

Lima, noviembre de 2021

SERIE NOTA TECNICA COVID 19 N° 27-2021

Uso de infusión continua de bloqueadores neuromusculares en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva

*Recomendaciones desarrolladas por el Grupo de
Trabajo designado por el MINSA*



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TECNICA COVID-19 N° 27: Uso de infusión continua de bloqueadores neuromusculares en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva

PATOLOGÍA: COVID-19

Intervención: Infusión continua de bloqueadores neuromusculares

Rol de la Intervención: Tratamiento

FECHA: 22 de octubre de 2021

ANTECEDENTES

- El objetivo del presente informe es:
 - Describir el proceso para la elaboración de recomendaciones por el grupo de trabajo designado por el Ministerio de Salud, en adelante denominado grupo de trabajo.
 - Trasladar las Recomendaciones efectuadas por dicho grupo de trabajo en atención al uso de infusión continua de bloqueadores neuromusculares en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica no invasiva, según la pregunta PICO (P: Población, I: Intervención, C: Comparador, O: Outcome o desenlaces) priorizada por el grupo de trabajo.
- La metodología considerada para arribar a la recomendación fue el Marco de Evidencia a la Decisión/Recomendación (EtD) desarrollado por el Grupo de Trabajo GRADE(1,2).

ANALISIS

a) Formulación de la pregunta

¿Debería utilizarse infusión continua de bloqueadores neuromusculares (BNM) versus no hacerlo, en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva (VMI)? ¿Qué medicamento y qué pauta de dosificación debe administrarse?

P	Paciente con COVID-19 en VMI
I	Infusión continua de bloqueadores neuromusculares <ul style="list-style-type: none">- Cisatracurio- Rocuronio- Vecuronio
C	No uso de infusión continua
O	<ul style="list-style-type: none">- Mortalidad (28d, 90d)- Duración de ventilación mecánica invasiva- Debilidad muscular adquirida en UCI- Barotrauma

b) Identificación de la evidencia para la pregunta PICO

Se siguieron las orientaciones establecidas en el documento interno de UNAGESP: Orientaciones para el soporte metodológico otorgado al grupo de trabajo designado por el MINSA. Se describe a continuación los resultados del proceso:

- Se efectuó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que incluyeran recomendaciones respecto al uso de BNM en la población de interés, con fecha de búsqueda 15 de octubre de 2021 en las siguientes plataformas: eCOVID-19 living map of recommendations (eCovid-19 RecMap), Base internacional de Guías GRADE (BIGG), Guidelines International Network (GIN), COVID-19 Guidelines Dashboard, National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) y Trip database, identificándose 5 guías de práctica clínica (Ver Anexo 1). En base a criterios como fecha de búsqueda de la evidencia, uso de metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia, disponibilidad de la tabla Perfil de evidencia o Resumen de hallazgos, disponibilidad de los criterios o Tabla EtD, tipo de recomendación emitida y valoración AGREE II realizada por el equipo de eCovid-19 RecMap, se seleccionó la GPC de Australia titulada "Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19"(5) elaborada por The National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, con fecha de publicación del 15 de octubre de 2021 que utilizó la metodología GRADE

para la evaluación de la certeza de la evidencia y el Marco de Evidencia para la decisión (EtD) para esta pregunta PICO, estando disponibles a través de las plataformas magicapp(6) y eCovid RecMap(3). En ésta última plataforma, la evaluación de la calidad metodológica de la GPC mediante la herramienta AGREE II mostró puntajes adecuados en los dominios claves: Alcance y objetivos: 83.3%, Rigor en el desarrollo: 74% e Independencia editorial: 70.8%. La guía no identificó ningún estudio en COVID-19 y la evidencia que informó la recomendación provino de una revisión sistemática y meta-análisis de 5 ensayos clínicos en pacientes con Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) por otras causas. Sin embargo, no se identificó la fecha de búsqueda de los estudios ni los métodos realizados para esta revisión sistemática. La recomendación realizada en la GPC de Australia estuvo basada en evidencia con certeza muy baja.

- Debido a estos resultados, se decidió efectuar una búsqueda de estudios primarios en COVID-19, incorporando parcialmente los términos de búsqueda de la GPC de Australia. La búsqueda se realizó en MEDLINE/ vía Pubmed, plataforma L·OVE de Epistemonikos(7) y en MedRxiv, con fecha 15 de octubre de 2021 (Ver Anexo 1). Los criterios de selección de los estudios fueron: ensayos clínicos aleatorizados, cohortes o casos y control que evalúen la PICO planteada y reportaran al menos uno de los desenlaces de interés.
- En adición, se efectuó una búsqueda de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, que evaluaran el uso de la infusión continua de BNM en pacientes con SDRA, a fines de obtener evidencia indirecta que complementara los resultados de la búsqueda de estudios primarios en COVID-19 (Ver Anexo 1).
- La evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas se realizó con la herramienta AMSTAR 2(8) y para ensayos clínicos se consideró la evaluación de riesgo de sesgo reportada por la revisión sistemática si esta utilizó la herramienta de Cochrane para ensayos clínicos aleatorios. En caso de estudios observacionales, se empleó la herramienta Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)(9).
- La certeza de la evidencia fue realizada según el enfoque GRADE que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales)(10,11). De acuerdo a estos criterios la evidencia se puede clasificar en 4 niveles:

