

COMENTARIOS A ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Guía de práctica clínica del American College of Critical Care Medicine sobre prevención y manejo del dolor, agitación/sedación, contenciones mecánicas, delirio, inmovilidad y alteraciones del sueño del paciente adulto

Clinical Practice Guidelines of the American College of Critical Care Medicine for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients

Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Sooter AJC, Pandharipande PP et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.

Resumen

Objetivo: Actualizar y ampliar la Guía de Práctica Clínica de 2013 para el manejo del dolor, agitación y delirio en pacientes adultos de la UCI.

Diseño: Treinta y dos expertos internacionales, cuatro expertos en metodología, y cuatro supervivientes de enfermedades críticas se reunieron virtualmente, al menos una vez al mes. Todos los grupos de sección se reunieron personalmente en los congresos anuales de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos; las conexiones virtuales incluyeron a aquellas personas que no pudieron asistir. A priori, se desarrolló una política formal de conflicto de intereses, que se hizo cumplir a lo largo del proceso. Las teleconferencias y debates electrónicos entre los subgrupos, así como el panel al completo,

formaron parte del desarrollo de la guía. Todos los miembros del panel realizaron personalmente una revisión general del contenido en enero de 2017.

Métodos: Los expertos contenidos, los expertos en metodología, y los supervivientes de la UCI estuvieron representados en cada una de las cinco secciones de la guía: Dolor, Agitación/sedación, Delirio, Inmovilidad (movilización/rehabilitación), y Sueño (interrupción). Cada sección creó preguntas descriptivas y no procesables sobre Población, Intervención, Comparación, y Resultados, basadas en la relevancia clínica percibida. A continuación, el grupo responsable de la guía votó su clasificación, y los pacientes priorizaron su importancia. Para cada pregunta sobre Población, Intervención, Comparación, y Resultados, las distintas secciones buscaron la evidencia mejor disponible, determinaron su calidad, y formularon recomendaciones del tipo declaraciones sobre prácticas “sólidas,” “condicionales,” o “buenas” basándose en los principios de calificación de valoración, desarrollo y evaluación de recomendaciones. Además, se identificaron explícitamente las brechas de la evidencia y las salvedades clínicas.

Resultados: El panel sobre dolor, agitación/sedación, delirio, inmovilidad (movilización/rehabilitación), y sueño (interrupción) emitió 37 recomendaciones (3 sólidas y 34 condicionales), dos declaraciones de prácticas buenas, y 32 declaraciones no calificables y no procesables. Tres preguntas procedentes de la lista de preguntas priorizadas centradas en el paciente carecieron de recomendación.

Conclusiones: Concluimos un acuerdo sustancial entre una gran cohorte interdisciplinaria de expertos internacionales en cuanto a la evidencia que respalda las recomendaciones y las brechas en la literatura pendientes en cuanto a evaluación,

prevención y tratamiento del dolor, agitación/sedación, delirio, inmovilidad (movilización/rehabilitación), y sueño (interrupción) en adultos críticos. Subrayar dicha evidencia y las necesidades de investigación mejorarán el manejo del dolor, agitación/sedación, delirio, inmovilidad (movilización/rehabilitación), y sueño (interrupción), y aportarán las bases para mejorar los resultados y la ciencia en esta población vulnerable.

Dolor

El dolor es motivo de gran preocupación entre los profesionales de la Unidades de Cuidados Intensivos. Sin embargo, a pesar de los intentos por controlar eficazmente los aspectos físicos y emocionales que lo acompañan, los pacientes críticos siguen experimentando dolor.

Las guías actuales, comparado con las publicadas anteriormente (2013), ponen de manifiesto cuales son los procedimientos más dolorosos y cómo el dolor de los procedimientos está influenciado por el dolor inicial en reposo. De ahí que enfaticen en la importancia de incluir como aspecto relevante para una gestión óptima del dolor, la evaluación protocolizada regular y sistemática antes de los procedimientos con el uso de instrumentos adecuados. Para ello, siguen recomendando la Behavioral Pain Scale (BPS) y la Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT) como las herramientas de evaluación de conductas más válidas y fiables en pacientes no comunicativos intubados. Como novedad las guías actuales incluyen la Behavioral Pain Scale nonintubated (BPS-NI) para pacientes no comunicativos no intubados. La escala numérica verbal o visual (NRS/VRS) 0-10 sigue siendo la recomendada para pacientes comunicativos. Estas guías no han incluido la Escala de Conductas Indicadoras de dolor (ESCID), se trata de una herramienta creada y validada en España, que presenta buenas propiedades psicométricas para valorar el dolor en los pacientes con ventilación mecánica que no se pueden comunicar^{1,2}. Sin embargo, son necesarias más evidencias que apoyen el uso de esta escala.

