

Reinervación muscular dirigida en personas con extremidades amputadas

Targeted Muscle Reinnervation in Individuals
with Amputated Limbs

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Gobierno
de Canarias

Reinervación muscular dirigida en personas con extremidades amputadas

Targeted Muscle Reinnervation in Individuals
with Amputated Limbs

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de Salud



Gobierno
de Canarias

ÁLVAREZ PÉREZ Y.

Reinervación muscular dirigida en personas con extremidades amputadas / Y. Álvarez Pérez et al. – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 246 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad) (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias / SESCS)

NIPO: 133-24-026-X

1. Reinervación muscular dirigida 2. Amputación mayor 3. Revisión sistemática

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 23 de junio de 2023.

Para citar este informe:

Álvarez-Pérez Y., Duarte-Díaz A., Rivero-Santana A., Guirado-Fuentes C., Abt-Sacks A., Ramallo-Fariña Y., González-Pacheco H., Herrera-Ramos E., Linertová R., Toledo-Chávarri A., Ramos-García V., Torres-Castaño A., Santos-Álvarez A., Cazaña-Pérez V., Da Cuña-Carrera I., Serrano AA., Ibáñez J., Llamas-Ramos I., Zabaleta-del-Olmo E., Perestelo-Pérez L. Reinervación muscular dirigida en personas con extremidades amputadas. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2023. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud



Gobierno
de Canarias

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento a Carlos González Rodríguez por su apoyo en las tareas de documentación y edición.

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	14
RESUMEN EN LENGUAJE NO ESPECIALIZADO	16
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	18
RESUMEN EJECUTIVO	21
EXECUTIVE SUMMARY	29
I. INTRODUCCIÓN	37
I.1. Problema de salud	37
I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	38
I.2.1. Marco regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud	41
I.3. Justificación de la evaluación	41
II. OBJETIVOS	43
II.1. Objetivo general	43
II.2. Objetivos específicos	43
II.3. Preguntas de investigación	43
III. METODOLOGÍA	45
III.1. Efectividad y seguridad	45
III.1.1. Criterios de selección de estudios	45
III.1.1.1. Diseño de estudio	45
III.1.1.2. Población	45
III.1.1.3. Intervención	46
III.1.1.4. Comparadores	46
III.1.1.5. Medidas de resultado	46
III.1.1.6. Tipo de publicación	46
III.1.1.7. Idioma de la publicación	47
III.1.1.8. Fecha de publicación	47
III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	47
III.1.3. Proceso de selección de estudios	47
III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	48
III.1.5. Extracción de datos	48
III.1.6. Método de análisis y síntesis de los resultados	49
III.1.7. Valoración de la calidad de la evidencia de efectividad y seguridad y formulación de recomendaciones	49
III.2. Coste-efectividad	51

III.2.1. Criterios de selección de estudios	51
III.2.1.1. Diseño de estudio	51
III.2.1.2. Población	52
III.2.1.3. Intervención	52
III.2.1.4. Comparadores	52
III.2.1.5. Medidas de resultado	52
III.2.1.6. Idioma de la publicación	52
III.2.1.7. Fecha de publicación	52
III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	52
III.2.3. Proceso de selección de estudios	53
III.2.4. Evaluación de la calidad metodológica	53
III.2.5. Extracción de datos	53
III.2.6. Síntesis de los resultados	54
III.3. Análisis económico	54
III.3.1. Estudio de costes	54
III.4. Análisis de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	54
III.4.1. Alcance de la revisión	55
III.4.2. Criterios de selección de estudios	56
III.4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	56
III.4.4. Proceso de selección de estudios	56
III.4.5. Evaluación de la calidad metodológica	56
III.4.6. Extracción de datos	57
III.4.7. Síntesis de los resultados	57
III.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	57
III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe	58
III.5.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	58
III.5.2.1. Alcance de la revisión	58
III.5.2.2. Criterios de selección de estudios	59
III.5.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos	59
III.6. Estimación de la fecha de actualización del informe	59
III.7. Participación de grupos de interés	60
III.7.1. Participación de pacientes	60

III.7.2. Participación de profesionales sanitarios	61
III.7.3. Participación de la industria	61
III.8.4. Revisión externa	62
IV. RESULTADOS	63
IV.1. Efectividad y seguridad	63
IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	63
IV.1.2. Características de los estudios incluidos	65
IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	79
IV.1.4. Efectividad	81
IV.1.4.1. Dolor	82
IV.1.4.1.1. Dolor residual	82
IV.1.4.1.2. Dolor del miembro fantasma	88
IV.1.4.1.3. Dolor sin especificar	94
IV.1.4.2. Tasa de aparición de neuromas sintomáticos	95
IV.1.4.3. Funcionalidad	96
IV.1.4.3.1. Capacidad de deambulaci3n	96
IV.1.4.3.2. Tiempo hasta uso protésico	97
IV.1.4.3.3. Control protésico y mejora funcional	98
IV.1.4.4. Prescripci3n y consumo de fármacos	99
IV.1.4.5. Satisfacci3n con la prótesis	101
IV.1.4.6. Tiempo de la cirugía	101
IV.1.5. Seguridad	102
IV.1.5.1. Complicaciones	102
IV.1.5.1.1. Complicaciones quirúrgicas	102
IV.1.5.1.2. Reintervenciones quirúrgicas	103
IV.1.5.1.3. Infecciones	103
IV.1.5.1.4. Rehospitalizaciones	104
IV.1.5.2. Mortalidad	104
IV.1.6. Calidad de la evidencia de efectividad y seguridad	105
IV.2. Coste-efectividad	113
IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica	113
IV.3 Análisis económico	114
IV.3.1. Estudio de costes	114
IV. 4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	117
IV.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	117
IV.4.2. Características de los estudios incluidos	118
IV.4.3. Calidad metodológica de los estudios incluidos	123

IV.4.4. Síntesis de la evidencia	123
IV.4.4.1. Aceptabilidad	123
IV.4.4.2. Equidad	130
IV.4.4.3. Factibilidad	131
IV.4.5. Aspectos ambientales	134
IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	134
IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe	135
V.5.1.1. Relacionadas con el diseño de los estudios	135
V.5.1.2. Relacionadas con la comparación de las diferentes tecnologías	135
V.5.1.3. Relacionadas con las medidas de resultado de efectividad	136
V.5.1.4. Relacionadas con las medidas de resultado de seguridad	136
IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación	137
IV.5.3. Medidas de resultados estándares	137
IV.6. Estudios en marcha	138
V. DISCUSIÓN	141
V.1. Efectividad y seguridad	141
V.2. Coste-efectividad y análisis económico	143
V.3. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	144
V.4. Fortalezas y limitaciones	146
V.5. Estimación de la fecha de actualización del informe	147
VI. CONCLUSIONES	149
VII. RECOMENDACIONES	151
CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES, COLABORADORES Y REVISORES EXTERNOS	153
REPRESENTANTES DE ASOCIACIONES DE PACIENTES, SOCIEDADES CIENTÍFICAS E INDUSTRIA	157
DECLARACIÓN DE INTERESES	158
REFERENCIAS	159
ANEXOS	169
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	169
Anexo 2. Algoritmo para la realización de evaluación económica en ETS	172

Anexo 3. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	173
Anexo 4. Estimación fecha de actualización del informe	174
Anexo 5. Revisiones al informe	175
Anexo 6. Revisiones identificadas en la literatura	193
Anexo 7. Estudios excluidos a texto completo	200
Anexo 8. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos (efectividad y seguridad)	206
Anexo 9. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales)	226
Anexo 10. Información adicional estudios sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales	229
Anexo 11. Inventario ambiental de la tecnología evaluada	231
Anexo 12. Características de los estudios incluidos en necesidades de investigación y medidas de resultado estándares	232
Anexo 13. Marco GRADE de la evidencia a la recomendación	233

Índice de tablas

Tabla 1. Bases de datos consultadas (efectividad y seguridad)	47
Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación e identificación de medias de resultado estándares.....	58
Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica.....	63
Tabla 4. Características de los estudios incluidos (seguridad y efectividad)	67
Tabla 5. Desenlaces de interés	105
Tabla 6. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE	107
Tabla 7. Uso de recursos y costes relacionados con la formación en el procedimiento de RMD.....	114
Tabla 8. Uso de recursos y costes por intervención para el caso base, relacionados con el incremento de tiempo de intervención quirúrgica asociado al procedimiento de RMD respecto de la cirugía sin RMD	116
Tabla 9. Uso de recursos y costes por intervención para dos escenarios, relacionados con el incremento de tiempo mínimo y máximo de intervención quirúrgica asociado al procedimiento de RMD respecto de la cirugía sin RMD.....	117
Tabla 10. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales).....	120
Tabla 11. Estudios en marcha.....	138

Índice de figuras

Figura 1. Procedimiento de reinervación muscular dirigida (Fuente: Valerio et al. 2019 [21])	39
Figura 2. Proceso de selección de estudios de efectividad y seguridad	64
Figura 3. Grado de solapamiento entre RS identificadas (<i>Cochrane GooveTool</i>)65	
Figura 4. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo del ECA (escala RoB-2)	79
Figura 5. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales (escala ROBISN-I)	81
Figura 6. Reducción del dolor residual, PROMIS: subescala intensidad	83
Figura 7. Reducción del dolor residual, PROMIS: subescala conducta.....	83
Figura 8. Reducción del dolor residual, PROMIS: subescala interferencia	84
Figura 9. Reducción del dolor residual, escala numérica del dolor.....	85
Figura 10. Reducción del dolor residual, eventos (nº de personas con dolor)	86
Figura 11. Reducción del dolor del miembro fantasma, PROMIS: subescala intensidad	89
Figura 12. Reducción del dolor del miembro fantasma, PROMIS: subescala conducta.....	89
Figura 13. Reducción del dolor miembro fantasma, PROMIS: subescala interferencia.....	90
Figura 14. Reducción del dolor de miembro fantasma, Escala numérica del dolor	91
Figura 15. Reducción del dolor de miembro fantasma, eventos (nº de personas con dolor).....	92
Figura 16. Tasa de infecciones	104
Figura 17. Tasa de mortalidad	104
Figura 18. Proceso de selección de estudios de estudios económicos	113
Figura 19. Proceso de selección de estudios sobre éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales.....	118

Siglas y acrónimos

AMSTAR-2	<i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i>
AMPS	<i>Assessment of Motor and Process Skills testing</i>
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVG	Años de vida ganados
BBT	<i>Block and Boxes test</i>
CRT	<i>Clothes pin relocation test</i>
COMET	<i>Core Outcome Measures in Effectiveness Trials</i>
DM	Diferencia de medias
DME	Diferencia de medias estandarizada
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMG	Electromiográficas
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation</i>
GooveTool	<i>Graphical Representation of Overlap for OVERviews</i>
ICHOM	<i>International Consortium for Health Outcomes Measurement</i>
INE	Instituto Nacional de Estadística
JLA	<i>James Lind Alliance</i>
MA	Meta-análisis
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
NEURO-QoL	Neuro-Quality of Life
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NPRS	<i>Numeric Pain Rating Scale</i>
OARRS	<i>Ohio Automated Rx Reporting System</i>
OPUS-UE	<i>Orthotics Prosthetics Users Survey Upper Extremity</i>
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>

RCEI	Ratio de coste-efectividad incremental
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud
RMD	Reinervación muscular dirigida
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
RoB-2	<i>Risk of Bias 2</i>
ROBINS-I	<i>Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions</i>
SHAP	<i>Southampton Hand Assessment Procedure</i>
SNS	Sistema Nacional de Salud

Resumen en lenguaje no especializado

La pérdida de una extremidad puede producirse por diferentes causas y conlleva un fuerte impacto psicológico y disminución de la capacidad funcional de quien la sufre. Tras la amputación se tienen dificultades para llevar a cabo las actividades de la vida diaria y se sienta dolor en la zona de la amputación. En ocasiones, este dolor puede ser crónico y hacer que la persona tenga dificultades para usar prótesis externas (brazos o piernas artificiales) debido a la posible formación de neuromas en la zona (bultos dolorosos que pueden formarse en los nervios que fueron cortados). Esto hace que la persona no consiga alcanzar la capacidad funcional que podrían lograr conseguir con el uso de una prótesis externa adecuada. El tratamiento habitual del dolor crónico suele ser el uso de fármacos y la rehabilitación, aunque si el dolor persiste, es común realizar una segunda cirugía para eliminar el neuroma.

La reinervación muscular dirigida (RMD) es una técnica quirúrgica que consiste en conectar los nervios que han sido seccionados en la amputación, para reconectarlos a otros músculos de la misma extremidad que se han logrado conservar. La RMD puede hacerse en dos momentos: durante la amputación (RMD primaria) o después, en una cirugía posterior (RMD secundaria). En España, se ofrecen diferentes tipos de prótesis externas para personas con amputaciones de extremidades superiores como para amputaciones de extremidades inferiores.

El objetivo de este informe es evaluar la efectividad de la RMD para personas que han perdido una extremidad, en el manejo de sus síntomas relacionados con el dolor y la discapacidad funcional. Para ello, se llevó a cabo una revisión de la literatura científica publicada sobre la efectividad, seguridad, costes de la RMD para el sistema sanitario y otros aspectos relacionados con las perspectivas y experiencias de pacientes y profesionales sanitarios con la RMD.

Los resultados encontrados son poco precisos. Por un lado, parece que la RMD puede ayudar a reducir el dolor y a mejorar el control de las prótesis externas, pero estos resultados se obtienen de estudios que no son de buena calidad y no todos llegan a las mismas conclusiones. En cuanto a la seguridad, parece que la RMD no conlleva complicaciones

adicionales a las propias de cualquier cirugía. Sobre el coste, no se encontraron estudios que informaran de ello, pero formar a los profesionales sanitarios en la RMD parece conllevar un coste moderado. Por último, se encontró que las personas con amputación de alguna extremidad y los profesionales sanitarios tienen interés en la RMD y la valoran positivamente para ayudar a reducir el dolor y mejorar el uso de las prótesis externas. Sin embargo, faltan más estudios que profundicen sobre estas experiencias relacionadas con la RMD.

En resumen, la RMD parece una técnica prometedora para ayudar a las personas con amputaciones, especialmente para controlar mejor las prótesis externas y reducir el dolor. Sin embargo, todavía no está claro cuál sería su beneficio real y los costes que conllevaría, por lo que se necesitan más estudios de calidad para valorar establecer su recomendación e inclusión en el Sistema Nacional de Salud.

Plain language summary

The loss of a limb can occur due to various causes and has a significant psychological impact, as well as a decrease in the functional capacity of the affected individual. After the amputation, there are difficulties in carrying out activities of daily living, and pain is felt in the area of the amputation. At times, this pain may become chronic, hindering the use of prosthetics (artificial limbs) due to the potential formation of painful neuromas in the area (painful lumps that can develop in the nerves that were severed). This prevents the person from achieving the functional capacity that they could achieve with the use of an appropriate external prosthesis. The typical treatment for chronic pain often involves the use of medications and rehabilitation, although if the pain persists, it is common to consider a second surgery to remove the neuroma.