Certeza o calidad de la evidencia	Interpretación
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar este resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y es probable que puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

- Los resultados fueron presentados utilizando la Tablas de Resumen de Hallazgos (SOF, por sus siglas en inglés) construidas a partir del software en línea GRADEpro (<https://gradepro.org/>)(12)

c) Metodología considerada para la elaboración de las recomendaciones: Marco de Evidencia a la Decisión/Recomendación (EtD: Evidence to decision framework)

- Los marcos EtD(1,2) son una herramienta del Enfoque GRADE, que tiene como finalidad fomentar el uso de la evidencia de una manera estructurada y transparente para informar decisiones relacionadas al manejo clínico de una enfermedad, salud pública, políticas del sistema de salud o en situaciones como el contexto actual de pandemia acerca de acciones con repercusión socio-económica entre otras.
- Los siguientes criterios del marco EtD fueron seleccionados para la discusión y juicio por el grupo de trabajo: Efectos deseables, Efectos indeseables, Certeza de la evidencia, Valores y preferencias de los pacientes, Balance de efectos, Recursos necesarios, Equidad, Aceptabilidad y Factibilidad. En caso de no haber consenso en la valoración del juicio, se efectuó una votación, determinándose la valoración por mayoría simple. La perspectiva fue del sistema de salud.
- Elaboración de las Recomendaciones: La metodología EtD considera determinar la fuerza y dirección de una recomendación(13). Ambas, como resultado del juicio acerca del balance beneficio-riesgo, calidad global de la evidencia, confianza en los valores y preferencias de los pacientes, uso de recursos, equidad en salud, aceptabilidad, y factibilidad. En este sentido, existirán recomendaciones “a favor de la intervención” o “en contra de la intervención” (a favor de la alternativa u opción). Asimismo, las recomendaciones fueron determinadas como fuertes o condicionales.
 - Una recomendación será fuerte si existe una clara diferencia entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, la certeza global de la evidencia alta o moderada, todos o casi todos los pacientes informados toman la misma decisión, el costo de la intervención está plenamente justificado, existe un impacto favorable en la equidad en salud, la intervención es aceptable para los usuarios interesados (pacientes y personal de salud) y la implementación de dicha intervención es viable.
 - Una recomendación será condicional si alguna de las consideraciones siguientes está presente: Exista poca diferencia entre los efectos deseables e indeseables de la intervención, la calidad de la evidencia es baja o muy baja, existe variabilidad o incertidumbre respecto de lo que decidirán los pacientes informados o el costo de la intervención pudiera no estar justificado en algunas circunstancias.
 - Las implicancias de la fuerza de la recomendación son las siguientes:

Recomendación fuerte	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.
Recomendación condicional	Si bien la intervención o alternativa recomendada es apropiada para la mayoría de los pacientes, puede no resultar aplicable a todos ellos. La decisión debiera ser individualizada considerando además un enfoque de decisiones compartidas con el paciente.

d) Diálogo Deliberativo para la valoración de los criterios del Marco EtD y elaboración de las recomendaciones

El Diálogo deliberativo se llevó a cabo el día 20 de octubre de 2021, reunión virtual a través de la herramienta Zoom, con la participación de:

- 1) Profesionales del Grupo de trabajo designado por el Ministerio de Salud: integrantes de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva y Representantes del Ministerio de Salud, en su calidad de panel de expertos, habilitados para emitir los juicios para cada criterio, votar en caso de ser necesario y elaborar la recomendación.
- 2) Representantes de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del INS, quienes efectuaron la identificación de la evidencia presentada ante los expertos, en calidad de facilitadores y conductores de los aspectos metodológicos de la reunión.

Los participantes fueron los siguientes:

Grupo de trabajo designado por MINSA	Representantes del MINSA	Metodólogos y Facilitadores (UNAGESP)
Siete miembros de la Sociedad Peruana de Medicina Intensiva:	Representante del DVMS Representante de la DGIESP	Fabiola Huaroto Patricia Huamán Diana Gonzales José Carlos Sánchez Karen Huamán Catherine Bonilla

Luego de la discusión y la valoración de los criterios del marco EtD, finalmente se elaboró una recomendación.

RECOMENDACIÓN

Se sugiere el uso de la infusión continua de bloqueador neuromuscular en pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva con algunas de las siguientes condiciones:

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) moderado o grave ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg) en fase aguda
- Independientemente del valor de PaO_2/FiO_2 :
- Asincronía ventilatoria mayor persistente, a pesar de una programación adecuada del ventilador mecánico.
 - Ventilación en posición prona
 - Necesidad de sedación profunda
 - Persistencia de presiones plateau altas o PEEP alto.
 - Presencia de barotrauma o riesgo elevado de desarrollarlo

(Recomendación condicional, Muy baja certeza de la evidencia)

Pautas adicionales:

- Administrar infusión continua del bloqueador neuromuscular durante 48 horas. La duración puede prolongarse de mantenerse los escenarios descritos anteriormente, de acuerdo a evaluación individual del caso.
- Considerar cisatracurio como agente de primera elección. Si no estuviera disponible considerar rocuronio o vecuronio.
- Realizar la monitorización clínica e instrumental (sistemas de neuroestimulación periférica) del nivel de relajación que está siendo administrada.

JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Resumen de la evidencia identificada:

- Se identificó un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico(14) que utilizó la información disponible a través de registros electrónicos de pacientes de 174 centros de investigación en 31 países. El 12% de los centros participantes estaba ubicado en Latinoamérica. El estudio está disponible desde Febrero de 2021 como manuscrito aún no revisado por pares. El estudio incluyó a 2165 pacientes con COVID-19 en VMI, que ingresaron a UCI entre Febrero a Noviembre de 2021, en su mayoría durante la primera ola de la pandemia. El estudio comparó el uso de BNM por 2 o más días, sea uso continuo o intermitente (grupo intervención) versus el uso < 2 días luego del inicio de la VMI (grupo control). En conjunto, la mediana de la duración del BNM fue de 3 días (rango intercuartílico (RIC) 2-6) y en aquellos que usaron el BNM de forma continua, la duración fue de 2 días (RIC 1-5). Sin embargo, el estudio no reportó el BNM utilizado ni la dosis

administrada. Asimismo, un 17% de participantes del grupo control llegó a recibir 2 días o más de BNM. La administración de co-intervenciones como pronación, maniobras de reclutamiento y uso de corticoides varió entre los grupos. El estudio realizó emparejamiento por puntaje de propensión en base a características clínicas y sociodemográficas y el análisis multivariado incluyó potenciales factores de confusión como uso de antibióticos, terapia de reemplazo renal continua, ECMO y decúbito prono. Una descripción más detallada del estudio está disponible en el Anexo 2. El estudio reportó un mayor riesgo de mortalidad a los 28 días entre los que habían recibido BNM (HRa: 2.20, IC 95%: 1.67-2.89; 1350 pacientes incluidos en el análisis multivariado). El riesgo de sesgo global fue calificado como Serio, dada la calificación de Serio en los dominios Sesgo debido a confusión, Sesgo en la clasificación de las intervenciones, Sesgo debido a datos perdidos y no información en el dominio Sesgos debido a desviaciones de las intervenciones propuestas, de la herramienta ROBINS-I. La certeza de la evidencia fue calificada como Baja debido a riesgo de sesgo muy serio.

Tabla 1. Resumen de hallazgos para la evidencia en COVID-19

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con No usarlo o uso <2 días	Riesgo con BNM (≥ 2 días)			
Mortalidad seguimiento: 28 días	427 por 1,000	707 por 1,000 (606 a 800)	HR 2.20 (1.67 a 2.89)	1885 (1 estudio observacional)	⊕⊕○○ Baja ^a

Explicaciones

a. Riesgo es serio para el dominio de sesgo por factores de confusión: estudio retrospectivo, confusión residual, otros factores no controlados (ej. nivel de sedación, dosis, sesgo inmortal para cointervenciones); riesgo de sesgo en la clasificación de intervenciones: el grupo control incluyó a pacientes que recibieron BNM (n=383), dosis y fármacos no especificados; sesgo debido a datos perdidos: el 48% fue excluido del análisis ajustado, las proporciones difieren entre los grupos de forma importante.

Considerando las serias limitaciones metodológicas de la evidencia en COVID-19 y que éste estudio aún no ha sido revisado por pares, se tomó en cuenta la evidencia indirecta a partir de los estudios en pacientes con SDRA por causas distintas a COVID-19.

- Shao et al.(15) realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados que comparaban el efecto de la infusión continua de BNM versus placebo (o el tratamiento estándar) en pacientes con SDRA con PaO₂/FiO₂ <150 mmHg al ingreso en la mayoría de los estudios. Estos se realizaron en Francia, China y Estados Unidos, e incluyeron entre 24 a 1006 pacientes. El principal BNM estudiado fue Cisatracurio (5/7 estudios), administrado como infusión continua durante 48 horas. Únicamente 1 estudio consideró una estrategia de PEEP alto para la ventilación. La aplicación de pronación fue reportada por 3 estudios y osciló entre el 15-29%. El uso de corticoides fue reportado por 3 estudios en un rango del 6% a 23%. El estudio de mayor tamaño muestral (n=1006) administró un nivel de sedación superficial en el grupo control, a diferencia de los ensayos restantes, que emplearon sedación profunda en ambos grupos (Ramsay 6). Las características de los estudios incluidos se muestra en el Anexo 2. La revisión reportó que el uso de la infusión continua de BNM no se asoció con una reducción de la mortalidad a los 90 días (RR: 0.85; IC del 95%: 0.66 a 1.09; I²:46%; n=1466). Sin embargo, su uso redujo la mortalidad a los 21-28 días (RR: 0.71; IC 95%: 0.53 a 0.96; I²:51%; n=1574) y la incidencia de barotrauma (RR: 0.56; IC 95%: 0.37 a 0.86; I²:0%; n=1439). Adicionalmente se encontró que la infusión continua de BNM no aumentaron la aparición de debilidad muscular adquirida en la UCI (RR: 1.19; IC 95%: 0.99 a 1.44; I² = 0%; n=691). La heterogeneidad estadística observada para el desenlace de mortalidad 21-28 días se eliminó al analizar el subgrupo de estudios con uso de sedación profunda en el grupo control (RR: 0.63; IC95%: 0.49 a 0.82; I² = 0%; n=1574). No se observó reducción de la mortalidad a los 21-28 días cuando se utilizó sedación superficial en el grupo control (RR: 0.98; IC95%: 0.84 a 1.16; I² = 0%; n=1047). La certeza de la evidencia para los desenlaces de interés fue calificada como Muy baja

debido a evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión, riesgo de sesgo (a excepción de los desenlaces de mortalidad) y sesgo de publicación para el desenlace de mortalidad a los 21-28 días.

