episodios de agudizaciones recurrentes y mejora sustancialmente la condición clínica de los pacientes, sin embargo, no hay claridad en las guías si esta terapia triple debe ser administrada de forma permanente, si debe reducirse a LABA/LAMA en una temporalidad determinada o bajo ciertos criterios objetivos, por lo que los estudios referenciados previamente se realizaron con temporalidades diferentes: intervenciones en

3, 6, 9 o 12 meses. Si bien el presente estudio es relativamente más corto, las conductas de seguimiento y objetivos de investigación pueden compararse con otros estudios de triple terapia de combinaciones diferentes en un inhalador único. La relevancia del presente ensayo radica en ser el primero que adiciona ciclosonida a una combinación LABA/LAMA en un dispositivo único.

Independientemente del grupo de intervención, nuestros hallazgos demuestran que el promedio de la disnea (mMRC) disminuyó una unidad del promedio inicial, también disminuyó la proporción de pacientes con tos y expectoración crónica. La literatura muestra que en la mayoría de los estudios se evalúa la disnea a través del índice transicional de disnea (TDI) y en todos ellos es clara la reducción de este síntoma. Por otra parte, aunque no se obtuvo una diferencia significativa para mMRC, el hecho de una reducción de una unidad de 4 unidades totales de la escala es

importante y resulta mayor al descenso reportado por Tomisa y col., de 0,33 unidades ($p < 0,0001$) tras una intervención de 52 semanas con formoterol/glicopirronio/beclometasona (25). Estos mismos autores mostraron una reducción del 9 % de la tos crónica y un valor cercano al 20 % de la expectoración, que coincide con lo reportado en el estudio TRIOPTIMIZE y el presente estudio (13).

Nuestros hallazgos muestran que el cuestionario CAT disminuyó en 6,3 puntos luego de 12 semanas de tratamiento con formoterol/tiotropio/ciclesonida. Kon y col. (26) estimaron que la diferencia mínima importante del CAT es de 2 puntos, particularmente en respuesta a estudios de intervención, por lo que el resultado de este estudio lo triplica, independientemente de la dosis del medicamento empleada. El CAT como instrumento sencillo, eficiente y ampliamente validado es empleado en la mayoría de los ensayos de triple terapia. Así, en el estudio masivo IMPACT con vilanterol/umeclidinium/fluticasona se observó una mejoría de las medias de mínimos cuadrados del CAT con un cambio global de - 2,0 unidades a la semana 52; el TRITRIAL mostró en su primer corte de 6 meses una mejoría de 4,7 puntos ($p < 0,0001$) y alcanzó los 6,3 puntos ($p < 0,0001$) al finalizar los 12 meses de tratamiento; mientras que el TRIBUNE logró una reducción del instrumento similar a la del presente estudio de 5,8 puntos en el corte de 12 semanas; y es el TRICOP el que parece tener la mejor respuesta de todos con una diferencia de 7,2 puntos a los 6 meses (estos tres últimos ECA con la combinación fija de formoterol/glicopirronio/beclometasona). Uno de los criterios de selección de TRICOP fue no estar tratados adecuadamente según el criterio médico, condición similar a las características encontradas en el presente estudio en el que un gran porcentaje de pacientes no recibían medicación o recibían ICS/LABA, lo que indica que los efectos sobre los síntomas y la calidad de vida pudieran ser superiores al iniciar terapia triple en pacientes con inadecuado tratamiento controlador para su estado funcional (7,13,14,17).

En relación con la obstrucción del flujo aéreo, el VEF¹, valor que expresa el grado de severidad de la obstrucción, se incrementó luego de la intervención farmacológica de triple terapia inhalada con formoterol/tiotropio/

ciclesonide. Jones señala que, aunque la mejoría de la obstrucción no es un objetivo del manejo de la EPOC, la diferencia mínima importante es un incremento de 100 mL o del 5 % de su valor basal, sin definir temporalidad para conseguir estos resultados (27). Aunque el incremento del VEF¹ en nuestra cohorte no tuvo significancia estadística ($p = 0,07$), la diferencia de 70 mL es clínicamente significativa pues equivale al 6 % de mejoría de una población severamente obstruida (promedio de VEF¹ basal de 1,1 L) similar a TRIBUNE (5,7 % de incremento). Todos los estudios que evalúan VEF¹ como un resultado de manejo con terapia triple señalan un incremento del mismo tras la intervención. En el caso de IMPACT en sus tres brazos hay mejoría, pero esta es 5,4 % mayor en las pacientes con combinación triple fija, mientras que TRINITY señala un incremento de 60 mL respecto a monoterapia con tiotropio. KRONOS indica una diferencia de 22 mL respecto al valor inicial (pre-LAMA/LABA o triple terapia), mientras que TRICOP fue de 100 mL (4,5,7,10,11,14).