Targeted Muscle Reinnervation (TMR) is a surgical technique that involves connecting the nerves that have been severed during amputation to other muscles in the same limb that have been preserved. This procedure aims to enhance the control of prosthetics and alleviate pain. TMR can be performed at two stages: during the initial amputation (primary TMR) or in a subsequent surgery (secondary TMR). In Spain, various types of prosthetics are available for individuals with upper and lower limb amputations.

The purpose of this report is to assess the effectiveness of TMR for individuals who have lost a limb in managing their symptoms related to pain and functional disability. To achieve this, a review of published scientific literature was conducted, examining the effectiveness, safety, healthcare system costs of TMR, and other aspects related to the perspectives and experiences of patients and healthcare professionals with TMR.

The findings are somewhat inconclusive. On one hand, it appears that TMR may help reduce pain and improve functionality, but these results are derived from studies of questionable quality, and not all reach the same conclusions. Regarding safety, it seems that TMR does not entail additional complications beyond those typical of any surgery. On the cost aspect, no studies providing information were found, but training healthcare professionals in TMR appears to involve a moderate cost. Finally, it was noted that individuals with limb amputations and healthcare

professionals express interest in TMR and view it positively for alleviating pain and enhancing prosthetic use. However, more in-depth studies are needed to explore these experiences related to TMR further.

In summary, TMR appears to be a promising technique to assist individuals with amputations, particularly in enhancing functionality and reducing pain. However, the actual benefits and associated costs remain unclear, necessitating further high-quality studies to evaluate and consider its recommendation and potential inclusion in the National Health System.

Resumen ejecutivo

Introducción

La amputación de una extremidad puede producirse por diferentes causas, siendo los traumatismos graves y las complicaciones oncológicas, infecciosas o las relacionadas con enfermedades cardiovasculares, las más frecuentes. La pérdida de una extremidad, independientemente de la edad que tenga la persona, conlleva una disminución de la capacidad funcional y un aumento de la carga de cuidado, así como un fuerte impacto psicológico, emocional, social, familiar, laboral y en la calidad de vida general, especialmente si no se llevan a cabo las medidas de rehabilitación necesarias y/o la persona presenta dificultad para utilizar prótesis externas. Independientemente de su etiología, aproximadamente el 25% de las personas con una extremidad amputada experimentará algún tipo de dolor crónico en la zona de la amputación (p.e., dolor posterior a la amputación en el lugar de la cirugía, dolor en el área adyacente al muñón, conocido como dolor del miembro residual o del muñón; y dolor del miembro fantasma). El dolor crónico es una de las principales razones por las que se limita el uso de prótesis externas, repercutiendo negativamente en la autonomía de la persona, tanto para realizar las actividades básicas de la vida diaria como en las tareas más complejas e instrumentales; y su tratamiento incluye tanto la farmacología como la rehabilitación, así como la terapia ocupacional.

La reinervación muscular dirigida (RMD) surge como alternativa al observar que los nervios seccionados pueden ser transferidos con éxito para reinervar nuevos músculos tras la amputación de una extremidad. En este procedimiento, los nervios seccionados durante la amputación, encargados de controlar los movimientos de la extremidad amputada, son quirúrgicamente transferidos a ramas nerviosas motoras cercanas. Esto permite su participación en el control de otros músculos adyacentes.

La RMD cuenta con cierta evidencia procedente de experiencias de uso principalmente en Estados Unidos desde 2004, que respaldan su aplicación como una alternativa para mejorar el control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con extremidad superior amputada, así como para el tratamiento y prevención del dolor en personas con

extremidad superior o inferior amputada. Por ello, la RMD puede realizarse en el momento de la amputación (RMD primaria), pudiendo prevenir la formación de neuromas y evitando así cirugías posteriores para extirparlos o en una segunda cirugía para extirpar el neuroma y redirigir las fibras nerviosas (RMD secundaria).

Objetivo

El objetivo general de este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria es evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la RMD en la mejora del dolor, la tolerancia protésica y los resultados sobre funcionalidad de personas que han sufrido la amputación mayor de una o más extremidades.

Metodología

Efectividad y seguridad

Se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) de la literatura por pares independientes consultando las siguientes bases de datos desde el año 2000 hasta marzo de 2023: MEDLINE, Embase, CINAHL, CDSR / CENTRAL y WOS. Se seleccionaron RS con o sin meta-análisis (MA), ensayos controlados aleatorizados (ECAs), ensayos controlados no aleatorizados (ECNAs) y estudios observacionales (EOs) prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles, y series de casos ($n \geq 2$), publicados en español o inglés que evaluaran la efectividad y seguridad de la RMD (primaria o secundaria) en personas de cualquier edad con amputación mayor (por encima del tobillo y/o muñeca) en alguna de sus extremidades (miembro superior y/o inferior), unilateral o bilateralmente. Las medidas de resultado consideradas fueron: dolor; tolerancia protésica, calidad de vida relacionada con la salud, capacidad funcional, autonomía personal/autocuidado, síntomas psicológicos (p.e., ansiedad, depresión, estrés...); satisfacción de la persona con el uso de la prótesis externa, complicaciones y eventos adversos leves y graves asociados a la RMD. El riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado con la herramienta RoB-2 (para ECAs), ROBINS-I (EOs con grupo control) y JBI (EOs sin grupo control). Cuando fue posible se realizó una síntesis cuantitativa de los resultados mediante MA con el programa *Review Manager* en su versión 5.4.

La evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de la recomendación se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Coste-efectividad y análisis económico

La RS realizada para evaluar la efectividad y seguridad descrita anteriormente también incluyó la búsqueda de evaluaciones económicas (en paralelo a estudios primarios o modelos), que informasen de alguno de los siguientes resultados: ratio coste-efectividad incremental (RCEI), costes expresados en unidades monetarias, y beneficios expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG), unidades monetarias o cualquiera de las medidas de resultado incluidas en el apartado de efectividad. Se previó la valoración de la calidad metodológica mediante el listado de criterios de Drummond et al. y/o la Ficha de Lectura Crítica FLC 3.0 de OSTEBA, así como la extracción de datos y una síntesis narrativa de los resultados.

Además, se realizó un análisis económico a través de un estudio de costes desde la perspectiva hospitalaria, teniendo en cuenta el uso de recursos por intervención quirúrgica de RMD y los costes de formación en el procedimiento de la RMD.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Se adaptó el marco evaluativo del Core Model 3.0. de EUnetHTA, así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) del SNS. Conjugando los criterios de análisis de estos modelos se planteó una RS cuyo alcance partió de la misma RS de efectividad y seguridad descrita anteriormente. Se incluyeron estudios cualitativos, EO, RS (con o sin MA), revisiones de alcance, revisiones realistas, revisiones integrativas y revisiones narrativas con base empírica. Para la evaluación de la calidad se utilizó la herramienta CASPe (para estudios con metodología cualitativa), el instrumento MMAT (estudios con metodología mixta) y el instrumento de valoración crítica de OSTEBA (estudios de cohorte basados en encuesta). Se realizó una síntesis narrativa teniendo en cuenta criterios de relevancia y coherencia. Para el apartado ambiental se llevó a cabo una búsqueda manual.

Resultados

Efectividad y seguridad

La evaluación de la efectividad y seguridad se basa en los resultados de un ECA y ocho EO con grupo control. Adicionalmente se han incluido 19 EO sin grupo control, haciendo un total de 28 estudios primarios evaluados. La mayoría de los EO con grupo control incluidos fueron estudios retrospectivos con cohortes históricas que no permitieron equiparar los grupos en sus características basales, tiempo de seguimiento y variables de seguridad, por lo que presentan un alto riesgo de sesgo de selección. Además, no se han podido realizar análisis de subgrupo acorde a la zona de amputación (miembro superior e inferior), indicación para amputación, tipo de RMD (primaria o secundaria) o nivel de amputación, entre otros.

La calidad de la evidencia sobre las variables de resultado finales calificadas como críticas e importantes para la toma de decisión, ha sido clasificada como muy baja ($\oplus\circ\circ\circ$), debido principalmente al diseño y riesgo de sesgo de los estudios individuales, los pequeños tamaños muestrales y la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas.

Ninguno de los estudios incluidos evaluó síntomas psicológicos (e.g., ansiedad, depresión, estrés...). De manera general, hay inconsistencia entre los resultados del único ECA incluido y los EO controlados, con resultados sobre la reducción de dolor no significativos en el primero para la mayoría de medidas y sí en los EO, con efectos que doblan en intensidad a los del ECA. No obstante, tanto el pequeño tamaño muestral del ECA ($N = 30$) como las limitaciones metodológicas de los EO hace que no se puedan extraer conclusiones robustas de estos resultados. Específicamente, en relación con la reducción del dolor, tanto el ECA como los EO encontraron una reducción significativa de la intensidad del dolor (a través de una escala numérica del dolor a las 24h de la intervención) a favor de la RMD. No obstante, en otras medidas de dolor (p.e., interferencia y conducta) los resultados no son consistentes entre los estudios, ya que el ECA identificado no encuentra resultados significativos (pese a que aprecia una tendencia a favor de la RMD), pero en el MA de los EO controlados incluidos ($N = 649$) sí se observa un efecto significativamente favorable hacia la RMD en estas variables ($p < 0.05$).

En cuanto a la efectividad de la RMD para la prevención de neuromas, los resultados también son limitados, ya que solo dos EO ofrecen comparaciones entre grupos, concluyendo que la tasa de neuromas sintomáticos fue significativamente menor en las amputaciones mayores con RMD en comparación a la no RMD. Por último, respecto a las mejoras en funcionalidad, parecen ir a favor de la RMD, aunque los estudios incluidos no ofrecen significación estadística entre grupos.

En relación con la seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la RMD y el control en la tasa de complicaciones perioperatorias, reintervenciones, infecciones, rehospitalizaciones, ni mortalidad.

Coste-efectividad y análisis económico

No se identificó evidencia sobre el coste-efectividad de la RMD en personas con extremidades amputadas. No se pudo abordar un análisis de coste-efectividad “de novo” para España por carecer de la información mínima necesaria. El estudio de costes desde la perspectiva hospitalaria estimó un coste de 6000 € en la formación inicial de tres profesionales sanitarios por hospital que realice el procedimiento de la RMD, en concepto de curso de formación. El coste incremental medio por intervención de RMD se estimó en 2246.83 €, pudiendo variar entre 327.66 € y 5349.60 €, en función del incremento de tiempo necesario para realizar la RMD en comparación con una intervención sin RMD.

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Se incluyeron 8 estudios cuya calidad global de la evidencia fue considerada moderada a baja. Los principales resultados obtenidos permiten conocer la perspectiva tanto de los usuarios respecto al uso de la tecnología evaluada, como de los profesionales sanitarios, incluyendo los aspectos organizacionales. Los hallazgos se presentan en base a las categorías de GRADE: aceptabilidad, equidad y factibilidad.

Los estudios muestran que las expectativas y percepciones positivas de las personas amputadas de miembros superiores, usuarias y no usuarias de prótesis externas actuales, fueron mayores para el uso de técnicas no invasivas que para las invasivas como la RMD, lo que parece estar relacionado con el hecho de que ambos grupos estaban satisfechos con sus capacidades funcionales. Los predictores significativos para RMD fueron la edad, la pérdida unilateral/bilateral de miembro, la causa de la amputación, el tiempo transcurrido desde la pérdida de la

extremidad y el nivel educativo. La no disposición a considerar las interfaces protésicas invasivas se relacionó con la reticencia a la reeducación cerebral y el temor al fracaso de la intervención quirúrgica. Los resultados muestran que la RMD puede mitigar gran parte del dolor del neuroma, de la cavidad, de los nervios y del dolor de miembro fantasma.

Entre los profesionales sanitarios vinculados con la atención de los pacientes amputados, el conocimiento de la RMD es aún incipiente, aunque se observa una buena predisposición a su adopción para gestionar neuroma doloroso y dolor de miembro fantasma. La RMD concomitante a la amputación requiere de un equipo multidisciplinario para brindar un abordaje integral desde la etapa prequirúrgica. En pacientes oncológicos que reciben RMD al momento de la amputación, el proceso de recuperación postquirúrgica y rehabilitación pueden verse ralentizados debido a aspectos específicos de su condición. En todos los casos, los protocolos incluyen el abordaje y acompañamiento psicológico.

Conclusiones

- La calidad de la evidencia disponible sobre la efectividad de la RMD para la reducción del dolor, prevención de neuromas, mejora de la funcionalidad y resto de variables evaluadas, en personas con amputación mayor de extremidades superiores o inferiores ha sido evaluada como muy baja y actualmente no es posible establecer conclusiones sólidas acerca de su efectividad. Los resultados disponibles sugieren que podría producirse una mejoría en el dolor, en la tasa de neuromas sintomáticos y en la funcionalidad.
- En relación con la seguridad, no se observó un efecto significativo en complicaciones perioperatorias, reintervenciones, infecciones, rehospitalizaciones, ni mortalidad relacionadas con el uso de la RMD.
- No se identificó evidencia disponible sobre el coste-efectividad de la RMD en personas con extremidades amputadas.
- El coste del curso de formación específico en el procedimiento de la RMD por cada profesional sanitario formado es de 2000 €, recomendándose la formación inicial de neurocirujano, neurotraumatólogo y médico rehabilitador por cada hospital que realice dicho procedimiento. El coste por intervención de RMD depende del incremento de tiempo en quirófano respecto de la

cirugía sin RMD, con un coste incremental promedio estimado de 2246.83 €, pudiendo variar entre 327.66 € y 5349.60 €.

- El análisis de los aspectos éticos, legales, sociales, organizacionales y ambientales ha permitido comprender la importancia de seleccionar exhaustivamente a pacientes idóneos para la RMD y la interrelación entre esta intervención y el proceso de rehabilitación desde una perspectiva más integral, abordando su complejidad.
- En general, los estudios sobre experiencias, valoraciones y percepciones acerca de la RMD muestran que los usuarios de prótesis externas, profesionales clínicos, ingenieros de la industria protésica y gestores del sector salud tienen interés y valoran positivamente la RMD para mitigar gran parte del dolor y mejorar la funcionalidad, poniéndose de manifiesto una buena predisposición para adoptar la RMD. No obstante, se pone en evidencia la falta información sobre la RMD para el paciente amputado y capacitación sobre esta técnica entre los profesionales implicados. Como limitaciones se destaca la moderada-baja calidad metodológica de los estudios analizados que no permiten profundizar sobre las experiencias de pacientes con RMD y profesionales que apliquen esta técnica.
- Las actitudes hacia las prótesis externas y las tecnologías emergentes como la RMD son dinámicas y pueden variar dependiendo de una serie de factores, incluido el tiempo transcurrido desde la amputación, la edad, el impacto corporal, las comorbilidades y las autoevaluaciones del nivel funcional actual, las experiencias previas con los procesos quirúrgicos, el uso de prótesis externas o las interacciones con el sistema de salud.
- No se encontraron estudios específicos sobre las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares relacionadas con la RMD en las diferentes fuentes de información consultadas.