Tabla 2. Resumen de hallazgos para la evidencia indirecta (SDRA no COVID-19)

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con No usarlo	Riesgo con Infusión continua de BNM (2 días)			
Mortalidad seguimiento: 90 días	426 por 1,000	362 por 1,000 (281 a 464)	RR 0.85 (0.66 a 1.09)	1466 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}
Mortalidad (21-28 días)	370 por 1,000	263 por 1,000 (196 a 355)	RR 0.71 (0.53 a 0.96)	1574 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f}
Mortalidad 21-28 días (subgrupo Sedación profunda en grupo control)	387 por 1,000	244 por 1,000 (189 a 317)	RR 0.63 (0.49 a 0.82)	527 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{d,e,f}
Días libres de VM seguimiento: 28 días	La media días libres de VM era 0 días	MD 0.54 días más (0.47 menos a 1.56 más)	-	1461 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{d,g}
Debilidad muscular adquirida en UCI	352 por 1,000	419 por 1,000 (349 a 507)	RR 1.19 (0.99 a 1.44)	691 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{d,g,h}
Barotrauma	76 por 1,000	42 por 1,000 (28 a 65)	RR 0.56 (0.37 a 0.86)	1441 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{d,g,i}

a. Diferencias en los estimados puntuales, IC 95% no se superponen. No se encontró la fuente de heterogeneidad en la meta-regresión. Posible heterogeneidad clínica (Rao 2016 y EC ROSE diferentes del resto, ej. criterio de inclusión (Rao 2016, EC ROSE 2019) , nivel de sedación en el grupo control (EC ROSE 2019).

b. Se incluyeron pacientes con SDRA no COVID-19. Sólo 1 estudio utilizó estrategia con PEEP alto

c. No reúne tamaño óptimo de información y los límites del IC 95% muestran un efecto de beneficio y daño

d. Diferencias entre la población de interés y las estudiadas: no hay estudios en pacientes con COVID-19

e. No reúne el tamaño óptimo de la información

f. Detectado a través del Test de Egger ($p < 0.10$)

g. Riesgo de sesgo de desempeño alto debido a la falta de cegamiento en los estudios

h. Tamaño muestral reducido,

i. Número de eventos reducido

Certeza de la evidencia: El grupo de trabajo decidió considerar la evidencia directa procedente de la revisión sistemática de Shao et al. La certeza de la evidencia fue valorada como **Muy Baja** debido a evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión, riesgo de sesgo (a excepción de los desenlaces de mortalidad) y sesgo de publicación para el desenlace de mortalidad a los 21-28 días. La evidencia disponible en su mayoría es para la infusión continua con Cisatracurio. No se identificaron estudios que comparen entre los 3 BNM de la pregunta PICO.

Valores y preferencias de los pacientes: No se recopiló estudios sobre los valores y preferencias en pacientes con COVID-19. El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que Probablemente **No hay variabilidad o incertidumbre importante** en los valores y preferencias de los pacientes y que

en general, la mayoría de los pacientes o sus familiares estarían de acuerdo con la intervención, asignando una mayor valoración a los desenlaces de mortalidad y barotrauma o complicaciones debido a ésta sobre los potenciales efectos adversos.

Balace de los efectos: Para valorar este criterio el grupo de trabajo consideró que los efectos deseables del uso de la infusión continua de bloqueadores neuromusculares versus no usarlos son **grandes** (reducción de mortalidad observada a los 21-28 días y menor incidencia de barotrauma) aunque con certeza muy baja y donde la duración del uso observado fue de 48 horas. Esta evidencia procede de pacientes con SDRA no COVID-19. En el caso de pacientes con COVID-19, cursan con SDRA severo, se han observado asincronías de difícil manejo, necesidad de uso de otros modos ventilatorios distintos a los evaluados en los ensayos clínicos identificados, necesidad uso de sedación profunda, uso de PEEP altos, que hacen necesario el uso de infusión continua de bloqueadores neuromusculares. Asimismo, la duración de la infusión continua podría ser mayor a las 48 horas reportada por los estudios (población no COVID-19) y debería ser valorada según cada caso. Frente a la agitación psicomotriz e hipoventilación, otras causas deben ser evaluadas (ej. abstinencia a opioides, delirio) antes del reinicio de los BNM.

Por otro lado los efectos indeseables representados por el desenlace debilidad muscular adquirida en UCI se consideró que **varían**, ya que su incidencia está asociada a factores adicionales al uso de los BNM como el estado nutricional basal o soporte nutricional brindado, si se brinda terapia respiratoria o física, tiempo de ingreso a VMI, entre otros. Los resultados del metanálisis no identificaron asociación del uso de BNM con este desenlace aunque la certeza de la evidencia fue muy baja. En consecuencia para el criterio balance de efectos, el juicio por consenso fue que **el beneficio neto favorece al uso de la infusión continua de BNM.**

Uso de recursos: No se recopilieron estudios económicos en COVID-19 para valorar este criterio. Se realizó una búsqueda en el Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos y se extrajo el menor costo disponible en el sector público y privado por ampolla. Estos datos se complementaron con la información proporcionada por el grupo de trabajo durante la sesión.