En la presente guía, se describe la aplicación de las herramientas de valoración de dolor en otras poblaciones, como los pacientes con lesión cerebral. Los resultados, a pesar de ser estudios con muestras pequeñas, sugieren que la expresión de conductas de dolor está relacionada con el nivel de conciencia.

Además, las guías recomiendan disponer de toda la información necesaria sobre los factores de riesgo tanto en reposo como durante los procedimientos y señalan la ansiedad, la depresión y los factores socio-demográficos, así como la edad joven y las cirugías previas, como predictores de más dolor en reposo; además del sexo (ser mujer) y la etnia (ser caucásico) como factores que se asocian a más dolor durante los procedimientos.

Según los autores, en futuras investigaciones se deberían seguir explorando las variables socio-demográficas y los biomarcadores que se asocian a respuestas analgésicas insuficientes, efecto de medidas no farmacológicas como el masaje, el frío, la musicoterapia o la relajación y el desarrollo de nuevas medidas objetivas como la pupilometría.

Agitación/sedación

La sedación es una práctica habitual en UCI que permite aliviar la ansiedad y el estrés del paciente crítico, facilitando los cuidados y la aplicación de medidas de soporte vital. Sin embargo, no está exenta de complicaciones que pueden aumentar la morbilidad. Por ello, la monitorización del nivel de sedación y su adecuación a la situación clínica del paciente son de obligado cumplimiento³⁻⁵.

Estas nuevas guías clínicas abordan fundamentalmente tres aspectos:

1. La recomendación de la sedación ligera (SL) frente a la sedación profunda en pacientes críticos adultos sometidos a ventilación mecánica, aunque la calidad de la evidencia disponible sea baja^{6,7} por la falta de consenso sobre la definición de SL. A pesar de que parece claro que es un paciente sedado profundamente y en qué situaciones se debe indicar este nivel de sedación, no existe un consenso en cuanto a los distintos niveles de sedación. Esta discrepancia puede repercutir negativamente a la hora de fomentar la SL entre el grueso de los pacientes críticos, tal y como se recomienda en esta guía.

2. La aplicación de interrupción diaria de la sedación (IDS) o protocolos guiados por enfermeras, como prácticas seguras y sin diferencias entre ellas, para lograr y mantener un nivel de SL. Ambas parecen asociarse a mejores resultados clínicos, al facilitar el destete y la movilización precoz. En ellas la enfermera, al estar a pie de cama, es crucial para valorar y manejar la sedación. Sin embargo, la IDS parece asociarse a una mayor carga de trabajo⁸. Así que probablemente el modelo de trabajo, organización y la ratio enfermera/paciente de nuestras UCI se adapte mejor a los protocolos de analgosedación guiados por enfermeras.

3. El uso del Índice Biespectral (BIS) para monitorizar a los pacientes con sedación profunda o bloqueo neuromuscular. Este instrumento nos permite conocer la actividad cerebral por debajo del nivel más profundo de sedación indicado por las escalas. Sin embargo, en pacientes despiertos no discrimina distintos niveles de agitación. Por ello, no puede sustituir a las escalas en este tipo de pacientes.

La literatura científica actual refleja una gran variabilidad en el manejo de la sedación. De ahí que sean necesarias investigaciones futuras que estudien el impacto que el nivel de sedación tiene en los resultados de los pacientes. Así como el efecto que la estimulación realizada durante la valoración de las escalas y las diferentes patologías (paciente neurocrítico) puede tener en la objetividad real de las herramientas de valoración.

Contenciones mecánicas

Las presentes recomendaciones plantean por primera vez y de manera explícita, una revisión crítica del uso de las Contenciones Mecánicas (CM) en pacientes críticos correlacionándolo con aspectos como el dolor, la agitación y el delirio. Reconociendo la alta prevalencia de CM en pacientes críticamente enfermos y la amplia variabilidad de su uso entre países, los autores señalan que, aunque de manera general los profesionales de UCI justifican el uso de CM por

motivos de seguridad, como la prevención de la autorre-tirada de dispositivos, en la actualidad hay una reseñable falta de evidencia al respecto. Destacan, especialmente, la ausencia de estudios que demuestren la efectividad y seguridad asociados al uso de CM, pudiendo incluso aumentar las autoextubaciones, incrementar la agitación, el delirio o la estancia en UCI ^{9,10}.