Recomendaciones

Debido a la baja calidad de la evidencia disponible actualmente no es posible establecer una recomendación ni a favor ni en contra de la RMD en el tratamiento de personas que han sufrido la amputación mayor de una o más extremidades.

Dada la falta de robustez de la evidencia disponible sobre los potenciales beneficios de la RMD (e.g., reducción del dolor, prevención de neuromas, mejoras funcionales) junto con la existencia de varios ECAs en marcha, cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años, sería recomendable posponer la decisión sobre su inclusión en cartera de servicios comunes del SNS hasta disponer de una evidencia científica de mayor calidad.

Executive summary

Introduction

The amputation of a limb can occur for various reasons, with severe trauma and complications from cancer, infections, or cardiovascular diseases being the most common. The loss of a limb, regardless of the person's age, results in decreased functional capacity and an increased caregiving burden, leading to a significant impact on psychological, emotional, social, familial, occupational, and overall quality of life, especially if rehabilitation are not undertaken and/or the person has difficulty using prosthetics. Regardless of its etiology, approximately 25% of individuals with an amputated limb will experience some form of chronic pain in the amputation zone (e.g., post-amputation surgery pain, pain in the area adjacent to the stump, known as residual limb or stump pain, and phantom limb pain). Chronic pain is one of the main reasons why the use of prosthetics is restricted, negatively impacting the person's autonomy, both in performing basic daily activities and in more complex instrumental tasks. Its treatment includes both pharmacology and rehabilitation, as well as occupational therapy.

Targeted Muscle Reinnervation (TMR) emerges as an alternative by observing that severed nerves can be successfully transferred to reinnervate new muscles after limb amputation. In this procedure, the nerves severed during amputation, responsible for controlling the movements of the amputated limb, are surgically transferred to nearby motor nerve branches. This enables their involvement in controlling other adjacent muscles.

TMR has gathered evidence primarily from experiences in the United States since 2004, supporting its use as an alternative to enhance control of myoelectric prostheses in individuals with upper limb amputation. Additionally, it proves effective for treating and preventing pain in those with upper or lower limb amputation. Therefore, TMR can be performed at the time of amputation (primary TMR), potentially preventing neuroma formation, and avoiding subsequent surgeries for removal. Alternatively, it can be conducted in a second surgery to remove the neuroma and redirect nerve fibers (secondary TMR).

Objectives

This Health Technology Assessment aims to evaluate the effectiveness, safety, and cost-effectiveness of TMR in improving pain, prosthetic tolerance, and outcomes related to functionality in individuals who have undergone the major amputation of one or more limbs.

Methods

Effectiveness and Safety

A systematic literature review (SR) was conducted by independent peer reviewers consulting the following databases from the year 2000 to March 2023: MEDLINE, Embase, CINAHL, CDSR/CENTRAL, and WOS. Selected studies included SRs with or without meta-analyses (MAs), randomized controlled trials (RCTs), non-randomized controlled trials (NRCTs), and prospective/retrospective observational studies case-control studies, and case series ($n \geq 2$) published in Spanish or English were selected. These studies assessed the effectiveness and safety of TMR, whether primary or secondary, in individuals of any age with major amputation (above the ankle and/or wrist) in one or more limbs (upper and/or lower extremities), either unilateral or bilateral. The considered outcome measures included: pain; prosthetic tolerance; health-related quality of life; functional capacity; personal autonomy/self-care; psychological symptoms (e.g., anxiety, depression, stress); individual satisfaction with prosthetic use; and complications and mild or severe adverse events associated with TMR. Risk of bias was assessed using RoB-2 (RCTs), ROBINS-I (observational studies with a control group), and JBI (observational studies without a control group). Quantitative synthesis was performed when feasible using Review Manager 5.4.

The evaluation of evidence quality and recommendation strength followed the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) methodology.

Cost-Effectiveness and economic analysis

The SR conducted to assess the previously described effectiveness and safety also incorporated a search for economic evaluations, conducted in parallel to primary studies or models, reporting any of the following outcomes: incremental cost-effectiveness ratio (ICER), costs expressed in monetary units, and benefits expressed in quality-adjusted life years

(QALYs), life years gained (LYG), monetary units, or any of the effectiveness outcome measures included in the effectiveness section. Methodological quality assessment was planned using Drummond et al.'s criteria and/or the Critical Reading Sheet (FLC 3.0) from OSTEBA. Data extraction and a narrative synthesis of the results were also envisaged.

Additionally, an economic analysis was conducted through a cost study from the hospital perspective, considering the resource utilization for TMR surgical interventions and the training costs associated with the TMR procedure.

Ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects

An adaptation of the evaluative framework from the Core Model 3.0 of EUnetHTA, along with the criteria established by the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies (RedETS) of the NHS. Combining the analysis criteria from these models, a SR was developed, whose scope originated from the same RS of effectiveness and safety described earlier. The inclusion criteria encompassed qualitative studies, observational studies, RS (with or without meta-analysis), scoping reviews, realistic reviews, integrative reviews, and narrative reviews with empirical basis. For consensus evaluation, the CASPe tool (for studies with qualitative methodology), the MMAT instrument (studies with mixed methodology), and the OSTEBA critical assessment tool (cohort studies based on surveys) were employed. A narrative synthesis was conducted considering relevance and coherence criteria. For the environmental section, a manual search was carried out.

Results

Effectiveness/safety

The evaluation of effectiveness and safety is based on the results of one RCT and eight controlled observational studies with a control group. Additionally, 19 observational studies without a control group have been included, making a total of 28 assessed primary studies.

Most of the included observational studies with a control group were retrospective studies with historical cohorts, which did not allow for the matching of groups in baseline characteristics, follow-up time, and safety variables, presenting a high risk of selection bias. Additionally, subgroup analyses according to the amputation site (upper or lower limb), indication

for amputation, type of TMR (primary or secondary), or level of amputation, among others, could not be performed.

The quality of evidence for outcomes deemed critical and important for decision-making has been classified as very low ($\oplus\textcircled{\text{O}}\textcircled{\text{O}}\textcircled{\text{O}}$), primarily due to the design and risk of bias in individual studies, small sample sizes, and heterogeneity in the evaluated populations.

None of the included studies evaluated psychological symptoms (e.g., anxiety, depression, stress...). In general, there is inconsistency between the results of the single included RCT and the observational studies with control group, with non-significant pain reduction results in the former for most measures and significant results in the latter, with effects doubling in intensity compared to the RCT. However, both the small sample size of the RCT ($N = 30$) and methodological limitations of the observational studies prevent robust conclusions from these results. Specifically, regarding pain reduction, both the RCT and observational studies found a significant reduction in pain intensity (measured through a numerical pain scale at 24 hours post-intervention) in favor of TMR. However, in other pain measures (e.g., interference and behavior), the results are not consistent among studies. The identified RCT does not find significant results (despite noting a trend in favor of TMR), but in the meta-analysis of the included controlled observational studies ($N = 649$), a significantly favorable effect toward TMR is observed in these variables ($p < 0.05$).

Regarding the effectiveness of TMR for preventing neuromas, the results are also limited, as only two observational studies provide comparisons between groups, concluding that the rate of symptomatic neuromas was significantly lower in major amputations with TMR compared to those without TMR. Finally, concerning improvements in functionality, defined as an increase in functionality after TMR, the evidence appears to favour TMR, although the included studies do not show statistical significance between groups.

Regarding safety, there were no statistically significant differences between TMR and the control group in terms of perioperative complication rates, reinterventions, infections, rehospitalizations, or mortality.

Cost-Effectiveness and economic analysis

No evidence was identified regarding the cost-effectiveness of TMR in individuals with amputated limbs. A 'de novo' cost-effectiveness analysis

for Spain could not be undertaken due to a lack of the necessary minimum information.

The cost study from the hospital perspective estimated a cost of €6000 for the initial training of three healthcare professionals per hospital performing the TMR procedure, in terms of training courses. The average incremental cost per TMR intervention was estimated at €2246.83, with a potential variation between €327.66 and €5349.60, depending on the increased time needed for the TMR procedure compared to an intervention without TMR.

Ethical, legal, organizational, social, and environmental aspects

Eight studies were included based on various methodologies: qualitative, survey-based cohort, and mixed-method approaches, all in accordance with the predefined selection criteria. The overall quality of evidence was considered moderate to low. The main results from the studies provide insights into both user and healthcare professional perspectives regarding the evaluated technology, including organizational aspects. Findings are presented based on GRADE categories: acceptability, equity, and feasibility.

Studies indicate that amputees' positive expectations and perceptions, both users and non-users of current prostheses, were higher for non-invasive techniques than for invasive ones like TMR, possibly related to satisfaction with their functional abilities. Significant predictors for TMR included age, unilateral/bilateral limb loss, cause of amputation, time since limb loss, and educational level. Reluctance to consider invasive prosthetic interfaces was linked to resistance to brain retraining and fear of surgical intervention failure. Results show that TMR can alleviate much of neuroma, cavity, nerve, and phantom limb pain. Among healthcare professionals dealing with amputated patients, knowledge of TMR is still in its early stages, but there is a positive inclination toward its adoption to manage painful neuroma and phantom limb pain.

Concurrent TMR with amputation requires a multidisciplinary team for a comprehensive approach from the pre-surgical stage. In oncological patients receiving TMR at the time of amputation, post-surgical recovery and prosthetic rehabilitation may be slowed due to specific aspects of their condition. In all cases, protocols include psychological support and guidance.

Conclusions

- The quality of the available evidence on the effectiveness of RMD for pain reduction, prevention of neuromas, improvement of functionality, and other evaluated variables in individuals with major amputation of upper or lower limbs has been assessed as very low. Currently, it is not possible to establish solid conclusions about its effectiveness. The available results suggest that there may be an improvement in pain, the rate of symptomatic neuromas, and functionality.
- Regarding safety, no significant effect was observed in perioperative complications, reinterventions, infections, rehospitalizations, or mortality related to the use of RMD.
- There was no evidence available identified on the cost-effectiveness of RMD in individuals with amputated limbs.
- The cost of the specific training course in the RMD procedure for each trained healthcare professional is €2000, and it is recommended to provide initial training to a neurosurgeon, neurotraumatologist, and rehabilitation physician for each hospital performing this procedure. The cost per RMD intervention depends on the increased time in the operating room compared to surgery without RMD, with an estimated average incremental cost of €2246.83, ranging from €327.66 to €5349.60.
- The analysis of ethical, legal, social, organizational, and environmental aspects has allowed us to understand the importance of thoroughly selecting suitable patients for TMR and the interrelation between this intervention and the rehabilitation process from a more comprehensive perspective, addressing its complexity.
- Overall, studies on experiences, assessments, and perceptions regarding TMR indicate that users of external prostheses, clinical professionals, prosthetic industry engineers, and healthcare sector managers are interested in and positively value TMR for alleviating a significant amount of pain and improving functionality, demonstrating a good predisposition to adopt TMR. However, it is evident that there is a lack of information about TMR for amputee patients and training on this technique among the involved professionals. Limitations include the moderate to low methodological quality of the analyzed studies, which do not allow for a deeper exploration of the experiences of patients with TMR and professionals applying this technique.

- Attitudes towards external prostheses and emerging technologies such as TMR are dynamic and can vary depending on a range of factors, including the time elapsed since amputation, age, body impact, comorbidities, self-assessments of current functional level, previous experiences with surgical procedures, use of external prostheses, or interactions with the healthcare system.
- No specific studies were found regarding research needs and standard outcome measures related to TMR in the various sources of information consulted.

Recommendations

Due to the low quality of the currently available evidence, it is not possible to establish a recommendation either in favor or against TMR for the treatment of individuals who have undergone the major amputation of one or more limbs.

Given the lack of robustness in the available evidence regarding potential benefits of TMR (e.g., pain reduction, prevention of neuromas, functional improvements), coupled with several ongoing randomized controlled trials (RCTs) whose results will be available in the coming years, it would be advisable to defer the decision on its inclusion in the common services portfolio of the National Health System until higher-quality scientific evidence is available.

I. Introducción

I.1. Problema de salud

La amputación de una extremidad puede producirse por diferentes causas, siendo los traumatismos graves y las complicaciones oncológicas, infecciosas o las relacionadas con enfermedades cardiovasculares, las más frecuentes [1]. La pérdida de una extremidad, independientemente de la edad que tenga la persona, conlleva una disminución de la capacidad funcional y un aumento de la carga de cuidado, así como un fuerte impacto psicológico, emocional, social, familiar, laboral y en la calidad de vida general, especialmente si no se llevan a cabo las medidas de rehabilitación necesarias y/o la persona presenta dificultad para utilizar prótesis externas [2–4].

Independientemente de su etiología, aproximadamente el 25% de las personas con una extremidad amputada experimentará dolor crónico en la zona de la amputación [5]. Este dolor puede ser de diferente naturaleza: 1) dolor posterior a la amputación en el lugar de la cirugía; 2) dolor en el área adyacente al muñón, conocido como dolor del miembro residual o del muñón [6,7]; y 3) dolor del miembro fantasma, presente entre el 30-80% de las personas con alguna extremidad amputada [8–11].

El dolor del muñón suele estar provocado por la formación de un neuroma en los extremos de los nervios periféricos seccionados (formación de un tumor en el espesor del tejido de los nervios al intentar reparar la lesión del nervio) que quedan presentes en el muñón [12,13]. Esos nervios periféricos, además de perder la conexión con los músculos de la región amputada tras la cirugía [8], también pierden uno de sus extremos, por lo que impide que el nervio se repare a sí mismo y esto mantiene el dolor [14]. No obstante, en ocasiones el dolor de muñón puede presentarse sin neuroma, o incluso con neuromas proximales y no en el muñón en sí.

Por su parte, el dolor del miembro fantasma, pese a que su etiología aún está en estudio, es clasificado comúnmente como un dolor neuropático relacionado con el daño de las neuronas centrales o periféricas. Se plantea que en el origen del dolor del miembro fantasma influyen varios factores, iniciándose dicho fenómeno con cambios que surgen en la periferia y que alteran las señales de entrada aferentes que se reciben en la médula espinal y en el cerebro. Además, los nervios periféricos que controlaban la extremidad amputada continúan recibiendo señales eferentes (motoras) desde el cerebro hacia dicha extremidad [13].

Los nuevos conocimientos sobre el dolor del miembro fantasma postulan posibles cambios en la arquitectura funcional y estructural de la corteza somatosensorial primaria después de la amputación que podrían ser la base de este proceso [15].

El dolor crónico es una de las principales razones por las que las personas con extremidades amputadas no utilizan sus prótesis externas con normalidad. La incapacidad para utilizar estas prótesis repercute negativamente en la autonomía de la persona, tanto para realizar las actividades básicas de la vida diaria como asearse, vestirse o comer, como en las tareas más complejas e instrumentales, como conducir, cocinar y realizar labores domésticas, entre otras [4].