Medicamento	Presentación	Sector	Costo unitario
Cisatracurio	10 mg/5ml	Privado	S/ 55.81
		Público	S/ 62.55
		Otra fuente	S/ 35.00
Vecuronio	4mg/ml	Privado	S/ 6.37
		Público	S/ 3.09
Rocuronio	50 mg/5ml	Privado	S/ 19.26
		Público	S/ 7.49

Estos montos pueden diferir del precio final que se obtendría para compras corporativas, no se han considerado los costos referidos al equipamiento médico (ej. Bombas de infusión), los recursos humanos requeridos para su administración y la atención de complicaciones asociadas. Por otro lado, basado en evidencia indirecta, su uso representa beneficios como reducción de la mortalidad y barotrauma, por lo que al final el grupo de trabajo, por consenso, consideró que los requerimientos de recursos para usar la infusión continua de BNM representa **Ahorros moderados.**

Respecto al BNM, Cisatracurio si bien tiene un mayor costo, en comparación a los otros BNM se requiere de menor dosis para alcanzar el mismo efecto, produce menos cambios hemodinámicos, presenta menor toxicidad (polineuropatías) y se observa una recuperación más rápida con su uso, con implicancias en los tiempos de estancia en UCI y duración de la VMI. En consecuencia, aún considerando Cistracurio frente a los otros BNM, el uso de recursos fue valorado por consenso como **Ahorros moderados.**

Equidad en salud: Por consenso, el grupo de trabajo valoró que la implementación de la intervención originaría un **incremento** en la equidad en salud, en vista del balance de efectos a favor de su uso. Este juicio está condicionado a la eliminación de las barreras para implementar la intervención en el país (ej. condiciones de infraestructura, especialistas en cuidados intensivos, disponibilidad del BNM y bombas de infusión).

Aceptabilidad: Se consideró por consenso que la intervención **Si** sería aceptada.

Factibilidad: El grupo de trabajo valoró que factibilidad de la intervención **varía** en el momento actual. Si bien la infusión continua de BNM ya se viene administrando a pacientes con COVID-19 y los medicamentos están disponibles en el país, existirían barreras para su implementación en establecimientos de salud en regiones o incluso algunos en Lima, requiriendo asignación de recursos y efectuar los procesos de requerimientos necesarios para gestionar la compra del BNM (Cisatracurio), contar con la infraestructura requerida (bombas de infusión y equipamiento para monitorización instrumental de la relajación neuromuscular), suficientes especialistas en cuidados intensivos y la capacitación a los profesionales de salud para la administración y monitoreo de la intervención.

La Tabla de resumen de los juicios es la siguiente:

Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	Se desconoce
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	Se desconoce
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No se evaluaron estudios	
Valores	Incertidumbre o variabilidad importante	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay variabilidad o incertidumbre importante			
Balace de efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
Recursos requeridos	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
Equidad	Reducida	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Si		Varía	Se desconoce
Factibilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Si		Varía	Se desconoce

TIPO DE RECOMENDACIÓN	Recomendación fuerte contra la intervención <input type="checkbox"/>	Recomendación condicional contra la intervención <input type="checkbox"/>	Recomendación condicional para la intervención o la comparación <input type="checkbox"/>	Recomendación condicional para la intervención <input checked="" type="checkbox"/>	Recomendación fuerte para la intervención <input type="checkbox"/>
------------------------------	---	--	---	--	---

REFERENCIAS:

1. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 30 de 2016;353:i2089.
2. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 28 de 2016;353:i2016.
3. eCovid RecMap. COVID19 Recommendations [Internet]. [citado el 25 de julio de 2021]. Disponible en: <https://covid19.recmmap.org/recommendation/6e4cabd5-2735-4706-b844-9e1ca5886a9a>
4. BIGG [Internet]. [citado el 21 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/>
5. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. 2021 [citado el 25 de julio de 2021]. Disponible en: <https://covid19evidence.net.au/>
6. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [citado el 25 de julio de 2021]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An>
7. Living Overview of the Evidence (L-OVE) [Internet]. [citado el 12 de julio de 2021]. Disponible en: https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?question_domain=5b1dcdbde611de7ae84e8f15&population=5e7fce7e3d05156b5f5e032a&intervention=5dee1cdd19a11a02f2d7c653&classification=primary-study&reported-data=yes
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de 2017;358:j4008.
9. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 28 de junio de 2021];355:i4919. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
10. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. diciembre de 2011;64(12):1311–6.
11. Balshe H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):401–6.
12. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro.org
13. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. julio de 2013;66(7):726–35.
14. Li Bassi G, Gibbons K, Suen JY, Dalton HJ, White N, Corley A, et al. Use of Neuromuscular Blocking Agents in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Propensity Score Analysis [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 feb [citado el 17 de octubre de 2021]. Report No.: ID 3773555. Disponible en: <https://papers.ssrn.com/abstract=3773555>
15. Shao S, Kang H, Tong Z. Early neuromuscular blocking agents for adults with acute respiratory distress syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 17 de octubre de 2021];10(11):e037737. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/11/e037737>