La obstrucción en EPOC como lo indica su mismo nombre es crónica y progresiva, se espera de los fármacos que estabilicen los parámetros funcionales y de esta forma ralenticen la historia natural de la enfermedad, por lo que la triple terapia en este estudio cumple este requisito, al menos durante un pulso de mediano plazo de 12 semanas.

La triple terapia formoterol/tiotropio/ciclesonida logró un aumento global de la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos de 27,24 m, esta mejoría fue discretamente mayor para el grupo impar. Jones identifica un incremento de 26 ± 2 m en pacientes con EPOC severa; la evidencia de la triple terapia no evalúa pruebas de ejercicio, por lo que este hallazgo positivo es importante. Caminar más, implica mejor tolerancia a las actividades de la vida diaria, mayor independencia, se correlaciona con mejor pronóstico de mortalidad de acuerdo con el índice BODE y es consistente con mayor estabilidad para cualquier paciente neumópata crónico (27-29).

Al evaluar la historia de las exacerbaciones durante las 12 semanas de terapia con formoterol/tiotropio/ciclesonida, se observó que 51/70 pacientes (72,9 %) estuvieron libres de crisis,

sin diferencias significativas entre los grupos de intervención. La reducción de exacerbaciones moderadas fue 56,8 % y de exacerbaciones severas que ameritaron hospitalización del 90 % respecto al período inmediato de 12 semanas antes del ingreso al estudio. TRINITY muestra una reducción de la tasa de eventos de 0,46 por la terapia triple respecto a 0,57 de LAMA, mientras que TRIBUTE indica una disminución del 84 % en las EEPOC severas con el uso de terapia triple vs. doble LABA/LAMA. ETHOS y TRILOGY señalan una reducción de la tasa de eventos del 24 % y 23 %, respectivamente. El robusto ensayo IMPACT no solo afirma la reducción de la tasa de exacerbaciones, sino que también señala el incremento del tiempo antes de la ocurrencia del primer evento en los pacientes con LABA/LAMA/ICS respecto a LABA/ICS o LABA/LAMA en independencia del rango de eosinófilos. Todo ello pone en evidencia que la adición de un tercer elemento como el corticosteroide inhalado a la terapia broncodilatadora en los pacientes exacerbadores redundaría en una disminución absoluta del número de eventos, favoreciendo la estabilidad tanto desde el punto de vista inflamatorio como clínico de la enfermedad, incidiendo, como ha sido demostrado ampliamente en la literatura, sobre la reducción del riesgo de mortalidad (4-6,9,11).

Respecto a la seguridad del tratamiento con la triple terapia con formoterol/tiotropio/ciclesonida, se observó que el 54,2 % de los pacientes registraron algún efecto indeseable relacionado con el uso del inhalador pMDI triple combinado durante las 12 semanas del ensayo, con una proporción discretamente mayor en el grupo par (57,1% vs. 51,4 %, $p > 0,05$). La totalidad de estos eventos adversos fueron considerados como leves y escasos (ocurrencia de síntomas 110 veces en 90 días en 70 pacientes), los cuales no condujeron a abandono del tratamiento, y la tolerabilidad fue mejor luego del segundo mes de uso. La mayoría de estos fueron de tipo local y bien caracterizados para los esteroides inhalados (disfonía, dolor y carraspeo de garganta), los LAMA (sequedad bucal y obstrucción nasal) y los LABA (palpitaciones y cefalea). Tanto el tipo de efectos locales como el porcentaje de efectos adversos menores hallados en esta investigación es similar a los reportados en los estudios ETHOS

61,7%, TRIBUTE 64 %, TRILOGY 54 %, TRINITY 55 %, y mayor a TRITRAL 36 % y TRIVOLVE 25,2 % (4,5,9,11,17,30).