En la era de la atención centrada en el paciente, el empleo de las CM parece cada vez más controvertido tanto desde el punto de vista de la excelencia en los cuidados como por los efectos derivados de su aplicación; que, en la UCI podrían no quedarse circunscritos sólo al ingreso, si no extenderse más allá del alta, generando fuertes respuestas emocionales en los pacientes a los que se les aplicó CM.

Los autores concluyen que, dada la elevada prevalencia, las inintencionadas consecuencias de su uso y las percepciones de los pacientes a los que se les aplicó CM, los profesionales de UCI deben sopesar de manera reflexiva y, en cada caso, las ventajas y desventajas de su aplicación. Además, señalan que algunos países han conseguido UCI libres de CM posiblemente debido a un mejor manejo farmacológico y/o acompañamiento del paciente a pie de cama.

Se plantean futuras líneas de investigación entre las que destacan la valoración de la efectividad de distintas intervenciones para disminuir el uso de CM o la recomendación del uso de ensayos clínicos aleatorizados para valorar indicadores de resultado relevantes relacionados con el uso de CM.

Delirio

Las guías actuales evidencian que el delirio en adultos críticos NO se asocia con trastorno de estrés postraumático ¹¹ o angustia después de su paso por la UCI (2 B). Aunque representa una experiencia angustiante para los pacientes, sus familias y el personal, sugieren aplicar estrategias que mejoren la información/formación sobre el delirio, su etiología y consecuencias para mitigarla.

Su monitorización y detección precoz pueden conducir a una rápida identificación y corrección de la etiología mejorando la seguridad de los pacientes. Por ello, aconsejan determinar el riesgo de los pacientes a desarrollar delirio en la UCI dentro de las 24 horas posteriores a su admisión en el servicio utilizando una escala como PRE-DELIRIC ¹² o similar (Nivel de evidencia 2 B). Para su monitorización diaria los autores realizan recomendaciones específicas con grado B:

La CAM-ICU y la ICDSC siguen siendo los instrumentos recomendados. A pesar de la complejidad y gran variabilidad de los estudios, la aplicación del CAM-ICU de forma sistemática se asocia significativamente con duración de delirio más corta, por lo tanto durante menos turnos de enfermería, en comparación con evaluaciones no estructuradas.

Proponen el uso de la ICDSC para detectar el delirio subsindrómico puesto que, un paciente crítico que desarrolla este tipo de delirio subsindrómico, en comparación con uno que no desarrolla ni delirio ni un subsíndrome, tiene más probabilidades de morir en la UCI, pasar más tiempo hospitalizado y ser trasladado a centros de rehabilitación.

Además, la gravedad del delirio se asocia con peores resultados para los pacientes y plantean una nueva herramienta validada (UCI-7) ¹³ que permite documentarla abriendo futuras líneas de investigación.

Existe evidencia nivel 2 B en relación con los factores de riesgo del delirio que indica que:

El uso de benzodiazepinas y la administración de transfusiones sanguíneas son los únicos factores modificables de asociación con el delirio.

Los factores de riesgo no modificables incluyen el aumento de la edad, la demencia, el coma previo, la cirugía de emergencia o el trauma antes de la UCI, y el aumento del APACHE y ASA.

El sexo, el uso de opiáceos y la ventilación mecánica NO ALTERAN el riesgo de aparición del delirio.

Los estudios de intervenciones multicomponente ¹⁴, centrados en el abordaje del deterioro cognitivo (reorientación, estimulación cognitiva, musicoterapia, uso de relojes...); la sedación/ sueño (reducción de la sedación, minimización de la luz y el ruido); la inmovilidad (movilización precoz); y la discapacidad auditiva y visual (uso de audífonos y gafas) redujeron significativamente el delirio con un nivel de evidencia 1B/A.

Rehabilitación y movilización

La rehabilitación / movilización, entendida en estas guías como una intervención de carácter precoz y activa, ha sido foco de atención de numerosos estudios científicos en la última década por haberse postulado como una estrategia segura y eficaz para prevenir la debilidad muscular adquirida en UCI.

Comparado con su precedente (2013), las actuales guías han estudiado la rehabilitación/movilización de forma específica y no como una temática vinculada al manejo de delirio. Para ello, se incluyeron estudios que compararan la rehabilitación/movilización (precoz y activa) con la convencional (pasiva y/o tardía), así como con intervenciones con menor frecuencia o duración. Las variables escogidas para evaluar su eficacia fueron la fuerza muscular en el alta de la UCI, el tiempo de ventilación mecánica, calidad de vida relacionada con la salud, mortalidad hospitalaria, y la función física.

