

PREGUNTA CLÍNICA N° 31

¿CUAL ES EL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO DE ELECCION EN EL HIPERTENSO CON ASMA O EPOC?

Fecha de edición: Septiembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Hipertensos adultos con EPOC o Asma
Intervención	Betabloqueantes
Comparación	Placebo
Resultados	Mortalidad total, empeoramiento función respiratoria o síntomas respiratorios
Tipo de estudio	RS, cohortes

2. Introducción.

En la versión anterior de la Guía, se propone lo siguiente:

En pacientes con asma o EPOC se deben seguir las recomendaciones generales para el tratamiento antihipertensivo (Grado B)

En pacientes con asma o EPOC en fase leve o moderada pueden utilizarse con precaución los betabloqueantes cardioselectivos, siempre que exista indicación firme de uso (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva) (Grado B)

En caso de EPOC y asma grave asociada a cardiopatía isquémica, el uso de betabloqueantes debe individualizarse valorando los beneficios y riesgos de la medida.

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPCs Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2011	No hace recomendaciones específicas.		
CHEP 2012 y 2013	No hace recomendaciones específicas		

Resumen GPC Base:

Ninguna de las dos guías hacen recomendaciones específicas acerca del tratamiento antihipertensivo en pacientes con EPOC o Asma

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta*.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		x
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta	X Parcial	

Conclusión:

Se actualiza la pregunta

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	X
Elaboración parcial	
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales.

Criterios selección estudios	RS, Cohortes
Período de búsqueda	2007-2013 (30 noviembre)
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I.

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios individuales y valoración de calidad).

1. GRADE EvidenceProfile.

4.1.1. Uso de Betabloqueantes en EPOC y Asma

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	BB	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Desenlace 1: Mortalidad por todas las causas												
Bibliografía: Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulmonary Medicine 2012, 12:48												
9	Cohortes retrospectivo	serious ¹	no serious	no serious ²	no serious	publication bias ³	-	-	RR 0.69 (0.62 to 0.78)			CRITICA
Comparación: BB vs Placebo												
Desenlace 2: Caída FEV1 en pacientes EPOC (Diferencia de medias, % cambio respecto a basal) en tratamientos de mayor duración (2 días a 16 semanas).												
Bibliografía: Salpeter RS, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):Cd003566 (actualizada 2010)												
5	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency ⁵	serious ⁶	serious ⁷	none	61	60	-	DM: - 4 (- 8.09 a 0.08)		IMPOR TANTE
Desenlace 3: Síntomas respiratorios en pacientes EPOC (Diferencia de riesgo) en tratamientos de mayor duración (2 días a 16 semanas).												
Bibliografía: Salpeter RS, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):Cd003566 (actualizada 2010)												
10	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	serious ⁶	serious ⁷	none	142	131	-	DR: -0.01 (-0.06, 0.04)		IMPOR TANTE

Desenlace 4: Caída FEV1 en pacientes con obstrucción reversible vía aérea (Diferencia de medias, % cambio respecto a basal) en tratamientos de mayor duración (3 días a 4 semanas)												
Bibliografía: Salpeter RS, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD002992. (actualizada noviembre 2011)												
6	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious ⁸	serious ⁷	none	87	87	-	DM: -0.42 (-3.74 a 2.91)	LOW	IMPOR TANTE
Desenlace 5: Necesidad de medicación de rescate en pacientes con obstrucción reversible vía aérea (Diferencia de medias; uso inhaladores por paciente-semana) en tratamientos de mayor duración (3 días a 4 semanas)												
Bibliografía: Salpeter RS, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD002992. (actualizada noviembre 2011)												
5	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious	serious ⁷	none	82	84	-	DM: -0.11 (-6.75 a 6.54)	LOW	IMPOR TANTE
Desenlace 6: Síntomas respiratorios en pacientes con obstrucción reversible vía aérea (Diferencia de riesgo) en tratamientos de mayor duración (3 días a 4 semanas)												
Bibliografía: Salpeter RS, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD002992. (actualizada noviembre 2011)												
10	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	serious ⁶	serious ⁶	none	281	223	-	DR: 0.01 (-0.02 a 0.04)	VERY LOW	IMPOR TANTE