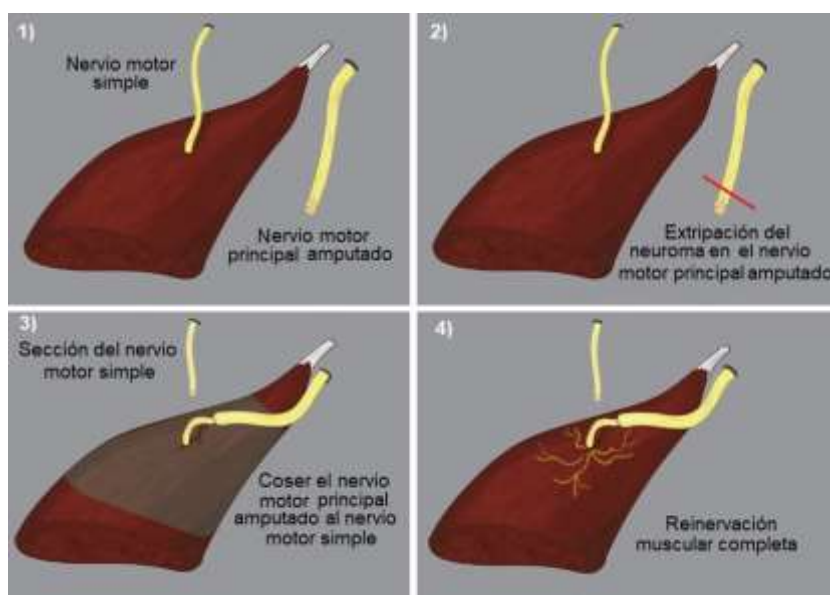
La pauta habitual para el tratamiento del dolor crónico generado por un neuroma o por otros causantes de dolor en el muñón como las espículas óseas o cicatrices adheridas, entre otros, es el tratamiento farmacológico y rehabilitador, así como la terapia ocupacional. No obstante, si el dolor persiste, se valora una segunda cirugía dirigida a la resección (extirpación) o enterramiento del neuroma [16].

I.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

En 1917, Elsberg et al. [17] observaron que los nervios seccionados pueden transferirse y reinervar con éxito nuevos músculos y que, posteriormente, estos músculos reinervados responden a las señales neurales del nervio transferido. Esta observación condujo al concepto de reinervación muscular dirigida (RMD), conocida en inglés como *targeted muscle reinnervation* (TMR) [18]. La RMD cuenta con cierta evidencia procedente de experiencias de uso principalmente en Estados Unidos desde 2004 [19], que respaldan su aplicación como una alternativa para mejorar el control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con extremidad superior amputada [20–23], así como para el tratamiento y prevención del dolor en personas con extremidad superior o inferior amputada [21,24]. Por ello, la RMD puede realizarse en el momento de la amputación (a partir de ahora, RMD primaria), pudiendo prevenir la formación de neuromas y evitando así cirugías posteriores para extirparlos [25], o en una segunda cirugía para extirpar el neuroma y redirigir las fibras nerviosas (a partir de ahora, RMD secundaria). No obstante, además de los riesgos asociados a la intervención quirúrgica, se desconocen otros posibles efectos adversos de la técnica.

La RMD consiste en transferir quirúrgicamente los nervios seccionados por la amputación -y que controlaban los movimientos de la extremidad amputada- a otras ramas nerviosas motoras cercanas, para que puedan participar en el control de otros músculos diana cercanos [24]. Es decir, conectar los nervios motores principales que han sido cortados en la amputación, para reconectarlos a otros músculos de la misma extremidad que se han logrado conservar. Al redirigir los nervios cortados por la amputación a nuevos objetivos musculares, la RMD proporciona acceso a información de control neuronal que antes no estaba disponible. Para realizar este procedimiento, primero es necesario extirpar el neuroma que pueda estar causando dolor en la terminación nerviosa motora cortada, así como cortar un nervio prescindible (nervio motor simple) de un músculo cercano para suturar en su lugar la terminación nerviosa cortada (nervio motor principal) de la extremidad amputada (Figura 1).

Figura 1. Procedimiento de reinervación muscular dirigida (Fuente: Valerio et al. 2019 [21])



Tras esta reinervación muscular se hace posible una “reconexión” de los nervios motores que fueron cortados por la amputación de la extremidad con los músculos de otras zonas intactas [26], disminuyendo

el dolor y haciendo posible que la persona pueda usar y controlar mejor la prótesis externa que le colocarán más adelante.

La tecnología de reconocimiento de patrones, que ha evolucionado junto con RMD, permite el uso completo de la amplia información de control neuronal que se transporta dentro de los nervios transferidos. Actualmente, el uso de prótesis mioeléctricas externas es más frecuente en las amputaciones de miembro superior que en las de miembro inferior. Las prótesis mioeléctricas externas funcionan mediante señales eléctricas y se controlan a través de las señales electromiográficas (EMG) generadas al tratar de contraer un músculo [27]; por lo que estas prótesis se activan por las contracciones musculares voluntarias e intuitivas de la persona. Esto es posible gracias a que los músculos actúan como bioamplificadores de las señales EMG de los nervios motores. Estas prótesis disponen de, al menos, dos electrodos ubicados dentro de la zona de encaje para estar en contacto con la superficie de la piel, buscando siempre la zona de mayor intensidad de señal EMG en dos grupos musculares antagonistas, es decir, de acción contraria (un músculo flexor y otro extensor), para controlar así ambos movimientos voluntariamente [28]. Para registrar adecuadamente la señal EMG, es necesario asegurar que los electrodos ubicados en el ajuste del encaje de la prótesis externa se adapten a los contornos de la piel y no se desplacen. Para un adecuado uso, es necesario que la persona aprenda a diferenciar entre las dos señales musculares emitidas por los músculos en contacto con esta prótesis (flexión y extensión) sin generar movimientos en otras partes del cuerpo, lo que implica un período de adaptación y entrenamiento para aprender a manejarla correctamente.

Dentro de ese proceso de aprendizaje en el control mioprotésico, es importante señalar que, en personas con amputación por debajo del codo, donde se conserve parte de las terminaciones nerviosas del radio y/o cúbito, cabría esperar que dicho aprendizaje tras la RMD fuese más fácil/rápido que en personas que tuvieran amputación por encima del codo; ya que en el primer caso las personas aún conservarían parte de esos nervios que facilitan los movimientos tras la amputación.

En lo que respecta al uso de recursos, los costes adicionales asociados a la RMD serían los derivados del incremento del tiempo en quirófano, puesto que no se precisa de material específico ni implantes e independientemente de la administración de esta técnica, la persona deberá ingresar en quirófano para la propia cirugía de amputación o para la extirpación del neuroma.

En resumen, la RMD podría mejorar el dolor de las personas con amputación mayor, el control de prótesis mioeléctricas externas y

también ser utilizada como método novedoso para el tratamiento o la prevención de los neuromas por amputación.

I.2.1. Marco regulatorio en España y situación actual de la tecnología en el Sistema Nacional de Salud

En el contexto español, y desde 2010 [29–31], en la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS), dentro del catálogo de prestaciones ortoprotésicas del Ministerio de Sanidad, se encuentran incluidas diferentes tipos de prótesis externas según la amputación:

- Para amputaciones de miembro inferior se recogen las prótesis con encaje externo, prótesis provisionales para la movilización temprana tras la amputación y las ortoprótesis para agencias.
- Para amputaciones de miembro superior están incluidas las prótesis mioeléctricas externas para personas mayores de dos años con amputación unilateral o bilateral. Estas prótesis mioeléctricas son prescritas exclusivamente por los servicios de rehabilitación de los hospitales en la forma en que determinen las Comunidades Autónomas, Instituto Nacional de Gestión Sanitaria y las Mutualidades de Funcionarios en su respectivo ámbito de gestión.

I.3. Justificación de la evaluación

Desde la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del Consejo Interterritorial del SNS se solicita evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la RMD para mejorar el dolor, la tolerancia protésica y los resultados sobre funcionalidad de personas con amputación mayor (por encima del tobillo y/o muñeca) en alguna de sus extremidades. El principal motivo de esta solicitud es comprobar la evidencia disponible sobre los beneficios y riesgos de esta técnica.

Por estas razones este informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) está dirigido a proporcionar información científica para apoyar la toma de decisión ante la posible incorporación de la RMD en la cartera común de servicios en España.

II. Objetivos

II.1. Objetivo general

Evaluar la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la RMD en la mejora del dolor, la tolerancia protésica y los resultados sobre funcionalidad de personas que han sufrido la amputación mayor de una o más extremidades.

II.2. Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad y seguridad de la RMD.
- Evaluar el coste-efectividad de la RMD.
- Estimar el impacto presupuestario que supondría la incorporación de la RMD a la cartera común de servicios del SNS en España.
- Identificar las consideraciones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales relacionadas con la RMD.
- Identificar las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares desde la perspectiva de pacientes, familiares/cuidadores, profesionales de la salud e investigadores sobre la RMD.

II.3. Preguntas de investigación

Efectividad clínica/seguridad:

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la RMD para el manejo del dolor y mejorar el control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con amputación mayor de una o más extremidades?

Coste-efectividad:

- ¿Es coste-efectiva la RMD para el manejo del dolor y mejorar el control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con amputación mayor de una o más extremidades?

Impacto presupuestario:

- ¿Cuál sería el impacto presupuestario de la RMD para el manejo del dolor y mejorar el control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con amputación mayor de una o más extremidades?

Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

- ¿La RMD para el manejo del dolor y la mejora del control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con amputación mayor de una o más extremidades, daría lugar a problemas éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales?

Necesidades de investigación futura

- ¿Cuáles son las necesidades de investigación relacionadas con la RMD para el manejo del dolor y mejorar el control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con amputación mayor de una o más extremidades?

III. Metodología

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre la efectividad, seguridad, estudios económicos y sobre aspectos éticos, legales, organizativos, de pacientes, sociales y ambientales de acuerdo con la metodología desarrollada por la Colaboración Cochrane [32] y presentada siguiendo las directrices de la declaración PRISMA 2020 [33].

III.1. Efectividad y seguridad

III.1.1. Criterios de selección de estudios

Se seleccionaron estudios primarios y secundarios que cumplieran los siguientes criterios de elegibilidad:

III.1.1.1. Diseño de estudio

- RS con meta-análisis (MA) que dieran respuesta a la pregunta de investigación del informe y cuyos estudios primarios cumplieran los criterios de inclusión establecidos en el presente informe. Solo se consideraron RS sin MA en caso de que aportaran información no incluida en las primeras.
- Ensayos controlados aleatorizados (ECA).
- Ensayos controlados no aleatorizados (ECNA).
- Estudios observacionales (EO) prospectivos y retrospectivos, estudios de casos y controles y series de casos ($n \geq 2$).

Se excluyeron revisiones no sistemáticas, estudios cualitativos y estudios de un solo caso.

III.1.1.2. Población

- Personas con amputación mayor (por encima del tobillo y/o muñeca) en alguna de sus extremidades (miembro superior y/o inferior), unilateral o bilateralmente.

Se excluyeron estudios con personas con amputación de dedos o amputación parcial de mano o pie. En estudios con muestras mixtas, fue

necesario que, al menos, el 50% de la muestra tuviera amputación mayor.

III.1.1.3. Intervención

- RMD primaria o secundaria.

Se excluyeron otras técnicas quirúrgicas (p.e., interfaz regenerativa de nervios periféricos) o electromiográficas (p.e., control mioeléctrico de reconocimiento de patrones) dirigidas a mejorar el control protésico.

III.1.1.4. Comparadores

- Atención habitual entendida como: a) cirugía de amputación sin RMD; b) resección simple del neuroma sin RMD; c) tratamiento farmacológico para el control del dolor.

Se excluyeron otras técnicas quirúrgicas y neuromas de Morton por considerarse una entidad clínica propia (i.e., fisiopatología diferente a los neuromas producidos por amputación mayor).

III.1.1.5. Medidas de resultado

- Efectividad: dolor; tolerancia protésica, calidad de vida relacionada con la salud, funcionalidad (control protésico, autonomía personal/autocuidado), síntomas psicológicos (p.e., ansiedad, depresión, estrés...); satisfacción de la persona con el uso de la prótesis externa.

Se excluyeron estudios que solo evaluaran medidas electromiográficas y respuesta sensorial.

- Seguridad: complicaciones y eventos adversos leves y graves (i.e., que pongan en peligro la vida de la persona) asociados a la RMD, tal y como se definieran en los estudios incluidos.

III.1.1.6. Tipo de publicación

- Artículos originales o de revisión publicados en revistas con revisión por pares.

Se excluyeron editoriales, cartas al editor, opiniones y resúmenes de congresos.

III.1.1.7. Idioma de la publicación

- Artículos publicados en inglés y español.

III.1.1.8. Fecha de publicación

- Artículos publicados a partir del año 2000, dado que las primeras experiencias de uso de la RMD se documentan a partir de 2004.

III.1.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

En la Tabla 1 se describen las bases de datos electrónicas consultadas estableciéndose como periodo de búsqueda desde 2000 hasta marzo de 2023 y en el Anexo 1 se describen las estrategias de búsqueda realizadas sin restricciones por idioma.

Tabla 1. Bases de datos consultadas (efectividad y seguridad)		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado
MEDLINE	Ovid	2000 - 2023
Embase	Elsevier	2000 - 2023
CINAHL	EBSCOhost	2000 - 2023
CDSR / CENTRAL	Cochrane Library - Wiley	2000 - 2023
WOS	Clarivate Analytics	2000 - 2023

III.1.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma paralela e independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos, se acudió a un tercer revisor que comprobó los criterios de elegibilidad descritos en el protocolo del informe e intentó llegar a un consenso entre los otros dos revisores. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de elegibilidad establecidos y previa valoración de la relevancia para este informe. A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión.

Además, la búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas se complementó con la búsqueda manual de referencias a partir de los estudios incluidos en el informe, así como mediante la consulta a personas expertas en el área para identificar otras posibles publicaciones de interés. Asimismo, se estableció un sistema de alertas automáticas en Embase para identificar los estudios publicados durante el proceso de extracción y análisis de los datos (hasta noviembre de 2023).

III.1.4. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada de forma independiente por dos revisores y las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. En caso de incluir RS, se propuso utilizar la escala AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) [34] para evaluar su calidad. Los ECAs fueron evaluados mediante la herramienta RoB-2 (*Risk of Bias 2*) de la Colaboración Cochrane [35], los EO con grupo control fueron evaluados de acuerdo a la herramienta ROBINS-I (*Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions*) desarrollada también por la Colaboración Cochrane [36] y los EO sin grupo control fueron evaluados con la lista de verificación del *Joanna Briggs Institute* (JBI) [37].