Si bien no se pudieron realizar recomendaciones específicas, debido a la disparidad entre los tipos de intervención y/o períodos de iniciación estudiados, a continuación, se detallan las conclusiones sobre la rehabilitación/movilización:

1. Se recomienda la rehabilitación/movilización en los pacientes críticos adultos (recomendación condicional, calidad de evidencia baja). En un total de 16 estudios aleatorizados y controlados (ECA), la rehabilitación/movilización se asoció a una mejora significativa de la fuerza muscular al alta de UCI y a una reducción del tiempo de ventilación mecánica, así como a una mejora moderada (no significativa) de la calidad de vida asociada a la salud. En cambio, no se encontraron efectos significativos sobre la función física a corto plazo o la mortalidad hospitalaria. Es importante destacar, tal y como exponen los autores, que, debido al escaso beneficio demostrado y el bajo nivel de calidad de la evidencia, el panel de expertos elaboró dicha recomendación

sopesando los probables beneficios de la intervención sobre las consecuencias indeseables. Además, su implementación está influenciada por aspectos que determinen su viabilidad como la disponibilidad de recursos y/o personal apropiados.

2. La rehabilitación/movilización raramente se asocia a eventos adversos importantes, definidos como un cambio fisiológico o daño que requiera de intervención (declaración sin clasificación). Sólo 15 eventos fueron descritos durante más de 12000 sesiones en 13 estudios (5 ECA y 8 observacionales).

3. La opinión del panel de expertos determinó un conjunto de criterios de seguridad específicos para iniciar o parar la rehabilitación/movilización (tanto dentro como fuera de la cama) en base a 17 estudios incluyendo 2774 pacientes o 14 estudios incluyendo 2617 pacientes, respectivamente. Sin embargo, los autores declaran (recomendación sin clasificación) que los principales indicadores para la seguridad de la intervención son la estabilidad cardiovascular, respiratoria y neurológica.

Alteraciones del sueño

El sueño en los pacientes críticos se caracteriza por ser un sueño fragmentado, con un aumento del tiempo que se pasa en las fases de sueño ligero (fases N1+N2) y una disminución del sueño profundo (fases N3 y REM). En general, aunque el tiempo total de sueño y la eficacia son ocasionalmente normales, en los pacientes críticos, aumenta el tiempo de sueño diurno en detrimento del tiempo de sueño nocturno y la calidad del sueño percibida. Aun asumiendo la falta de evidencia al respecto, parece vislumbrarse que estos efectos empeoran en pacientes sometidos a ventilación mecánica o con delirio.

La prevalencia de pacientes con patrones de sueño inusuales o disociativos es muy variable y puede venir determinada, entre otros, por el patrón y calidad de sueño previo al ingreso en UCI o el uso de fármacos para dormir en el domicilio. Además, cuestiones como el dolor, los cuidados enfermeros realizados en horario nocturno, los factores psicológicos y respiratorios, así como, determinados fármacos pueden afectar a la calidad del sueño en UCI. Aunque los estudios sugieren la asociación entre calidad del sueño y delirio, la relación causa-efecto aún no ha podido ser establecida.

La monitorización fisiológica rutinaria del sueño no se recomienda en las presentes guías, sin embargo, se enfatiza en la necesidad de preguntar sistemáticamente a los pacientes sobre su calidad del sueño o aplicar herramientas como el Cuestionario de Richard-Campbell, validado para pacientes alerta y orientados ingresados en UCI. Además, se remarca la tendencia de los profesionales a pie de cama a sobreestimar el tiempo total del sueño de los pacientes.

Entre las intervenciones no farmacológicas para mejorar el sueño de los pacientes se sugieren: el uso de modos de ventilación controlados durante la noche y la reducción de la luz y el ruido (antifaces y tapones); sin embargo, no recomiendan el uso de aromaterapia, digitopuntura/acupresión o música durante el horario nocturno. En cuanto a las estrategias farmacológicas los autores no realizan recomendación alguna sobre el uso de melatonina o de dexmedetomidina,

pero sí que recomiendan el NO uso del propofol como estrategia para favorecer el sueño (recomendación condicional, baja calidad de la evidencia). En todo caso se recomienda la integración de todas las medidas en un protocolo favorecedor de sueño ¹⁴.