¹ Información incompleta sobre los patrones de exposición al BB, adherencia o relación dosis respuesta

² Población EPOC, no específicamente hipertensa; 5 estudios incluyen pacientes con EPOC y enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca. La proporción de HTA es variable, siendo en algunos estudios > 50%

50%) de pacientes con HTA

³ Sesgo de publicación: los estudios que no encuentran un efecto protector de los BB en la mortalidad tienen menos probabilidad de ser publicados

⁴ Estudios de pequeño tamaño, diseño cruzado con periodo de lavado, proceso de aleatorización no descrito con detalle, OSA no clara

⁵ Heterogeneidad significativa (p=0.07, I²=55%). Los resultados fueron similares utilizando el modelo de análisis de efectos fijos y aleatorios. Uno de los estudios encuentra una disminución estadísticamente significativa del FEV1 en el grupo de intervención comparado con placebo, al excluirlo del análisis no se evidencia heterogeneidad entre los estudios (p=0.54); OR 0,74 (0,70-0,79); I²= 29%

⁶ Población no específicamente hipertensa, pocos pacientes

⁷ IC amplios

⁸ Pacientes con HTA, en 4 de 6 estudios

2. Resumen de la evidencia.

En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007

4.2.1. Uso de Betabloqueantes (BB) en EPOC

Efectos sobre la mortalidad

Una RS¹ publicada en 2012 (búsqueda hasta marzo 2012) evalúa el impacto de los BB en la mortalidad total en pacientes con EPOC; selecciona 9 estudios retrospectivos , en 5 de ellos los pacientes presentan además enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca . La proporción de HTA en algunos estudios es > 50%. Debido a la naturaleza observacional de los estudios utiliza el modelo de efectos aleatorios para la estimación del riesgo relativo combinado.

El “funnel plot” (gráfico en embudo) revela la presencia de sesgo de publicación mostrando que los estudios que no encuentran un efecto protector de los BB en la mortalidad tienen menos probabilidad de ser publicados. Los resultados reflejan también un alto grado de heterogeneidad entre los estudios incluidos (I² =82%; p<0.00001), que desaparece (I² = 29%; p=0.20) al excluir del análisis el estudio identificado como fuente de la misma, manteniéndose la significación estadística del RR estimado a favor del uso de BB (0.74; IC 95%: 0.70-0.79)

Los resultados de esta revisión muestran un efecto protector de los betabloqueantes con respecto a la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con EPOC:

- Mortalidad total : RR 0.69 (0.62-0.78). *Evidencia de calidad muy baja*

Efectos sobre la función pulmonar y síntomas respiratorios

Los datos provienen de la RS Cochrane ²actualizada en 2010 (búsqueda hasta agosto 2010); añaden dos ECAs nuevos. Evalúa el efecto de los BB cardioselectivos frente a placebo en la función pulmonar en pacientes con EPOC.

Incluye 22 ECAs de diseño cruzado y pequeño tamaño; 11 con dosis única de tratamiento y otros 11 con tratamiento de mayor duración (rango de 2 días a 16 semanas). En relación a pacientes con HTA, se incluyeron en 3 de los estudios expuestos a dosis única de BB y en otros 3, de los de mayor duración.

No se encontraron diferencias significativas con el uso regular ni dosis única de betabloqueantes cardioselectivos en ninguno de los parámetros estudiados (síntomas, caída del FEV1, respuesta broncodilatadora). Estos efectos se mantienen en el análisis de subgrupos realizados: EPOC severa (FEV1 < 1,4L o <50% del valor predicho) , aquellos con componente de obstrucción reversible o con enfermedad cardiovascular concomitante (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca).