III.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Se diseñó una hoja de extracción de datos en formato Excel (Microsoft) que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de estudio, duración del estudio, características de las intervenciones en comparación, características de la población), y con los resultados del estudio (medidas de efectividad y medidas de seguridad).

III.1.6. Método de análisis y síntesis de los resultados

Se realizó un meta-análisis (MA) para cada variable cuando hubo datos disponibles con el programa estadístico *Review Manager* (RevMan) (versión 5.4.1). Se calculó para cada estudio el riesgo relativo (RR) para variables binarias y la diferencia de medias (DM) y diferencia de medias estandarizada (DME) (g de Hedges) para variables continuas, tanto en la post-intervención como en el seguimiento, de haberlo. Se seleccionaron los datos analizados por intención de tratar, si estaban disponibles. Para la realización del MA se usó en todos los casos un modelo de efectos aleatorios.

La heterogeneidad estadística se analizó mediante los estadísticos Q de Cochrane (con un nivel de significación de 0.10) y la I^2 de Higgins [38]. Se consideró que la heterogeneidad fue alta o considerable por encima del 75%, moderada entre 25 y 75% y baja por debajo del 25%. En los casos en los que hubo heterogeneidad alta se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para valorar la posible afectación de cada estudio individual. En el protocolo del informe se estableció realizar un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo (si estos eran la mitad o menos de los incluidos), estudiar las fuentes de heterogeneidad mediante análisis de subgrupos (cuando hubiera al menos dos estudios por subgrupo) y meta-regresión (con un mínimo de 10 estudios), así como evaluar el sesgo de publicación mediante inspección visual del gráfico de embudo (cuando hubiera al menos 6 estudios) y mediante el test de Egger y un análisis “*trim-and-fill*” (estimación de estudios no publicados y su efecto, para imputarlos en el MA y recalculando el tamaño del efecto), cuando hubiera al menos 10 estudios; no obstante, debido al reducido número de estudios con grupo control incluidos, no fue posible realizar estos análisis.

III.1.7. Valoración de la calidad de la evidencia de efectividad y seguridad y formulación de recomendaciones

La evaluación de la calidad de la evidencia para la efectividad y seguridad clínica y la fuerza de las recomendaciones se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo GRADE (del inglés,

Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) [39].

El sistema GRADE requiere que se clasifique la importancia de las medidas de resultado o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo con lo relevantes que son estos para hacer una recomendación. Los desenlaces se clasifican según el grado de importancia en una escala de 1-9, de forma que quedan clasificados como críticos (7-9), importantes pero no críticos (4-6) y no importantes (1-3) para la toma de decisión. Se elaboró una tabla de perfil de evidencia mediante el programa GRADEpro con las medidas de resultado consideradas críticas.

El sistema GRADE contempla varias dimensiones a partir de las cuales se establece la calidad de la evidencia para cada variable, clasificadas como alta, moderada, baja o muy baja. En primer lugar, se califica el diseño del estudio, con 4 puntos para los ECA y 2 para los EO. Los siguientes factores pueden reducir esta puntuación inicial (para cada uno de ellos penalización de un punto por riesgo serio y dos puntos por riesgo muy serio; en el caso de la imprecisión, 3 puntos por riesgo extremadamente serio):

- Riesgo de sesgo de los estudios individuales.
- Inconsistencia entre estudios: valorada a partir de la variabilidad del tamaño del efecto, el índice I^2 y el solapamiento de los intervalos de confianza.
- Naturaleza indirecta de la evidencia: en lo referente a la población, intervención y medidas de resultado.
- Imprecisión de la estimación global:
 - Variable objetivas: se penalizó con un punto si la muestra global es inferior a 2000 o si el intervalo de confianza cruzaba el 20% de reducción o incremento relativo ($RR = 0.80/1.20$). Se penalizó con 2 puntos si el intervalo cruzaba dicho umbral a favor y en contra de la intervención (o si el efecto perjudicial para mortalidad estuvo entre el 5-10%) y con 3 si cruzaba el valor de 50% en ambos sentidos (en ambos casos independientemente del tamaño muestral)
 - Variables continuas autoinformadas: se penalizó con un punto si la muestra global fue inferior a 400 o si el intervalo de confianza cruzaba un efecto estandarizado de 0.30 a favor o en contra de la intervención. Se penalizó con 2 puntos si el intervalo cruzaba dichos umbrales a favor y en contra de la intervención, y con 3 si cruzaba el valor de 0.50 para un efecto perjudicial.

- Sesgo de publicación: evaluado mediante inspección visual del gráfico de embudo.

Por su parte, los siguientes factores pueden incrementar la puntuación, siempre que el riesgo de sesgo de los estudios individuales sea bajo: 1) Efecto observado fuerte; 2) Factores de confusión presentes que deberían influenciar el resultado en dirección opuesta a la observada; 3) Identificación de un gradiente dosis-respuesta.

La formulación y graduación de la fuerza de las recomendaciones emitidas se realizó también de acuerdo a la metodología desarrollada por el grupo GRADE [40]. Para establecer la fuerza de la recomendación con esta metodología no solo se tiene en cuenta la calidad de la evidencia, sino que se efectúa una ponderación entre los beneficios potenciales de la intervención y sus riesgos y se consideran otros factores como los valores y preferencias de los pacientes, sus costes, su aplicabilidad en la población a tratar y su aceptabilidad por parte de las partes interesadas. Las recomendaciones emitidas se clasifican en dos grados: fuerte (a favor o en contra de la intervención) o débil/condicional (a favor o en contra de la intervención).

El grupo de trabajo acordó los juicios de los mencionados factores, utilizando para ello el marco de la evidencia a la decisión (EtD) para las recomendaciones desarrollado por GRADE (disponible en: <https://gradepro.org/>).

III.2. Coste-efectividad

Se realizó una revisión sistemática de evaluaciones económicas completas o estudios de costes para España centradas en la RMD en personas con extremidades amputadas. La estrategia de la búsqueda fue la misma que para la efectividad.

III.2.1. Criterios de selección de estudios

Los criterios de elegibilidad de los estudios económicos fueron los siguientes:

III.2.1.1. Diseño de estudio

- Evaluaciones económicas completas en paralelo a estudios primarios o consistentes en modelos económicos: análisis coste-

beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad y minimización de costes; estudios de costes realizados en España.

III.2.1.2. Población

- Personas con amputación mayor (por encima del tobillo y/o muñeca) en alguna de sus extremidades (miembro superior y/o inferior), unilateral o bilateralmente.

III.2.1.3. Intervención

- RMD primaria o secundaria.

III.2.1.4. Comparadores

- Atención habitual (cirugía de amputación sin RMD, resección simple del neuroma sin RMD, tratamiento farmacológico para el control del dolor).

III.2.1.5. Medidas de resultado

- Tipo de medidas de resultado: ratio de coste-efectividad incremental (RCEI), costes directos de España, beneficios expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC), años de vida ganados (AVG) o unidades monetarias.

III.2.1.6. Idioma de la publicación

- Se incluyeron los estudios publicados en inglés o español.

III.2.1.7. Fecha de publicación

- Artículos publicados a partir del año 2000, dado que las primeras experiencias de uso de la RMD se documentan a partir de 2004.

III.2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las bases de datos consultadas y estrategia de búsqueda para evaluaciones económicas fue la misma que la búsqueda para efectividad

y seguridad general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consultar el apartado III.1.2.

III.2.3. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de evaluaciones económicas se realizó, al igual que en la RS de estudios de efectividad, por dos revisores de forma independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

III.2.4. Evaluación de la calidad metodológica

Se previó valorar de forma independiente por dos revisores la calidad metodológica de las evaluaciones económicas incluidas. Las discrepancias entre ambos se resolverían por consenso o, en ausencia del mismo, con la ayuda de un tercer revisor. Los instrumentos empleados para esta evaluación serían los criterios de Drummond et al. (2005) [41] y/o la Ficha de Lectura Crítica FLC 3.0 de OSTEBA [42].

III.2.5. Extracción de datos

Se previó realizar la extracción de datos de los estudios incluidos por parte de un revisor y ser comprobada por un segundo revisor. En caso de desacuerdo se resolvería tras discusión y cuando no hubiese consenso se consultaría con un tercer revisor.

Los datos previstos para ser extraídos fueron los relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, financiación, etc.), con el diseño y metodología (tipo de análisis, perspectiva del análisis, horizonte temporal, población, características de las alternativas en comparación, medidas evaluadas, costes incluidos, etc.), y con los resultados del estudio (costes y beneficios de cada alternativa en comparación, ratio coste-efectividad incremental, resultados del análisis de sensibilidad, etc.). Estos datos serían recogidos en hojas electrónicas en formato Excel (Microsoft) diseñadas ad hoc.

III.2.6. Síntesis de los resultados

La información recopilada sería resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos. Los costes de cada alternativa se presentarían en unidades monetarias originales.

III.3. Análisis económico

Se realizó un estudio de costes de la aplicación de la RMD en cirugía de amputación o resección simple del neuroma desde la perspectiva hospitalaria. En base al algoritmo que se encuentra en el Anexo 2, no se ha podido desarrollar un modelo de coste-efectividad por falta de la información mínima necesaria, ni desarrollar un análisis de impacto presupuestario por carecer de una estimación fiable de la población diana.

III.3.1. Estudio de costes

Se estimaron los costes directos relacionados con la RMD en personas con extremidades amputadas, desde la perspectiva hospitalaria.

Como primer paso se identificaron los recursos necesarios para la incorporación de la RMD en un hospital terciario en el que se dispusiera de los medios materiales y humanos para hacer efectiva dicha incorporación, salvo la formación específica en la propia técnica de reinervación.

En un segundo paso, se estimó el uso de estos recursos en unidades naturales, con ayuda de expertos y la información aportada por la empresa Ottobock responsable de un curso de formación en la RMD. Por último, se valoraron los recursos con datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) de coste laboral de la CNAE-09 (86 - Actividades Sanitarias) y de los precios públicos para la prestación de servicios sanitarios.

III.4. Análisis de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relativos a la tecnología, se adaptó el marco evaluativo del

Core Model 3.0. de EUnetHTA [43] y los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS). El análisis de dichos dominios se realizó aplicando el algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales, organizacionales y ambientales específicos relativos a la tecnología (Anexo 3). El marco evaluativo de EUnetHTA plantea un enfoque multimétodo y una aproximación axiológica que consiste en los siguientes pasos: identificar y analizar los retos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con los pacientes y la tecnología, identificar los actores implicados, seleccionar las preguntas relevantes para la implementación de la tecnología, realizar una búsqueda de literatura en relación con las preguntas anteriores, analizar la literatura, responder a las preguntas y resumir los aspectos más importantes. Conjugando los criterios de análisis de estos modelos se planteó el desarrollo de una RS para lo cual se siguieron las directrices recomendadas por la declaración PRISMA 2020 [33].

III.4.1. Alcance de la revisión

El alcance de la evaluación partió de la misma población, intervención y comparación consideradas en la evaluación de la seguridad, efectividad y coste-efectividad. Los aspectos éticos recogen los relacionados con valores, moral, cultura y autonomía del paciente, balance riesgos y beneficios, derechos humanos y dignidad. Los aspectos legales recogen las leyes, normas, protección de datos y regulación de mercado relacionados con la tecnología a evaluar. Los aspectos organizativos analizan cómo impacta la tecnología en el proceso o flujo de trabajo, la planificación o implementación, las necesidades informativas y formativas, así como en la aceptabilidad por parte de los profesionales del sistema sanitario. Los aspectos sociales buscan recoger el impacto en la salud, la perspectiva de pacientes y cuidadores, las experiencias de la enfermedad/condición y del uso de la tecnología, las preferencias y medidas de resultado importantes para los pacientes, el automanejo del problema de salud, las necesidades de información y apoyo de los pacientes y la aceptabilidad de la tecnología. Los aspectos ambientales incluyen el inventario de recursos necesarios para el desarrollo y/o implementación de la tecnología y el análisis de las huellas de carbono, originadas por la tecnología durante su ciclo de vida completo (obtención de materias primas, fabricación, transporte, conservación, uso y gestión de los residuos), cuando se dispone de esta información.

III.4.2. Criterios de selección de estudios

Se incluyeron estudios cualitativos, EO, RS (con o sin MA), revisiones de alcance, revisiones realistas, revisiones integrativas, revisiones narrativas con base empírica y se excluyeron estudios que no contemplaran diseños cualitativos y mixtos, que cubrieran aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, opiniones y editoriales referentes a la población e intervención mencionada, así como cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro.

III.4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las bases de datos consultadas y estrategia de búsqueda para estudios sobre éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales fue la misma que para efectividad y seguridad general descrita anteriormente. Para más información sobre las fuentes de información y la estrategia de búsqueda consultar el apartado III.1.2.

III.4.4. Proceso de selección de estudios

El proceso de selección de estudios sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales se realizó, al igual que en la RS de estudios de efectividad, por dos revisores de forma independiente. En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios predefinidos en el protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

III.4.5. Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad de los estudios sobre los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales se realizó mediante la aplicación de tres instrumentos diferentes, según el tipo de estudio. Para los estudios con metodología cualitativa, se utilizó la herramienta CASPe [44], para los estudios con metodología mixta se utilizó la escala *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT) [45] y para los estudios de cohorte basados en encuesta se aplicó el instrumento de valoración crítica de OSTEBA [42].

III.4.6. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos se llevó a cabo por una revisora y comprobada por una segunda revisora. Se extrajeron los datos relativos a la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), metodología (diseño, características de las intervenciones, características de los pacientes y del contexto) y resultados del estudio relevantes para este informe basado en las categorías y dominios del CoreModel 3.0 de EUnetHTA [43]. Los datos se recogieron en hojas electrónicas diseñadas ad hoc.

III.4.7. Síntesis de los resultados

Se realizó una síntesis narrativa teniendo en cuenta criterios de relevancia y coherencia de los resultados. La relevancia evalúa hasta qué punto el conjunto de las evidencias y argumentos analizados que apoyan un resultado de la revisión es aplicable al contexto específico de aplicación, teniendo en cuenta la población, el fenómeno de interés y el entorno organizativo y social. La coherencia analizó la medida en la que los hallazgos estaban basados en los estudios analizados y proporciona una explicación razonable a los patrones encontrados en estos datos.

III.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Este apartado tiene como objetivo: 1) identificar las necesidades de investigación actuales, es decir, las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación por no disponer de evidencia suficiente; y 2) identificar las medidas de resultado consideradas como estándares o necesarias para medir de manera adecuada el efecto de una intervención y facilitar la comparación entre estudios.

En concreto, para este informe, se han buscado las necesidades de investigación y las medidas de resultado relacionadas con la RMD en personas con extremidades amputadas desde el punto de vista de los diferentes actores implicados (pacientes/familiares, profesionales sanitarios, investigadores y gestores sanitarios). Para llevar a cabo estos objetivos se realizaron las siguientes fases:

III.5.1. Análisis de las necesidades de investigación identificadas en las RS realizadas para el presente informe

A lo largo del proceso de evaluación de efectividad, seguridad y coste-efectividad y de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, se identificaron las áreas de incertidumbre que requieren de más investigación.