Nuevamente resulta novedoso en las presentes guías la introducción de un epígrafe dedicado al sueño, y aunque se reconoce que su importancia no ha sido demostrada a día de hoy por ensayos clínicos aleatorizados, parece intuitivo asignarle un papel importante al menos como medida promotora de confort que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. Latorre-Marco I, Acevedo-Nuevo M, Solis-Munoz M, Hernandez-Sanchez L, Lopez-Lopez C, Sanchez-Sanchez MM, et al. Psychometric validation of the behavioral indicators of pain scale for the assessment of pain in mechanically ventilated and unable to self-report critical care patients. *Med Intensiva*. 2016;40:463-73.
2. Latorre Marco I, Solís Muñoz M, Falero Ruiz T, Larrasquitu Sánchez A, Romay Pérez AB, Millán Santos I. Validación de la Escala de Conductas Indicadoras de Dolor para valorar el dolor en pacientes críticos, no comunicativos y sometidos a ventilación mecánica: resultados del proyecto ESCID. *Enferm Intensiva*. 2011;22:3-12.
3. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018 Sep;46(9):e825-e873. doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
4. DAS-Taskforce 2015, Baron R, Binder A, Biniak R, Braune S, Buerkle H, Dall P, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci*. 2015; 13:Doc19.
5. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal M, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva*. 2013;37:519-74.
6. Treggiari M, Romand JA, Yanez ND, Deem SA, Goldberg J, Hudson L, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med*. 2009;37:2527-34. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a5689f>.
7. Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, et al. ERICC Study Investigators: Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: A prospective multicenter cohort study. *Crit Care*. 2014;18:R156, 10.1186/cc13995.
8. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al. SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1985-92.
9. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, et al. SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Prevalence, risks factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med*. 2015;43:557-66.
10. Rose L, Burry L, Mallick R, Luk E, Cook D, Fergusson D, et al. Prevalence, risk factors and outcomes associated with physical restraint use in mechanically ventilated adults. *J Crit Care*. 2016;31:31-5.

11. Wolters AE, Peelen LM, Welling MC, et al. Long-term mental health problems after delirium in the ICU. *Crit Care Med*. 2016;44:1808–13.
12. Wassenaar A, van den Boogaard M, van Achterberg T, et al.: Multinational development and validation of an early prediction model for delirium in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2015;41:1048–105.
13. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al.: The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A novel delirium severity instrument for use in the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45:851–7.
14. Patel J, Baldwin J, Bunting P, Laha S.: The effect of a multi-component multidisciplinary bundle of interventions on sleep and delirium in medical and surgical intensive care patients. *Anaesthesia*. 2014;69:540–9.

Candelas López-López (RN, MsC, PhD)^{a,b,c,d},
 Gemma Robleda-Font (RN, MsC, PhD)^{a,e,f},
 M^a Jesús Frade-Mera (RN, MsC, PhD)^{a,b,g},
 Diana Gil-Castillejos (RN, MsC, PhD)^{a,h},
 M^a Mar Sánchez-Sánchez (RN)^{a,i},
 María Acevedo-Nuevo (RN, MsC, PhD)^{a,j,k,l},
 Gemma Via-Clavero^{a,m}, Juan José Rodríguez
 Mondejar (RN, MsC, PhD)^{a,n,o},

Olga Vallés Fructuoso (RN, MsC, PhD)^{a,p}, Joan-Daniel Martí
 Romeu (PT, PhD)^{q,r} y Susana Arias-Rivera (RN)^{a,i,s,*}

^a Grupo de Trabajo de analgesia, sedación, contenciones y delirio de la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (GT-ASCyD-SEEIUC)

^b Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid

^c Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (Imas12), Madrid

^d Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid

^e Escuela Superior de Enfermería Mar (ESIMar). Universidad Pompeu Fabra, Barcelona

^f Centro Cochrane Iberoamericano. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

^g Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología. Universidad Complutense de Madrid

^h Hospital Universitario Juan XXIII, Tarragona

ⁱ Hospital Universitario de Getafe, Getafe (Madrid)

^j Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda (Madrid)

^k Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA)

^l Facultad de ciencias de la salud. Universidad Autónoma de Madrid

^m Hospital Universitari de Bellvitge (GRIN-IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

ⁿ Gerencia de Urgencias y Emergencias 061. Servicio Murciano de Salud

^o Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biomédica del HCU Virgen de la Arrixaca (IMIB)

^p Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

^q Grupo de Trabajo de rehabilitación precoz de la Sociedad Española de Enfermería Intensiva y Unidades Coronarias (SEEIUC)

^r Hospital Universitari Clinic de Barcelona, Barcelona

^s CIBER Enfermedades Respiratorias, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Susana.arias@salud.madrid.org
 (S. Arias-Rivera).