- FEV1 (Diferencia de medias, % de cambio respecto a basal) con el uso regular de BB cardioselectivos: DM -4 (-8.09 a 0.08). *Evidencia de calidad muy baja*
- Síntomas respiratorios (Diferencia de riesgos, pacientes con síntomas) con el uso regular de BB cardioselectivos: DR -0.01 (-0.06 a 0.04). *Evidencia de calidad muy baja*

4.2.2. Uso de Betabloqueantes (BB) en Asma

Desde la publicación de la guía anterior se actualiza en 2011 la RS Cochrane³ (Salpeter 2002) con periodo de búsqueda hasta junio de 2011 ; no añade ECAs nuevos. Evalúa el efecto de los BB cardioselectivos comparados con placebo en la función respiratoria (reducción FEV1, sintomatología, necesidad de medicación de rescate) en pacientes con asma y EPOC con obstrucción reversible, leve o moderada.

Incluye 29 ECAs de diseño cruzado y pequeño tamaño; 19 estudios con 240 pacientes tratados con una sola dosis y 10 ensayos con 141 pacientes tratados de manera continuada con BB (rango de tres días a 4 semanas)

El uso regular a corto plazo de betabloqueantes cardioselectivos no produjo diferencias significativas (frente a placebo) en cuanto a la reducción del FEV1, la sintomatología ni la necesidad de medicación de rescate, y aumentó la respuesta a broncodilatadores en un 8,74% (IC 1,96-15,52%. Tampoco hubo diferencias significativas en la respuesta del FEV1 entre BB con o sin actividad simpaticomimética intrínseca.

- FEV1 (Diferencia de medias, % de cambio respecto a basal) con el uso regular de BB cardioselectivos: DM -0.42 (-3.74 a 2.91). *Evidencia de calidad baja*
- Necesidad de medicación de rescate (Diferencia de medias, uso de inhaladores paciente-semana): DM -0.11 (-6.75 a 6.54). *Evidencia de calidad baja*
- Síntomas respiratorios (Diferencia de riesgos, pacientes con síntomas) con el uso regular de BB cardioselectivos: DR 0.01 (-0.02 a 0.04). *Evidencia de calidad muy baja*

Las dosis únicas de betabloqueantes cardioselectivos produjeron una reducción del 7,46% (IC del 95%: 5,59% a 9,32%) en el FEV1, pero con un aumento de 4,63% (IC del 95%: 2,47% a 6,78%) en la repuesta broncodilatadora a los agonistas beta2 comparados con placebo.

Otra RS⁴ evalúa los cambios en la función respiratoria y respuesta broncodilatadora tras la exposición aguda, oral o IV, a BB (cardioselectivos y no cardioselectivos) en pacientes con asma. Incluye 32 ECAs ; analizan la calidad de los estudios, sesgo de publicación y presencia de heterogeneidad.

La exposición a BB cardioselectivos (atenolol y metoprolol los mas estudiados) se evaluó en 330 pacientes asmáticos (edad media 46 años, 67.5 % varones) con los siguientes resultados: produce frente a placebo una caída en el FEV1 de -6.9% (-8.5 a -5.2); una diferencia de riesgo para la caída del FEV1 \geq 20% de 0.13 (0.01-0.24) y una atenuación en la respuesta a los beta 2-agonistas de -10.2 % (-14.0 a -6.4); no hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de síntomas; asimismo, se demostró una relación dosis-respuesta.

Los BB cardioselectivos se toleraron mejor que los no cardioselectivos.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N° 31: ¿Cuál es la pauta de tratamiento antihipertensivo en el paciente con Asma o EPOC?

*Población: Hipertensos con EPOC o Asma
Intervención: Uso BB
Comparación: Placebo
Perspectiva: Clínica*

Criterios. Calidad: ¿Cuál es la calidad global de la evidencia?																	
Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional														
C-1 Muy Baja	<table border="1"> <tr> <td><i>Desenlaces :</i></td> <td>C1</td> </tr> <tr> <td>1. Mortalidad total EPOC</td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>2. Caída FEV1 EPOC</td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>3. Síntomas respiratorios EPOC</td> <td>MB</td> </tr> <tr> <td>4. Caída FEV1 Asma</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>5. Medicación de rescate Asma</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>6. Síntomas respiratorios Asma</td> <td>MB</td> </tr> </table>	<i>Desenlaces :</i>	C1	1. Mortalidad total EPOC	MB	2. Caída FEV1 EPOC	MB	3. Síntomas respiratorios EPOC	MB	4. Caída FEV1 Asma	B	5. Medicación de rescate Asma	B	6. Síntomas respiratorios Asma	MB		
	<i>Desenlaces :</i>	C1															
1. Mortalidad total EPOC	MB																
2. Caída FEV1 EPOC	MB																
3. Síntomas respiratorios EPOC	MB																
4. Caída FEV1 Asma	B																
5. Medicación de rescate Asma	B																
6. Síntomas respiratorios Asma	MB																
<p>C1: Betabloqueantes (BB) vs placebo o no uso</p> <p>* A: alta, Mo: moderada, B: Baja, MB: Muy Baja</p>																	