III.5.2. Revisión de los estudios específicos sobre necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Se realizó una revisión de los estudios identificados en la base de datos *James Lind Alliance* (JLA) que incluye estudios específicos sobre necesidades de investigación. Para identificar las medidas de resultados estándares se acudió a las bases de datos específicas: *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) e *International Consortium for Health Outcomes Measurement* (ICHOM) *Standards Sets* (Tabla 2).

La consulta a las fuentes específicas de información JLA, COMET e ICHOM se realizó utilizando los términos de búsqueda “*amputation*”, “*amputee*”, “*trauma amputee*”, “*traumatic injury*”, “*targeted muscle reinnervation*”, “*TMR*”, “*nerve docking*”, “*nerve transfer*”.

Tabla 2. Bases de datos bibliográficas consultadas. Necesidades de investigación e identificación de medias de resultado estándares		
Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha de búsqueda
JLA	http://www.jla.nihr.ac.uk/	21/04/2023
COMET	http://www.comet-initiative.org/	21/04/2023
ICHOM	https://www.ichom.org/	21/04/2023

III.5.2.1. Alcance de la revisión

La revisión se centró en identificar las necesidades de investigación actuales desde el punto de vista de los agentes implicados e identificar medidas de resultados estándares, en la evaluación del impacto en la

salud de pacientes amputados relacionados con el control del dolor, ya que no se encontraron estudios específicos sobre la RMD.

III.5.2.2. Criterios de selección de estudios

Para la identificación de necesidades de investigación y medidas de resultados estándares, se consideraron estudios, tanto primarios como secundarios, que cubriesen específicamente estos aspectos referentes a la población, intervención y comparación mencionada.

Se excluyeron resúmenes de congresos, estudios en animales o estudios in vitro. Se consideraron documentos en español e inglés y se excluyeron otros idiomas.

III.5.2.3. Proceso de selección de estudios, extracción de datos y síntesis de los hallazgos

La selección de estudios y extracción de datos fue realizada por una revisora a partir de la lectura de los títulos y resúmenes en primer lugar y, posteriormente, del texto completo de los estudios localizados a través de la búsqueda de la literatura. Las dudas se consultaron con una segunda revisora.

Se realizó una síntesis narrativa de los principales hallazgos encontrados y una breve descripción de las características de los estudios (autor principal, año, objetivo, diseño y población).

III.6. Estimación de la fecha de actualización del informe

En el marco actual del funcionamiento de RedETS, la fecha de actualización de cada informe de ETS se establece ocasionalmente y de forma individualizada a partir de la valoración conjunta entre las agencias evaluadoras, que proponen una fecha razonable de forma procedimentalmente no establecida aún; y la Secretaría de RedETS, que señala el grado de necesidad/prioridad política. Este informe de RedETS propone una fecha prevista de actualización, a partir de la consideración de criterios específicos; lo que permite una aproximación transparente y reproducible. Este ejercicio es especialmente relevante cuando, haciendo uso de la terminología GRADE, las conclusiones no permiten elaborar una recomendación, por requerirse de investigación adicional (recomendación para el uso únicamente en investigación); o la

recomendación propuesta no es fuerte, independientemente de que su sentido sea favorable o desfavorable.

Los criterios concretos que, en este informe, fueron utilizados por el evaluador para proponer una fecha de actualización pertinente, incluyen el ritmo de publicaciones observado durante los últimos años del período revisado y las fechas de publicación anunciadas por los posibles estudios en curso. Otros criterios complementarios, más difícilmente predecibles, y que quedan fuera del ámbito de actuaciones del evaluador, incluyen: 1) los cambios en los precios de las tecnologías o en los costes operativos, a propósito de cambios organizativos mediados por las TICs o por la reorganización funcional, que obligarían a actualizar tanto el análisis coste-efectividad, como los impactos presupuestario y organizativo; 2) cambios en la situación epidemiológica, expresados por las variaciones en la prevalencia o mortalidad, que impactarían en los costes tanto por incrementar el número de usuarios como la utilización más intensa de los recursos sanitarios; además de 3) los posibles cambios en las indicaciones clínicas (Anexo 4).

III.7. Participación de grupos de interés

III.7.1. Participación de pacientes

La implicación de personas afectadas por la intervención a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas. Se invitó a participar a las siguientes asociaciones y confederaciones de pacientes y familiares: Asociación de Amputados Ibérica (ADAMPI); Asociación de Familias de niños con prótesis (AFANIP); Asociación de Usuarios de Prótesis y Ayudas técnicas (AUPA); Asociación Gallega de Personas Amputadas (AGAPA); Asociación Nacional de Amputados de España (ANDADE); Confederación Gallega de personas con discapacidad (COGAMI). Adicionalmente, se contactó con el Hospital Asepeyo Barcelona y con el Hospital FREMAP Barcelona con el objetivo de contar con personas afectadas de amputación mayor.

Se recibieron respuestas favorables a participar por parte de AFANIP, AUPA y AGAPA. Por su parte, COGAMI declinó su participación y de ADAMPI, ANDADE, Hospital Asepeyo Barcelona y Hospital FREMAP Barcelona no se obtuvo respuesta.

Finalmente, AFANIP participó únicamente en la revisión del protocolo del informe.

III.7.2. Participación de profesionales sanitarios

Complementariamente, se difundió el propósito de realizar este informe entre las sociedades científicas cuya actividad profesional tuviera relación con el problema de salud. Los responsables de la elaboración de este informe invitaron a participar a las siguientes sociedades científicas profesionales: Asociación Española de Cirujanos (AEC); Asociación Española de Fisioterapeutas (AEF); Asociación Profesional Española de Terapeutas Ocupacionales (APETO); Consejo General de Colegios de Fisioterapeutas de España (CGCFE); Consejo General de Colegios Profesionales de Terapeutas Ocupacionales (CGCTO); Federación Española de Ortesistas y Protésistas (FEDOP); Federación Española de Técnicos Ortopédicos (FETOR); Sociedad Científica Nacional de Terapia Ocupacional (SOCINTO); Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR); Sociedad Española de Cirugía ortopédica y traumatología (SECOT); Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE); Sociedad Española de Fisioterapia en Pediatría (SEFIP); Sociedad Española de Fisioterapia y Dolor (SEFID); Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC); Sociedad Española de Neurología (SEN); Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF); Sociedad Española Multidisciplinar de Dolor (SEMDOR). Adicionalmente, se contactó con el Hospital Asepeyo Barcelona y con el Hospital FREMAP Barcelona con el objetivo de contar con profesionales implicados en la amputación mayor y posterior rehabilitación.

Se recibieron respuestas favorables a participar por parte de CGCFE, FETOR, SECOT, SECPRE, SEDAR, SEMDOR, SEN, SENEK, SERMEF y SOCINTO. Por su parte, AEC, AEF y APETO declinaron su participación. De CGCTO, FEDOP, SEFID, SEFIP y de los hospitales Asepeyo Barcelona y FREMAP Barcelona no se obtuvo respuesta.

Finalmente, CGCFE, FETOR, SECOT, SECPRE, SEDAR, SEMDOR, SEN, SENEK, SERMEF y SOCINTO participaron en la revisión del protocolo del informe y/o la versión final del mismo.

III.7.3. Participación de la industria

La comunicación de la realización de este informe también se difundió a la industria, a través de las asociaciones empresariales que integran a las empresas de tecnologías sanitarias (FENIN) y a las empresas: Ayudas y Distribuciones IDEO, S.L.; Europea de Fabricados Médicos y Ortopédicos

(EFMO); Especialidades médico-ortopédicas (EMO) S.L.; Ottobock Ibérica S.A.; y Prim S.A.

Se recibió respuesta favorable a participar por parte de Ottobock Ibérica S.A. y participaron en la revisión del protocolo del informe y en la versión final del mismo. Del resto de empresas no se obtuvo respuesta.

III.8.4. Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en la evidencia disponible y acompañados de la bibliografía correspondiente. Los comentarios recibidos fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones (Anexo 5).

IV. Resultados

La búsqueda electrónica produjo 1374 referencias, 901 tras eliminar duplicados utilizando la aplicación Deduklick [46] (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica				
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado	Fecha de acceso	Nº de resultados
MEDLINE	Ovid	2000 - 2023	13/03/2023	323
Embase	Elsevier	2000 - 2023	13/03/2023	493
CINAHL	EBSCOhost	2000 - 2023	13/03/2023	62
CDSR / CENTRAL	Cochrane Library - Wiley	2000 - 2023	13/03/2023	20
WOS	Clarivate Analytics	2000 - 2023	13/03/2023	476
TOTAL				1374
Duplicados				473
TOTAL sin duplicados				901

IV.1. Efectividad y seguridad

IV.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios para el apartado de efectividad y seguridad se muestra en la Figura 2.

Se seleccionaron 95 referencias por título y resumen y se revisaron 94 a texto completo. Adicionalmente, el sistema de alertas identificó cuatro RS [47–50] y tres estudios primarios [51–53] que cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe.

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 10 RS sobre la RMD en personas con amputación mayor, tanto de miembro inferior como superior [20,54–59] o exclusivamente de miembro inferior [9,22,60]. Los criterios de inclusión de dichas revisiones fueron, en su mayoría, heterogéneos entre sí y más restrictivos que los utilizados en el presente informe (p.e., RMD en amputación por etiología concreta, exclusivamente en amputación de miembro inferior, evaluación del dolor como única variable de resultado, estudios con $n \geq 5$, etc.), por lo que hubo un grado de solapamiento general muy alto entre revisiones ($\geq 15\%$), evaluado a través de la herramienta de GooveTool (*Graphical Representation of Overlap for OVERviews*) de la Colaboración Cochrane [61] (Figura 3). Por ello, y dado que todos los estudios primarios recogidos en dichas RS

(incluyendo las identificadas a través del sistema de alertas) fueron también identificados en la búsqueda electrónica realizada para este informe, se optó por no incluir las RS identificadas y se realizó una nueva evaluación de los estudios primarios identificados (apartado IV.1.4) con el objetivo de dar una visión más exhaustiva sobre la evidencia científica disponible. No obstante, y de manera complementaria, en la Tabla 1 del Anexo 6 se presentan las principales características de las 14 RS identificadas.

Finalmente, el número de estudios incluidos fue 28: un ECA [23], ocho EO con grupo control [26,51,62–67] y 19 EO sin grupo control [52,53,68–84]. En el Anexo 7 se presentan los estudios primarios excluidos junto con la principal razón para su exclusión, ya que varios de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio.

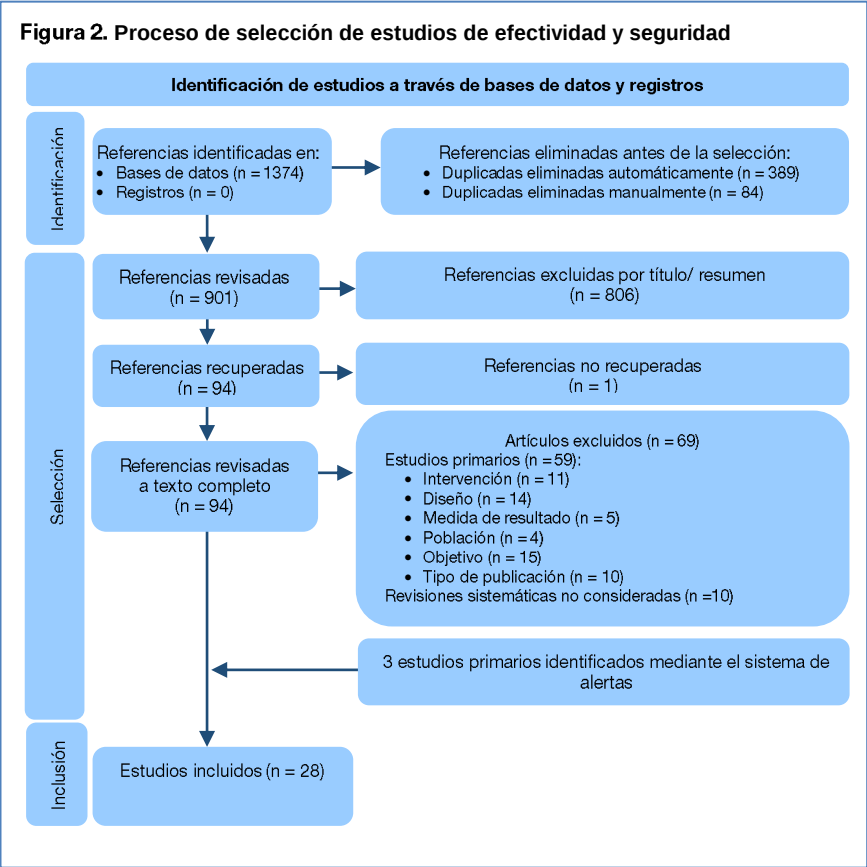
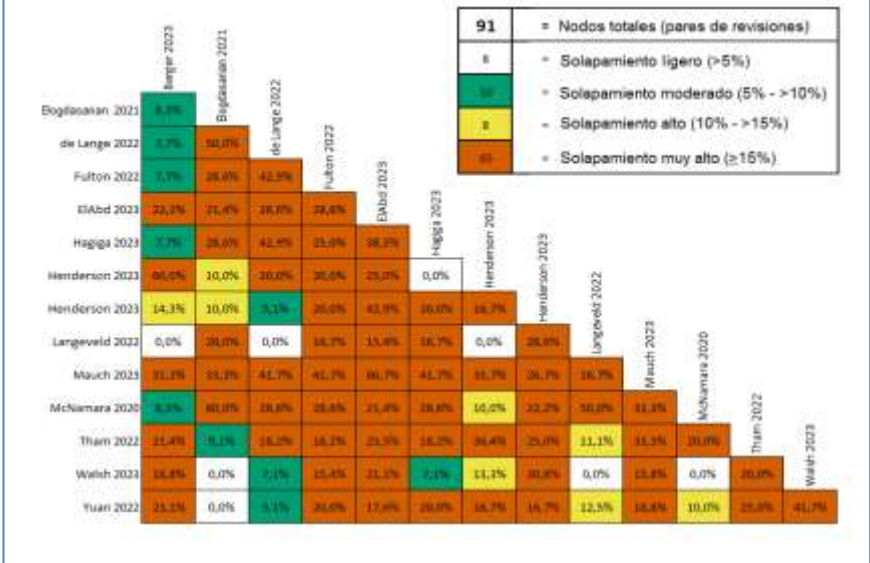


Figura 3. Grado de solapamiento entre RS identificadas (Cochrane GooveTool)



IV.1.2. Características de los estudios incluidos

En las Tabla 4 y Tabla 5 se presentan las principales características de los 28 estudios primarios incluidos. Veintitrés estudios se llevaron a cabo en Estados Unidos [23,26,51–53,62–67,69–71,74,76,77,79–84], dos en Austria [72,78], uno en Australia [75], otro en Canadá [68] y otro en Reino Unido [73].