Elaborado por

Fabiola Huaroto Ramírez¹

Revisado por:

Ericson Gutiérrez Ingunza¹

Diana Gonzales Zurita¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

ANEXO 1. Estrategias de búsqueda

1. Búsqueda y selección de GPC informadas en evidencias

Criterios de selección preliminares:

- La población de la GPC corresponde a adultos con COVID-19
- Incluye recomendaciones respecto al uso de bloqueadores neuromusculares en pacientes con COVID-19 severo / crítico
- Idioma español, inglés o portugués
- Texto completo y anexos disponibles

Recurso	Fecha de búsqueda	Términos de búsqueda	Pre-seleccionadas
eCOVID-19 living map of recommendations (eCovid-19 RecMap)	15/10/2021	neuromuscular OR NMBA OR cisatracurium OR rocuronium OR vecuronium	2
Base internacional de Guías Grade (BIGG)	15/10/2021	COVID-19 OR SARS-CoV-2	3
Guidelines International Network (GIN)	15/10/2021	COVID-19 OR SARS-CoV-2	0
COVID-19 Guidelines Dashboard	15/10/2021	neuromuscular OR NMBA OR cisatracurium OR rocuronium OR vecuronium	0
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	15/10/2021	COVID-19	0
Trip database	15/10/2021	COVID-19 AND neuromuscular	1

GPC identificadas:

Institución	Nombre de la GPC	Fecha de publicación	Tipo de GPC
National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce	Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19	15/10/2021 (magicapp.org)	Recomendaciones de novo, living guideline
Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)	Surviving Sepsis Campaign. Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update	29/01/2021	Recomendaciones de novo
Organización Mundial de la Salud (OMS)	Manejo clínico de la COVID-19: Orientaciones evolutivas. 25 de enero de 2021	16/03/2021 (magicapp.org)	Recomendaciones de novo, living guideline
Organización Panamericana de la Salud (OPS)	Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Versión 3	Mayo 2021	Recomendaciones adoptadas, adaptadas y de novo
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines	National Institute of Health - USA	07/10/2021	Recomendaciones de novo

Selección final:

Criterio	GPC Australia	GPC SSC COVID-19	GPC OMS	GPC OPS	GPC NIH
Fecha de búsqueda de la evidencia	01/10/2021	03/2020	01/01/2021	05/2021	ND
Utiliza GRADE para evaluar la certeza de la evidencia	Si	Si	No	Si	No
Tabla Perfil de evidencia o Resumen de hallazgos disponible	Si	Si	No	No	No
Tabla criterios EtD disponible	Si	No	No	No	No
Tipo de recomendación emitida	De Novo	De Novo	De Novo	Adaptada	De Novo
Valoración AGREE en eCovid-19 RecMap	Alcance y propósito:83.3% Rigor de desarrollo:74% Independencia editorial: 70.8%	ND	Alcance y propósito:88.9% Rigor de desarrollo:65.6 % Independencia editorial: 45.8%	ND	Alcance y propósito:69.4% Rigor de desarrollo:56.3 % Independencia editorial: 50%

ND: No disponible

2. Búsqueda de estudios primarios en COVID-19

MEDLINE / Pubmed

Fecha de búsqueda: 15 de octubre de 2021

Nro	Componente	Estrategia de búsqueda	Resultados
#1	COVID-19	(((((COVID-19[MeSH Terms]) OR (SARS-COV-2[MeSH Terms])) OR (coronavirus*[Title/Abstract]) OR ("coronavirus"[Title/Abstract]) OR (COVID[Title/Abstract]) OR (COVID-19[Title/Abstract]) OR (COVID19[Title/Abstract]) OR (sars*[Title/Abstract]) OR ("severe acute respiratory syndrome"[Title/Abstract]))	204713
#2	Bloqueadores neuromusculares	(((((Neuromuscular Blocking Agents[MeSH Terms]) OR (neuromuscular[Title]) OR (NMBA*[Title/Abstract]) OR ("neuromuscular block*[Title/Abstract]) OR (cisatracurium[Title/Abstract]) OR (rocuronium[Title/Abstract]) OR (vecuronium[Title/Abstract]))	36068
#3	#1 AND #2	(((((COVID-19[MeSH Terms]) OR (SARS-COV-2[MeSH Terms])) OR (coronavirus*[Title/Abstract]) OR ("coronavirus"[Title/Abstract]) OR (COVID[Title/Abstract]) OR (COVID-19[Title/Abstract]) OR (COVID19[Title/Abstract]) OR (sars*[Title/Abstract]) OR ("severe acute respiratory syndrome"[Title/Abstract]) AND (((((Neuromuscular Blocking Agents[MeSH Terms]) OR (neuromuscular[Title]) OR (NMBA*[Title/Abstract]) OR ("neuromuscular block*[Title/Abstract]) OR (cisatracurium[Title/Abstract]) OR (rocuronium[Title/Abstract]) OR (vecuronium[Title/Abstract]))	149
#4	Filtro:	from 2020 - 2021	143

Plataforma L-OVE para COVID-19 de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 15 de octubre de 2021

Consulta	Resultado
(NMBA* OR "neuromuscular block*" OR cisatracurium OR rocuronium OR vecuronium)	34