Siempre existe la sospecha si el dispositivo de administración del fármaco tiene influencia sobre los efectos indeseables, al respecto el estudio TRI-D que compara un dispositivo pMDI con inhaladores de polvo seco (DPI) evidenció que el tipo y proporción de efectos adversos locales y pulmonares son similares entre los dos dispositivos de entrega de la terapia triple combinada en un único inhalador, con eficacia y seguridad similar (31).

En este estudio no fue reportada ninguna neumonía, evento que oscila en alrededor del 2-4 % en muchas investigaciones; en un solo paciente se reportó una infección micótica del tracto respiratorio superior (1,4 %), menor que la incidencia señalada en KRONOS (10 %) y ETHOS (5,6 %) (10-11).

Respecto a los efectos adversos graves, solo aconteció una hospitalización por EEPOC, ya que la muerte relacionada con condición cardíaca no fue adjudicada al tratamiento triple inhalado sino a la condición de falla cardíaca crónica de base. En los grandes estudios la tasa de efectos adversos graves fluctúa entre 4 % y 22%. Por supuesto, estos eventos están relacionados con la duración del ensayo clínico y con el hecho que los pacientes con EPOC usualmente son multimórbidos, por lo que es esperable que un estudio mediano plazo como este, reporte una menor incidencia global respecto a uno de largo plazo.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Una de ellas, es la muestra pequeña si se compara con la gran mayoría de los estudios publicados en la literatura, también el tiempo de duración de la investigación fue menor al de los ensayos más actuales de 6 y 12 meses, por lo que no es posible determinar si los hallazgos encontrados en 12 semanas se mantendrán en un lapso mayor. Sin embargo, hay que destacar que en los estudios a mayor plazo se realizaron cortes preliminares de 12 semanas en los que es factible observar que las tendencias se mantienen en las evaluaciones sucesivas hasta culminar el ensayo. Finalmente, reconocemos que la falta de un grupo control es una limitante de esta investigación, pero las estrategias objetivas de medición de los

desenlaces estudiadas aquí son muy similares a otros ensayos, lo que permite la comparación entre los mismos.

ABREVIATURAS

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

mMRC: escala de disnea modificada del Medical Research Council.

CAT: COPD Assessment Test.

VEF¹: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

PC6M: prueba de caminata de 6 minutos.

CONCLUSIÓN

La triple terapia con formoterol/tiotropio/ciclesonida BID administrada en un dispositivo único pMDI con inhalocámara en las 2 dosis empleadas en este ensayo es eficaz para mejorar los síntomas respiratorios, la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la incidencia de exacerbaciones en los pacientes con EPOC moderada-severa, clasificados como GOLD-E durante un pulso de mediano plazo de 12 semanas, con una seguridad similar al resto de las combinaciones fijas de triple terapia inhaladas más comúnmente empleadas.

Fondos

Este estudio fue patrocinado por BioMercy.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener vínculos económicos con la empresa patrocinante, ni con ninguna otra compañía farmacéutica.

Investigación original del Grupo de Investigación de Enfermedades respiratorias de la Universidad de Los Andes, Venezuela, ZG-ERE-M-01-16-07.

REFERENCIAS

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report. Disponible en: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
2. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021: Updated Pharmacological treatment of stable COPD. Arch Bronconeumol. 2022;58(1):69-81.
3. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(8):741-750.
4. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2016;388(10048):963-973.
5. Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): A double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2017;389(10082):1919-1929.
6. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(4):438-446.
7. Lipson D, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, for the IMPACT Investigators. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018;378:1671-1680.
8. Tabberer M, Jones CE, Kilbride S, Halpin DMG, Lomas DA, Pascoe S, et al. Single-Inhaler Triple Therapy and Health-Related Quality of Life in COPD: The IMPACT Study. Adv Ther. 2020;37(9):3775-3790. Erratum in: Adv Ther. 2022;39(3):1446.
9. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10125):1076-1084. Erratum in: Lancet. 2018;391(10125):1022.
10. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with

- budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): A double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747-758. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):e55. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):e9.
11. Rabe K, Martinez F, Ferguson G, Wang C, Singh D, for the ETHOS Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383:35-48.
 12. Marth K, Renner A, Pohl W, TRICOP - A Real-world effectiveness study with a single-inhaler extrafine triple therapy over 52 weeks in Austrian patients with COPD. *Respir Med.* 2021;182:106398.
 13. Gessner C, Trinkmann F, Bahari Javan S, Hövelmann R, Bogoevska V, Georges G, et al. Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany - The TriOptimize Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:3019-3031.
 14. Porpodis K, Bartziokas K, Chatziapostolou P, Korkontzelou A, Katerelos P, Efstathopoulos P, et al. Extrafine single inhaler triple therapy effect on health status, lung function and adherence in COPD patients: A Panhellenic prospective non-interventional study - The TRIBUNE study. *Respir Med.* 2023;212:107219.
 15. Çolak Y, Afzal S, Marott JL, Nordestgaard BG, Vestbo J, Ingebrigtsen TS, et al. Prognosis of COPD depends on severity of exacerbation history: A population-based analysis. *Respir Med.* 2019;155:141-147.
 16. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev.* 2010;19(116):113-118.
 17. Richeldi L, Schino P, Bargagli E, Ricci A, Rocca A, Marchesani F, et al. TRITRIAL: The Impact of Fixed Triple Therapy with Beclomethasone/Formoterol/Glycopyrronium on Health Status and Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in an Italian Context of Real Life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:475-487.
 18. WO2011093819 - New Pharmaceutical Combination Comprising Tiotropium. Disponible en: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2011093819>.
 19. Trivedi RK, Chendake DS, Patel MC. A Rapid, Stability-Indicating RP-HPLC Method for the Simultaneous Determination of Formoterol Fumarate, Tiotropium Bromide, and Ciclesonide in a Pulmonary Drug Product. *Sci Pharm.* 2012;80(3):591-603.
 20. De Coster DA, Jones M. Tailoring of corticosteroids in COPD management. *Curr Respir Care Rep.* 2014;3(3):121-132.
 21. Kume, H, Nishiyama, O, Higashimoto, Y, Nakajima, H, Tohda, Y. Effects of ciclesonide on the management of stable COPD with airway eosinophilia. *Eur Respir J.* 2013;42(Suppl 57):3651.
 22. Heddini A, Sundh J, Ekström M, Janson C. Effectiveness trials: Critical data to help understand how respiratory medicines really work? *Eur Clin Respir J.* 2019;6(1):1565804.
 23. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarovic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):e70-e88.
 24. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(10):1185.
 25. Tomisa G, Horváth A, Sánta B, Kovács T, Szabó M, Lovász O, et al. Rapid Improvement of Symptom Scores and QoL on Short-Term with Extrafine Fixed Triple Inhaled Therapy and Patient Characteristics in Moderate COPD in a Real-Life Setting. *Ann Clin Case Rep.* 2022;7(1):2232.
 26. Kon SS, Canavan JL, Jones SE, Nolan CM, Clark AL, Dickson MJ, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: A prospective analysis. *Lancet Respir Med.* 2014;2(3):195-203.
 27. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, Decramer M, Mahler DA, Wedzicha JA. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):250-255.
 28. Marin Carrillo, Bermúdez Gómez. EPOC: Caminata de 6 minutos y su relación con mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Rev Colomb Neumol.* 2013;24(4):198-199
 29. Celli B, Cote C, Marin J, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, et al. H. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005-1012.
 30. Brusselle G, Himpe U, Fievez P, Leys M, Perez Bogerd S, Peché R, TRIVOLVE investigators. Evolving to a single inhaler extrafine LABA/LAMA/ICS - Inhalation technique and adherence at the heart of COPD patient care (TRIVOLVE). *Respir Med.* 2023;218:107368.
 31. Beeh KM, Kuna P, Corradi M, Viaud I, Guasconi A, Georges G. Comparison of Dry-Powder Inhaler and Pressurized Metered-Dose Inhaler Formulations of Extrafine Beclomethasone Dipropionate/Formoterol Fumarate/Glycopyrronium in patients with COPD: The TRI-D Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:79-89.