Nueve estudios tuvieron grupo control (no RMD) (Tabla 4) y 18 estudios fueron no controlados (Tabla 5). En los estudios con grupo control, se utilizó la cirugía de amputación estándar sin RMD como comparador [26,51,62–67], excepto en el ECA, cuyo comparador consistió en la cirugía de resección del neuroma sin RMD [23]. El tamaño muestral de estos estudios fue de 1145 participantes¹ (de los cuales 314 recibieron RMD), la edad media entre 53.5 y 62.7 años (mediana = 56.1 años) y el porcentaje de mujeres entre 14% y 54.9% (mediana = 36%). En el caso de los estudios sin grupo control, el tamaño muestral fue de 462 participantes (rango de 2 a 82), la edad media estuvo entre 34 y 55.3 años y el porcentaje de mujeres estuvo entre el 0-58%.

¹El estudio de Bowen et al. (2019) [63] no informó de la N en el grupo control

De manera general, la indicación para la amputación fue exclusivamente por causa oncológica en dos estudios [62,68] y en otros dos por traumatismo [79,80]. En el resto de los estudios, las indicaciones para la amputación fueron diversas (p.e., infección, pie diabético, isquemia, etc.).

En siete estudios se incluyeron únicamente personas con amputación mayor de miembro superior [67,70,74,75,78–80], en otros tres estudios se incluyeron únicamente personas con amputación mayor de miembro inferior [51,64,69] y en los estudios restantes se incluyeron personas con amputación mayor tanto de miembro superior como inferior. Específicamente, en relación con la zona de amputación, la mayoría de los estudios evaluaron conjuntamente diversos niveles de amputación y solo nueve se centraron en zonas específicas: por debajo de la rodilla [63,64,66,69], desarticulación de cadera [65], amputación transhumeral [70], por debajo del codo [75], por encima del codo [78] y amputación transradial [79].

En cuanto a los tipos de RMD, diez estudios evaluaron la RMD primaria (en el momento de la amputación) [51,64–67,69–71,76,81], 13 la RMD secundaria (posterior a la amputación) [23,26,52,68,72–75,78–80,82,84] y cinco estudios evaluaron ambos tipos de RMD [53,62,63,77,83]. Específicamente, dos estudios compararon la RMD primaria con la secundaria [53,77].

Tabla 4. Características de los estudios con grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Momento evaluación / Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Alexander et al. (2019)[62], Estados Unidos	Cohorte retrospectiva con control histórico	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 89 participantes (13 superior; 76 inferior) - Edad media: 53.5 años - Mujeres: 46.1% - Indicación para amputación: Cáncer (100%) - Zona de la amputación: Por debajo del codo (1.1%); Por encima del codo (5.6%); Desarticulación del hombro (5.6%); Desarticulación de la cadera (11.2%); Por encima de la rodilla (47.2%); Por debajo de la rodilla (24.7%) - Tiempo medio desde amputación (RMD secundaria): 8 semanas	- Cirugía de amputación + RMD (N = 16) - RMD secundaria (N = 15)	- Cirugía de amputación sin RMD (grupo institucional) (N = 58)	Seguimiento medio de 14.7 meses (rango 3-40.2 meses)	- Neuromas - Dolor de miembro fantasma (PROMIS) - Dolor del muñón (PROMIS) - Prescripción de opioides (OARRS) - Complicaciones - Funcionalidad (tiempo hasta uso de la prótesis externa)
Bowen et al. (2019)[63], Estados Unidos	Cohorte retrospectiva con control histórico	Amputación miembro inferior	- N = 22 participantes con RMD - Edad media: N.I. - Mujeres: N.I. - Indicación para amputación: N.I. - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (100%) - Tiempo medio desde amputación (RMD secundaria/grupo control): N.I.	- Cirugía de amputación + RMD (N = 18) - RMD secundaria (N = 4)	- Cirugía de amputación sin RMD (grupo institucional) (N = N.I.)	Seguimiento al mes, 6 y 12 meses	- Dolor de miembro fantasma - Neuroma (incidencia) - Funcionalidad (tiempo hasta uso de la prótesis externa)

Tabla 4. Características de los estudios con grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Momento evaluación / Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Chang et al. (2021)[64], Estados Unidos	Cohorte retrospectiva con control histórico	Amputación miembro inferior	- N = 200 participantes - Edad media: 59.7 años - Mujeres: 31.5% - Indicación para amputación: Infección pie diabético (67%); Reconstrucción de Charcot fallida (15%); Dolor isquémico (10%); Otra infección ortopédica (8%) - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (100%)	- Cirugía de amputación + RMD (N = 100)	- Cirugía de amputación sin RMD (N = 100)	Seguimiento medio de 9.6 meses para el grupo de RMD Seguimiento medio de 18.5 meses para el grupo control	- Neuroma (incidencia) - Dolor del muñón (NPRS) - Dolor de miembro fantasma (NPRS) - Consumo de fármacos - Funcionalidad (capacidad de deambulación) - Complicaciones - Mortalidad
Chang et al. (2023)[51], Estados Unidos	Cohorte retrospectiva con control histórico	Amputación miembro inferior	- N = 99 participantes - Edad media: 62.7 años - Mujeres: 38.4% - Indicación para amputación: Infección de heridas (67%); Reconstrucción de Charcot fallida (15%); Dolor isquémico (10%); Otra infección ortopédica (8%) - Zona de la amputación: Por encima de la rodilla (56.6%); Desarticulación de la rodilla (43.4%)	- Cirugía de amputación + RMD (N = 41)	- Cirugía de amputación sin RMD (N = 58)	Seguimiento medio de 9.5 meses para el grupo de RMD Seguimiento medio de 14.3 meses para el grupo control	- Dolor del muñón - Dolor de miembro fantasma - Funcionalidad (capacidad de deambulación) - Complicaciones - Mortalidad
Dumanian et al.	ECA	Amputación miembro	- N = 30 extremidades (26 inferior; 4 superior)	- Cirugía de resección del	- Tratamiento habitual (cirugía	Seguimiento al día (NPRS), a	- Dolor del muñón (NPRS, PROMIS)

Tabla 4. Características de los estudios con grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Momento evaluación / Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
(2019)[23], Estados Unidos		inferior y/o superior	- Edad media: 41 años - Mujeres: 14% - Indicación para amputación: Traumatismo (90%); Infección (10%) - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (53.3%); Por encima de la rodilla (33.3%); Por debajo del codo (3.3%); Por encima del codo (10%) - Tiempo medio desde amputación: <1 año hasta >10 años	neuroma + RMD secundaria (N = 14; 15 extremidades)	de resección del neuroma (N = 14; 15 extremidades)	los 12 y a los 18 meses	- Dolor de miembro fantasma (NPRS, PROMIS) - Funcionalidad (control protésico y mejora funcional) / Calidad de vida (NEURO-QoL/OPUS-UE) - Neuroma (Volumetría con resonancia magnética) - Complicaciones
Huffman et al. (2022)[65], Estados Unidos	Cohortes retrospectivas	Amputación miembro inferior	- N = 51 participantes - Edad media: 59.5 años - Mujeres: 54.9% - Indicación para amputación: Cáncer (66.7%); Infección (33.3%) - Zona de la amputación: Desarticulación de la cadera (100%)	- Cirugía de amputación + RMD (N = 8)	- Cirugía de amputación sin RMD (N = 43)	Seguimiento al mes y a los 12 meses	- Dolor de miembro fantasma (autoinformado) - Tiempo cirugía y costes asociados - Complicaciones - Mortalidad
O'Brien et al. (2021)[67], Estados Unidos	Cohortes retrospectivas	Amputación miembro superior	- N = 71 participantes - Edad media: 55 años - Mujeres: 32.4% - Indicación para amputación: Traumatismo (52.1%);	- Cirugía de amputación + RMD (N = 16)	- Cirugía de amputación sin RMD (N = 55)	Seguimientos a la semana (NPRS), al mes, a los 6, 9, 12 y 24 meses	- Dolor del muñón (NPRS, PROMIS) - Dolor de miembro fantasma (NPRS, PROMIS)

Tabla 4. Características de los estudios con grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Momento evaluación / Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
			Cáncer (15.5%); Infección (7%); Isquemia (5.6%); Otras causas (19.7%) - Zona de la amputación: Transradial (35.2%); Transhumeral (40.8%); Desarticulación del hombro (23.9%)			Seguimiento medio en de 23.1 meses para el grupo de RMD (rango 6-65 meses) N.I. seguimiento medio para el grupo control	
Shammas et al. (2022)[66], Estados Unidos	Cohortes retrospectivas	Amputación miembro inferior	- N = 96 participantes - Edad media: 58.5 años - Mujeres: 35.4% - Indicación para amputación: Cáncer (2.1%); Infección (66.7%); Isquemia (27.1%); Otras causas (4.2%) - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (100%)	- Cirugía de amputación + RMD (N = 31)	- Cirugía de amputación sin RMD (N = 65)	Seguimiento a los 2 meses	- Complicaciones - Mortalidad
Valerio et al. (2019)[26], Estados Unidos	Cohorte prospectiva con control histórico	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 489 participantes (19 superior; 440 inferior) - Edad media: 58.5 años - Mujeres: 35% - Indicación para amputación: Cáncer (2.1%); Infección (66.7%); Isquemia (27.1%); Otras causas (4.2%)	- RMD secundaria (antes de 14 días tras amputación) (N = 51)	- Cirugía de amputación sin RMD (N = 438)	Seguimiento al día (NPRS), 3 y 12 meses	- Dolor del muñón (NPRS, PROMIS) - Dolor de miembro fantasma (NPRS, PROMIS) - Consumo de opioides

Tabla 4. Características de los estudios con grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Comparador	Momento evaluación / Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
			- Zona de la amputación: Desarticulación del hombro (2.9%); Por encima del codo (3.7%); Por debajo del codo (3.5%); Por encima de la rodilla (36.2%); Por debajo de la rodilla (53.8%) - Tiempo medio desde amputación: <1 año (35.3% grupo intervención; 20.1% grupo control); >9 años (64.7% grupo intervención; 79.9% grupo control)				

RMD: Reinervación muscular dirigida; N.I.: No información; NEURO-QoL: Neuro-Quality of Life; NPRS: Escala numérica del dolor (del inglés, Numeric Pain Rating Scale); OARRS: Ohio Automated Rx Reporting System; OPUS-UE: Orthotics Prosthetics Users Survey Upper Extremity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Tabla 5. Características de los estudios sin grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Basile et al. (2020)[68], Canadá	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 2 participantes (1 miembro inferior; 1 miembro superior) - Edad media: 52 años - Mujeres: 0% - Indicación para amputación: Cáncer (100%) - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (50%); Cúbito (50%) - Tiempo medio desde amputación: N.I.	- RMD secundaria	Seguimiento a los 3 meses	- Dolor de miembro fantasma - Neuroma (incidencia)
Daugherty et al. (2020)[69], Estados Unidos	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior	- N = 10 participantes - Edad media: N.I. - Mujeres: N.I. - Indicación para amputación: N.I. - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (100%)	- Cirugía de amputación + RMD	N.I.	- Dolor - Complicaciones - Tiempo cirugía
Dumanian et al. (2009)[70], Estados Unidos	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro superior	- N = 6 participantes (11 amputaciones) - Edad media: N.I. - Mujeres: N.I. - Indicación para amputación: N.I. - Zona de la amputación: Transhumeral (100%)	- Cirugía de amputación + RMD	Seguimiento a los 12 meses	- Complicaciones - Funcionalidad (tiempo hasta uso de la prótesis externa)
Frantz et al. (2020)[71], Estados Unidos	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 25 participantes (20 miembro inferior; 5 miembro superior) - Edad media: 47.5 años - Mujeres: 40% - Indicación para amputación: Traumatismo (10%); Infección (32%); Otras causas (20%)	- Cirugía de amputación + RMD	Seguimiento a los 3, 6, 12 y 24 meses (seguimiento medio de 14.1 meses)	- Dolor del muñón (PROMIS) - Dolor de miembro fantasma (PROMIS) - Uso opioides - Funcionalidad (tiempo hasta uso protésico)

Tabla 5. Características de los estudios sin grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
			- Zona de la amputación: Transhumeral (10%); Transradial (3.3%); Transfemoral (33.3%); Transtibial (53.3%)			
Gardetto et al. (2021)[72], Austria	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior	- N = 4 participantes - Edad media: 40.8 años - Mujeres: 25% - Indicación para amputación: Traumatismo (75%); Accidente cerebrovascular (25%) - Zona de la amputación: Transtibial (50%); Transfemoral (50%) - Tiempo medio desde amputación: 2 años – 16 años	- RMD secundaria (de 4 a 6 meses después de amputación)	Seguimiento a los 3 meses	- Dolor - Uso de fármacos
Gómez-Eslava et al. (2023)[52], Estados Unidos	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 30 participantes (20 analizados) - Edad media: 50 años - Mujeres: 44% - Indicación para la amputación: Traumatismo (43%), Infección (27%), Cáncer (17%), Otras causas (10%), Vascular (3%) - Zona de la amputación: Transhumeral (3%), Transradial (7%), Por encima de la rodilla (17%), Por debajo de la rodilla (43%) - Tiempo medio desde amputación: 6-14 días	- RMD secundaria	Seguimiento a los 3 meses	- Dolor (NPRS)
Goodyear et al. (2023)[53], Estados Unidos	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 82 participantes (15 superior; 67 inferior) - Edad media: 52 años - Mujeres: 57.3%	- Cirugía de amputación + RMD (N = 62)	Seguimiento medio entre 18 y 22.9 meses	- Dolor de miembro fantasma (NPRS) - Dolor de miembro fantasma (PROMIS) - Dolor residual (NPRS)

Tabla 5. Características de los estudios sin grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
			- Indicación para la amputación: Cáncer (35.4%), Traumatismo (28.4%), Infección (9.8%), Otras causas (19.5%), Isquemia (2.4%) - Zona de la amputación: Por debajo del codo (4.9%), por encima del codo (9.8%), desarticulación del hombro (3.7%), desarticulación de la cadera (1.2%), por encima y desarticulación de la rodilla (27.9%), por debajo de la rodilla (39%) - Tiempo medio desde la amputación en RMD secundaria:	- RMD secundaria (N = 20)		- Dolor residual (PROMIS) - Tasa neuromas
Janes et al. (2020)[83], Estados Unidos	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior	- N = 17 participantes (10 con neuroma) - Edad media: N.I. - Mujeres: 23.5% - Indicación para amputación: N.I. - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (41.2%); Por encima de la rodilla (58.8%) - Tiempo medio desde amputación: 1 a 14 meses	- Cirugía de amputación + RMD (N = 7) - RMD secundaria por neuroma (N = 10)	Seguimiento medio de 1 a 14 meses	- Dolor por neuroma
Kang et al. (2021)[73], Reino Unido	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 36 participantes (26 inferior; 10 superior) - Edad media: 49 años - Mujeres: 25% - Indicación para amputación: Traumatismo (48%); Infección (32%); Otras causas (20%) - Zona de la amputación: Transhumeral (20%); Transradial (3%); Transfemoral (15%); Transtibial (58%) - Tiempo medio desde amputación: 14 días	- RMD secundaria	Seguimiento a los 3, 6 y 12 meses	- Dolor muñón (NPRS) - Dolor de miembro fantasma (NPRS)