MedRxiv

Fecha de búsqueda: 15 de octubre de 2021

Consulta	Resultado
full text or abstract or title: "(COVID-19 AND neuromuscular) (All)	9
Seleccionadas	0

3. Búsqueda de revisiones sistemáticas en pacientes con SDRA

Medline / Pubmed

Fecha de búsqueda: 17 de octubre de 2021

Nro	Componente	Estrategia de búsqueda	Resultados
#1	Bloqueadores neuromusculares	(((((Neuromuscular Blocking Agents[MeSH Terms]) OR (NMBA*[Title/Abstract])) OR ("neuromuscular block*" [Title/Abstract])) OR (cisatracurium[Title/Abstract])) OR (rocuronium[Title/Abstract])) OR (vecuronium[Title/Abstract]))	18,828
#2	Revisiones sistemáticas	Systematic[SB] OR meta-analysis[Publication Type] OR Cochrane Database Syst Rev[SO] OR review[Title] OR "systematic review"[Text Word] OR "rapid review"[Text Word] OR "scoping review" [Text Word] OR "living review"[Text Word] OR "meta-analysis"[Text Word]	734,279
#3	#1 AND #2	(((((Neuromuscular Blocking Agents[MeSH Terms]) OR (NMBA*[Title/Abstract])) OR ("neuromuscular block*" [Title/Abstract])) OR (cisatracurium[Title/Abstract])) OR (rocuronium[Title/Abstract])) OR (vecuronium[Title/Abstract])) AND (Systematic[SB] OR meta-analysis[Publication Type] OR Cochrane Database Syst Rev[SO] OR review[Title] OR "systematic review"[Text Word] OR "rapid review"[Text Word] OR "scoping review" [Text Word] OR "living review"[Text Word] OR "meta-analysis"[Text Word])	414
#4	Filtro:	from 2016 - 2021	172

Criterios de selección de las revisiones sistemáticas

- Incluye el mayor número de ensayos clínicos aleatorizados
- Evalúa riesgo de sesgo con la herramienta RoB de Cochrane
- Publicadas a partir del 2019
- Obtiene el mayor puntaje con la herramienta AMSTAR 2

ANEXO 2. Características de los estudios identificados

Tabla 1. Características del estudio en pacientes con COVID-19

Estudio	País	Total (% varones)	Edad	Población	Soporte ventilatorio (Primeras 24 h del inicio de VMI)	Intervención	Comparador	Co-intervenciones	Desenlaces
Bassi 2016 (pre-print)	31 países	2165 (66.2%)	58±15 ≥60a: 47%	COVID-19 en VMI Ingreso a UCI entre Feb-Nov 2020 (>1° ola) Latinoamérica: 12% Comorbilidades: Obesidad: 37%, HTA: 49%, Enf. Cardíaca crónica: 16%, Enf pulmonar crónica: 10%, ERC: 9%, Enf hepática severa: 5%, Cáncer: 5%, diabetes: 4%	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg): 145.5±82.0 PEEP(cmH ₂ O): 11.4±3.4	BNM ≥ 2 días (uso continuo o discontinuo) Total=1165 Analizados: 957 Duración, mediana (RIC): 3 días (2-6) Duración de uso continuo, mediana (RIC): 2 días (1-5) Dosis: ND Fármaco: ND	No BNM ó uso < 2 días luego del inicio de la VMI (Ej. Dosis única durante intubación) Total=1000 Analizados: 393	Pronación: 17% Maniobras de reclutamiento: 10% Uso de corticoides: 27% Objetivo de sedación: ND	Mortalidad (28d) 38.8% vs 42.7% (N=1885) HRa ¹ :2.20 (IC 95%: 1.67-2.89) Incluidos en el análisis: 1350

BNM: Bloqueador neuromuscular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: Hipertensión arterial; ND: Información no disponible; RIC: rango intercuartílico; VMI: Ventilación mecánica invasiva.

¹ Se realizó emparejamiento por puntaje de propensión considerando edad, sexo, región, tiempo desde el inicio de síntomas hasta la admisión hospitalaria y comorbilidades (HTA, enfermedad cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, obesidad). El análisis multivariado incluyó además del uso de BMN, el uso de antibióticos, terapia de reemplazo renal continua, ECMO y decúbito prono.