C
A
L
I
D
A
D

Criterios. Beneficios y riesgos: ¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?																								
	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional																				
B E N E F I C I O S Y R I E S G O S	C-1																							
	B>R	<p>C1: BB vs placebo o no uso</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Desenlaces :</th> <th>C1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Mortalidad total EPOC</td> <td></td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>2. Caída FEV 1 EPOC</td> <td></td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>3. Síntomas respiratorios EPOC</td> <td></td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>4. Caída FEV1 Asma</td> <td></td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>5. Medicación de rescate Asma</td> <td></td> <td>SE</td> </tr> <tr> <td>6. Síntomas respiratorios Asma</td> <td></td> <td>SE</td> </tr> </tbody> </table> <p>* B >> RR: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes; B>R: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes; B=R: Los beneficios y riesgos/</p>	Desenlaces :		C1	1. Mortalidad total EPOC		B	2. Caída FEV 1 EPOC		SE	3. Síntomas respiratorios EPOC		SE	4. Caída FEV1 Asma		SE	5. Medicación de rescate Asma		SE	6. Síntomas respiratorios Asma		SE	
Desenlaces :		C1																						
1. Mortalidad total EPOC		B																						
2. Caída FEV 1 EPOC		SE																						
3. Síntomas respiratorios EPOC		SE																						
4. Caída FEV1 Asma		SE																						
5. Medicación de rescate Asma		SE																						
6. Síntomas respiratorios Asma		SE																						

		<p><i>inconvenientes están equilibrados; B<R: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios B<<R: Los riesgos/ inconvenientes superan los beneficios</i></p> <p>** B: Beneficio importante/Modesto; P-B: Poco beneficio; SE: Sin efecto; P-R: Pocos riesgos/ incon; R: Riesgos/incon importantes/Modestos</p>		
--	--	--	--	--

	Criterios	Juicio	Detalles del juicio	Evidencia disponible	Información adicional
--	-----------	--------	---------------------	----------------------	-----------------------

<p>VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES</p>	<p>¿Qu é opina n los pacie ntes y cuál es nuest ro grad o de</p>	<p>Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad)</p>	<p>Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes</p> <p>Opiniones probablemente similares</p>	<p>Parcialmente de acuerdo</p> <p>Parcialmente de acuerdo</p>	<p>Un estudio ⁵ explora las preferencias relacionadas con el estado de salud de los pacientes con EPOC, siendo los atributos de mayor importancia: la disnea, capacidad de rendimiento y calidad del sueño. La frecuencia de administración de la medicación, inicio de acción de la misma y estado emocional debido a la medicación basal de la EPOC desempeñan un papel menor. Los síntomas respiratorios son lo que mas impacto tiene en su calidad de vida, de acuerdo al Clinical COPD Questionnaire. (CCQ). Es probable, que si realmente los BB disminuyeran la mortalidad sin afectar a los síntomas respiratorios, los pacientes estarían de acuerdo en tomarlos.</p>	
<p>RECURSOS</p>	<p>¿El cost e incre ment al (o la</p>	<p>Los costes son bajos en relación a los beneficios</p>	<p>Los costes de la intervención son bajos</p> <p>Los beneficios son importantes</p>	<p>De acuerdo</p> <p>Parcialmente de acuerdo</p>		

Balance de las consecuencias:

Las consecuencias deseadas probablemente superan las consecuencias no deseadas

Recomendación:

Se sugiere considerar la opción

Redacción de la recomendación:

En pacientes con asma leve-moderada o EPOC se recomienda seguir las recomendaciones generales para el tratamiento antihipertensivo.

En pacientes con EPOC pueden utilizarse los betabloqueantes cardioselectivos, cuando exista indicación firme de uso (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva)

En pacientes con asma en fase leve o moderada pueden utilizarse con precaución los betabloqueantes cardioselectivos, siempre que exista indicación firme de uso (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva).

Razonamiento/Justificación de la recomendación: En la actualización bibliográfica, no se han encontrado evidencias que modifiquen la recomendación de la Guía 2007; no hay ensayos clínicos específicos en hipertensos con estos trastornos asociados.

Existe evidencia de calidad muy baja de que los BB disminuyen la mortalidad total en pacientes con EPOC, y de que no producen efectos respiratorios adversos.

Existe evidencia de calidad baja de que el uso regular a corto plazo de betabloqueantes cardioselectivos en pacientes con obstrucción reversible de la vía aérea leve o moderada, no produce diferencias significativas (frente a placebo) en cuanto a la reducción del FEV1, la sintomatología ni la necesidad de medicación de rescate.

Consideraciones para la implementación: Puede darse una infrautilización⁶ de BB cardioselectivos en pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular concomitante (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca), por temor de los clínicos al incremento de la obstrucción de la vía aérea.

Factibilidad: Factible en nuestro medio

Evaluación y prioridades de investigación: La hipótesis de que la terapia con betabloqueantes podrían ser beneficiosos en pacientes con EPOC debe ser evaluada en ensayos controlados aleatorios.

Seguridad a largo plazo del uso regular de BB en asma

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (Ovid)	<p>1 Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ ----- 1 Asthma/ 2 Adrenergic beta-Antagonists/ 3 1 and 2 4 limit 3 to (yr="2008 -Current" and systematic reviews) 5 limit 3 to (yr="2008 -Current" and randomized controlled trial) 6 limit 3 to (yr="2008 -Current" and "prognosis (best balance of sensitivity and specificity)")</p>	2008 – noviembre 2013
Embase (Ovid)	<p>1 chronic obstructive lung disease/ ----- 1 asthma/ 2 beta adrenergic receptor blocking agent/ 3 mortality/ 4 morbidity/ 5 1 and 2 6 3 or 4 7 5 and 6 8 limit 7 to (human and "systematic review" and yr="2008-Current") 9 limit 7 to (human and randomized controlled trial and yr="2008 -Current") 10 limit 7 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" 11 limit 7 to (human and "prognosis (best balance of sensitivity and specificity)" and yr="2008 -Current") 12 limit 7 to (human and "therapy (best balance of sensitivity and specificity)" and yr="2008 -Current")</p>	2008- noviembre 2013
Cochrane (Willey)	<p>#1 MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Airway Obstruction] explode all trees 7 #4 MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees 5 #5 #1 or #2 or #3 or #4 #6 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-1 Receptor Antagonists] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-2 Receptor Antagonists] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Antagonists] explode all trees #10 #7 or #8 or #9 #11 #5 and #10 #12 #6 and #10</p>	- 2013
Evidence Updates	“copd and beta blockers” o “chronic obstructive pulmonary disease” and beta blockers	

Anexo II. Forest Plot.

No aplicable

Anexo III. Costes.

No aplicable

Anexo IV. Evaluación: EvidenceUpdates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
1. Etminan M, 2012	No
2. Salpeter S, 2005	Sí
3. SalpeterS, 2002	No

Anexo V. Bibliografía.

1. Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2012;12:48.
2. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):Cd003566.
3. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD002992.
4. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, Donnan PT, Guthrie B. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* Apr 2014;145(4):779-786.
5. Pisa G, Freytag S, Schandry R. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients' disease-related preferences : a study using conjoint analysis. *Patient.* 2013;6(2):93-101.
6. Puente-Maestu L, Calle M, Ortega-Gonzalez A, et al. Multicentric study on the beta-blocker use and relation with exacerbations in COPD. *Respir Med.* May 2014;108(5):737-744.