Tabla 2. Características de los estudios en pacientes con SDRA no COVID-19

Estudio	País	Total (% varones)	Edad, media	Criterio de inclusión	Intervención	Comparador	Estrategia de ventilación	Objetivo de sedación	Corticoides
Gainnier 2004	Francia	56 (73%)	59.8±17.5 vs 61.5±14.6 años	SDRA PaO ₂ /FiO ₂ <150 a una PEEP ≥ 5 cm H ₂ O	Cisatracurium Bolo de 50 mg seguido de infusión a 5 µg/kg/min infusión durante 48 h	Placebo (SF 0.9%)	Asistido/controlado por volumen (6–8 ml/kg) Ventilación prona: No (durante las primeras 120h)	Profunda Puntaje de Ramsay 6	No (durante las primeras 120h)
Forel 2006	Francia	36 (72%)	52±16 vs 61±18	SDRA Intubados <48 h PaO ₂ /FiO ₂ <200 a una PEEP ≥ 5 cm H ₂ O	Cisatracurium Bolo de 0.2 mg/kg y luego infusión a 5 µg/kg/ min durante 48h	Placebo (SF 0.9%)	Asistido/controlado por volumen (4–8 ml/kg), presión meseta <30 cm H ₂ O Ventilación prona: No	Profunda Puntaje de Ramsay 6	5.5% vs 0%
Papazian 2010	Francia	339 (ND)	58±16 vs 58±15	SDRA PaO ₂ /FiO ₂ <150 a una PEEP ≥ 5 cm H ₂ O	Cisatracurium Bolo de 15 mg y luego infusión de 37.5 mg/h durante 48 h	Placebo	Asistido/controlado por volumen (6–8 ml/kg), presión meseta <32 cm H ₂ O Ventilación prona: 28% vs 29%	Profunda Puntaje de Ramsay 6	16% vs 23%
Lyu 2014	China	96 (67%)	58.4±8.2	SDRA Intubados <48 h PaO ₂ /FiO ₂ <150 a una PEEP ≥ 5 cm H ₂ O	Vecuronium Un bolo de 0.1 mg/kg seguido de 0.05 mg/kg/h durante 24 ~ 48 h	Tratamiento estándar (sedación y analgesia)	Asistido/controlado por volumen (4–8 ml/kg), presión meseta < 30–35 cm H ₂ O Pronación: ND	Profunda	ND
Rao 2016	China	41 (ND)	35±16 vs 50±16	SDRA PaO ₂ /FiO ₂ <300 a una PEEP ≥ 5 cm H ₂ O	Vecuronium 1 µg/Kg/min	Tratamiento estándar (sedación y analgesia)	Asistido/controlado por volumen (6 ml/kg), presión meseta <30 cm H ₂ O Pronación: Si (%ND)	Superficial Ramsay 2-4	ND
Guervilly 2017	Francia	24 (79%)	72 (63-79) vs 60 (52-75)	SDRA PaO ₂ /FiO ₂ <150 a una PEEP ≥ 5 cm H ₂ O	Cisatracurium Un bolo de 15 mg seguido de 37.5 mg/h durante 48 h	Tratamiento estándar	Asistido/controlado por volumen (6 ml/kg) Ventilación prona: ND	Profunda Puntaje de Ramsay 6	ND
EC ROSE 2019	USA	1006 (56%)	56.6±14.7 vs 55.1±15.9	SDRA PaO ₂ /FiO ₂ <150 a una PEEP ≥ 8 cm H ₂ O	Cisatracurium Un bolo de 15 mg y luego en infusión de 37.5 mg/h durante 48 h	Tratamiento estándar	Vt bajo dentro de las 2 horas siguientes a la aleatorización, Vt objetivo: 6 ml/kg y una estrategia de PEEP alto hasta 5 días después de la aleatorización Ventilación prona: 16.8% vs 14.9%	Intervención: Profunda RASS: -5 o Ramsay: 5-6 Comparador: Superficial RASS: 0 a -1, Riker: 3 a 4 o Ramsay: 2-3	Día 7: 17.0% vs 16.4%

BNM: Bloqueador neuromuscular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: Hipertensión arterial; ND: Información no disponible; PEEP: presión positiva al final de la espiración; RIC: rango intercuartílico; VMI: Ventilación mecánica invasiva; Vt: volumen tidal

ANEXO 3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas con AMSTAR 2

Criterios	Shao 2020	Tarazan 2020	Chang 2020
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Si	Si	Si
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	Si	Si parcial	Si
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Si	Si	Si
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Si	Si parcial	Si parcial
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Si	Si	Si
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	?
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Si	No
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Si	Si parcial	Si parcial
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si	Si	Si
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
11. Si realizaron un meta-análisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si	Si
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si	SI	Si
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	No	Si
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Si
Puntaje	14/16	14/16	12/16
Debilidades críticas	1	1	2

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo de estudios de intervención no aleatorizados mediante ROBINS-I

Estudio:		Bassi 2021	
Desenlace		Mortalidad (28 días)	
Nro	Dominio	Juicio	Sustento
1	Sesgo por factores de confusión	Serio	Si bien se utilizó el puntaje de propensión + análisis multivariado, no se incluyó en el análisis el nivel de sedación, dosis de BNM, periodo en el que ocurrió la hospitalización (los resultados del manejo cambiaron en el transcurso de la pandemia), adicionalmente el estudio es retrospectivo a partir de registros electrónicos, no es posible descartar confusión residual y sesgo inmortal respecto a las co-intervenciones.
2	Sesgo en la selección de participantes	Moderado	La selección en el estudio puede haber estado relacionada con la intervención y el desenlace pero los autores utilizaron métodos apropiados para ajustar el sesgo de selección.
3	Sesgo en la clasificación de intervenciones	Serio	No se informó la dosis, y hasta un 17% del grupo control recibió BNM por más de 2 días.
4	Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No información	No se brinda información
5	Sesgo por datos incompletos Desenlace	Serio	El 38% de la población no pudo ser incluida en el análisis y las proporciones de datos perdidos variaron entre ambos grupos.
6	Sesgo en la medición del desenlace	Bajo	
7	Sesgo en la selección/reporte del resultado	Bajo	
Riesgo de sesgo global: Serio			