Tabla 5. Características de los estudios sin grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
Miller et al. (2008)[74], Estados Unidos	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro superior	- N = 6 participantes - Edad media: N.I. - Mujeres: N.I. - Indicación para amputación: N.I. - Zona de la amputación: Desarticulación del hombro (50%); Transhumeral (50%) - Tiempo medio desde amputación: N.I.	- RMD secundaria	Seguimiento a los 3 meses 5 años	- Funcionalidad (tiempo hasta uso protésico; y control protésico y mejora funcional) (BBT, CRT, AMPS)
Mioton et al. (2020)[84], Estados Unidos	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 33 participantes (19 miembro inferior; 14 miembro superior) - Edad media: 42.2 años - Mujeres: 15% - Indicación para amputación: Traumatismo (90.9%); Infección (6%); Isquemia (3%) - Zona de la amputación: Muñeca (58%); Tobillo (42%) - Tiempo medio desde amputación: <1 año hasta >10 años	- RMD secundaria	Seguimiento a los 12 meses	- Dolor de miembro fantasma (NPRS, PROMIS) - Dolor del muñón (NPRS, PROMIS) - Funcionalidad (control protésico y mejora funcional) / Calidad de vida (NEURO-QOL/OPUS-UE)
Myers et al. (2020)[75], Australia	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro superior	- N = 7 participantes - Edad media: 51.4 años - Mujeres: 14.3% - Indicación para amputación: Traumatismo (85.7%); Infección (14.3%) - Zona de la amputación: Por debajo del codo (100%) - Tiempo medio desde amputación: <1 año hasta >10 años	- RMD secundaria	Seguimiento a los 12 meses	- Complicaciones

Tabla 5. Características de los estudios sin grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
O'Brien et al. (2022)[76], Estados Unidos	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 81 participantes (83 extremidades: 67 inferior; 16 superior) - Edad media: 52.1 años - Mujeres: 58% - Indicación para la amputación: Cáncer (51.9%); Traumatismo (19.8%); Infección (13.6%) - Zona de la amputación: Transradial (4.8%), Transhumeral (10.8%); Desarticulación del hombro (3.6%); Desarticulación de la cadera (3.6%); Por debajo de la rodilla (38.6%); Por encima de la rodilla (38.6%)	- Cirugía de amputación + RMD	Seguimientos a los 3, 6, 12 y >18 meses	- Dolor del muñón (NPRS, PROMIS) - Dolor de miembro fantasma (NPRS, PROMIS)
Reid et al. (2022)[77], Estados Unidos	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 43 participantes (44 extremidades: 8 inferior; 35 superior) - Edad media: 43 años - Mujeres: 50% - Indicación para amputación: Traumatismo (61%); Isquemia (39%) - Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (18.2%); Antebrazo (54.5%); Transhumeral (22.7%); Mano parcial (4.5%) - Tiempo medio desde amputación en grupo control: de 2 a 70 meses	- Cirugía de amputación + RMD (N = 25; 26 extremidades) - RMD secundaria (N = 18; 18 extremidades)	Seguimiento a los 4, 8 y 14 meses	- Dolor (NPRS) - Consumo de opioides
Salmingier et al. (2019)[78], Austria	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro superior	- N = 30 participantes (11 con neuroma) - Edad media: 38.6 años - Mujeres: 16.7% - Indicación para amputación: N.I. - Zona de amputación: por encima del codo (100%)	- RMD secundaria	Seguimiento a los 9 y 12 meses	- Funcionalidad (control protésico y mejora funcional) (SHAP)

Tabla 5. Características de los estudios sin grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
			- Tiempo medio desde amputación: N.I.			
Simon et al. (2023)[79], Estados Unidos	Serie de casos prospectiva	Amputación miembro superior	- N = 8 participantes - Edad media: N.I. - Mujeres: 9% - Indicación para amputación: Traumatismo (100%) - Zona de la amputación: Transradial (100%) - Rango de tiempo desde amputación: 8 meses – 12 años y 8 meses	- RMD secundaria	Seguimiento a los 9 y 12 meses	- Dolor general - Dolor residual/muñón - Tasa neuromas - Consumo fármacos - Funcionalidad (control protésico y mejora funcional) (SHAP, Jebsen-Taylor Hand Function Test, and Box and Blocks Test)
Souza et al. (2014)[80], Estados Unidos	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro superior	- N = 26 participantes (15 con neuroma) - Edad media: 34 años - Mujeres: 15.4% - Indicación para amputación: Traumatismo (100%) - Zona de la amputación: Transhumeral (69%); Desarticulación del hombro (31%) - Tiempo medio desde amputación: 16 meses	- RMD secundaria	Seguimiento medio mínimo de 6 meses (seguimiento medio de 25 meses)	- Neuroma sintomático - Funcionalidad (uso protésico, control protésico y mejora funcional)
Stoehr et al. (2020)[81], Estados Unidos	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior	- N = 4 participantes - Edad media: 47.25 años - Mujeres: 0% - Indicación para amputación: Traumatismo (75%); N.I. (25%)	- Cirugía de amputación + RMD	Seguimiento medio de 6 a 17 meses	- Dolor de miembro fantasma (PROMIS) - Dolor del muñón - Satisfacción con la prótesis externa

Tabla 5. Características de los estudios sin grupo control incluidos (seguridad y efectividad)

1er autor (año), país	Diseño	Población	Muestra	Características de la intervención	Seguimiento	Medidas de resultado (instrumento utilizado)
			- Zona de la amputación: Por debajo de la rodilla (75%); Por encima de la rodilla (25%)			
Valerio et al. (2021)[82], Estados Unidos	Serie de casos retrospectiva	Amputación miembro inferior y/o superior	- N = 12 participantes (7 miembro inferior; 5 miembro superior) - Edad media: 55.3 años - Mujeres: 33.3% - Indicación para amputación: Cáncer (91.7%); Traumatismo (8.3) - Zona de la amputación: Desarticulación del hombro (41.7%); Desarticulación de la cadera (33.3%); Muslo (16.7%); Por debajo de la rodilla (8.3%) - Tiempo medio desde amputación: N.I.	- RMD secundaria	Seguimiento a los 3 meses	- Dolor de miembro fantasma - Dolor por neuroma - Funcionalidad (control protésico y mejora funcional)

AMPS: Assessment of Motor and Process Skills testing; BBT: Block and Boxes test; CRT: Clothes pin relocation test; RMD: Reinervación muscular dirigida; N.I.: No información; NEURO-QoL: Neuro-Quality of Life; NPRS: Escala numérica del dolor (del inglés, Numeric Pain Rating Scale); OARRS: Ohio Automated Rx Reporting System; OPUS-UE: Orthotics Prosthetics Users Survey Upper Extremity; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SHAP: Southampton Hand Assessment Procedure

IV.1.3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En el Anexo 8 se muestra la evaluación completa del riesgo de sesgo realizado a través de las escalas RoB-2 (para el ECA), ROBINS-I (para EO con grupo control) y JBI (para EO sin grupo control); y en la Figura 4 y en la Figura 5 se presenta un resumen de las dos primeras, respectivamente.

La calificación global del estudio de Dumanian et al. (2019) [23] fue riesgo de sesgo incierto [35] (Figura 4). El estudio ofreció información acerca del proceso de aleatorización y ocultación de la secuencia, además de confirmar que no hubo diferencias entre los grupos en la evaluación basal para las medidas de resultado de interés, por lo que fue evaluado con riesgo de sesgo bajo en el Dominio 1 (i.e., proceso de aleatorización). Dadas las características de la intervención el personal que realizó la intervención no pudo estar cegado a la condición de los participantes por lo que fue evaluado como riesgo de sesgo incierto en el Dominio 2 (i.e., efecto de la asignación a la intervención). Los datos estuvieron disponibles para todos o prácticamente todos los participantes, por lo que fue evaluado como bajo riesgo de sesgo en el Dominio 3 (i.e., datos de resultados faltantes). Una de las medidas principales fue autoinformada (dolor), aunque los participantes estuvieron cegados a la intervención y el resto de medidas fueron objetivas, por lo que parece poco probable que tanto los participantes como los evaluadores pudieran influir en los resultados y por ello el estudio fue evaluado con riesgo de sesgo bajo en el Dominio 4 (i.e., medición del resultado). El protocolo del estudio está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos, por lo que la evaluación del dominio 5 (i.e., selección del resultado reportado) se corresponde con un riesgo de sesgo bajo.



En relación con los EO con grupo control, seis de ellos tuvieron una valoración general de riesgo de sesgo serio, debido principalmente a la falta de control sobre las variables de confusión potencialmente influyentes (Figura 5).

En el Dominio 1 (i.e., sesgo debido a variables de confusión) los estudios de Shammass et al. (2022) [66] y Valerio et al. (2019) [26] fueron los únicos que llevaron a cabo análisis para ajustar este sesgo (*propensity score matching* e *inverse probability of treatment weighting*, respectivamente), por lo que tuvieron un riesgo de sesgo moderado.

En el Dominio 2 (i.e., sesgo de selección de participantes), todos los estudios obtuvieron un riesgo de sesgo bajo, excepto el estudio de Alexander et al. (2019) [62], en el cual se seleccionaron y analizaron únicamente a participantes con seguimientos mayores a 1 año y con datos completos.

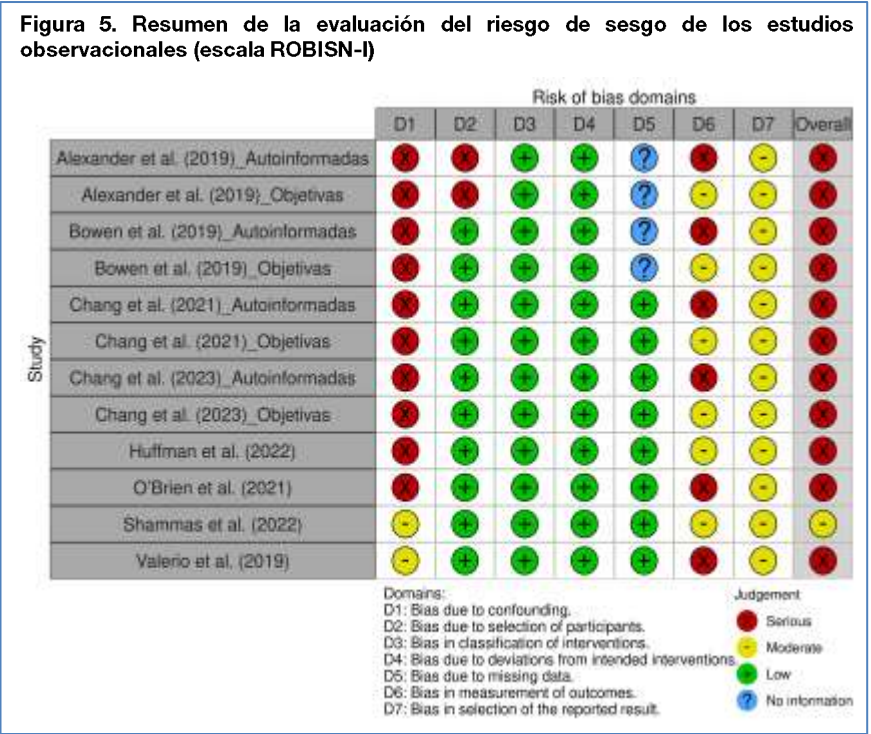
En relación con los Dominios 3 (i.e., sesgo en la clasificación de intervenciones) y 4 (i.e., sesgo debido a desviaciones respecto a las intervenciones previstas), todos los estudios fueron calificados con riesgo de sesgo bajo.

En la evaluación del Dominio 5 (i.e., sesgo debido a datos faltantes), la mayoría de estudios fueron evaluados con riesgo de sesgo bajo, excepto los estudios de Alexander et al. (2019) [62] y Bowen et al. (2019) [63], que no ofrecieron información acerca de datos perdidos en el grupo control (control histórico) antes del análisis.

En los estudios de Huffman et al. (2022) [65] y Shammass et al. (2022) [66], llevaron a cabo comparaciones entre grupos sobre medidas objetivas, por lo que, a priori, parece poco probable que los participantes/evaluadores pudieran influir en los resultados, aunque no hay información sobre si estuvieron cegados y estos estudios fueron evaluados con riesgo de sesgo moderado en el Dominio 6 (i.e., sesgo en la medición de resultados). Los estudios de O'Brien et al. (2021) [67] y Valerio et al. (2019) [26] compararon únicamente medidas autoinformadas entre grupos, por lo que la evaluación del Dominio 6 fue de riesgo de sesgo serio. El resto de estudios [51,62–64] compararon tanto medidas objetivas (mortalidad, tasa de aparición de neuromas, etc.) como autoinformadas (dolor), por lo que la evaluación del Dominio 6 en estos casos, se correspondería con riesgo de sesgo moderado y serio, respectivamente. No obstante, esta especificación no influyó en la evaluación global de dichos estudios (riesgo de sesgo serio).

De manera general, los protocolos de los estudios no parecen estar disponibles para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos, por

lo que la evaluación del Dominio 7 (i.e., sesgo en la selección del resultado informado) se evaluó como moderado en todos los estudios.



En relación con los EO sin grupo control, todos proporcionaron información clínica relevante de los participantes incluidos, siete presentaron explícitamente sus criterios de inclusión [53,69,71,72,76,77,79] y ocho realizaron algún tipo de comparación estadística [53,71–73,75–77,84] (Anexo 8).

IV.1.4. Efectividad

A continuación, se describen los resultados obtenidos en los estudios primarios identificados. Ninguno ofreció información suficiente para llevar a cabo análisis de subgrupos en función de la edad, sexo, extremidad amputada (inferior, superior o ambas), tipo de amputación (unilateral o bilateral), causa de amputación y momento de la intervención (durante la amputación (RMD primaria) o posterior a esta (RMD secundaria)). Ninguno

de los estudios incluidos evaluó síntomas psicológicos (p.e., ansiedad, depresión, estrés...).

IV.1.4.1. Dolor

IV.1.4.1.1. Dolor residual

Estudios con grupo control

Se llevaron a cabo varios MA sobre la efectividad de la RMD en la cirugía de amputación mayor o RMD secundaria frente al grupo control sobre el alivio del dolor residual (o dolor del muñón), evaluado a través del *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) y con una escala numérica del dolor (NPRS, del inglés, *Numeric Pain Rating Scale*), así como un MA sobre la presencia de dolor de miembro fantasma tras la RMD.

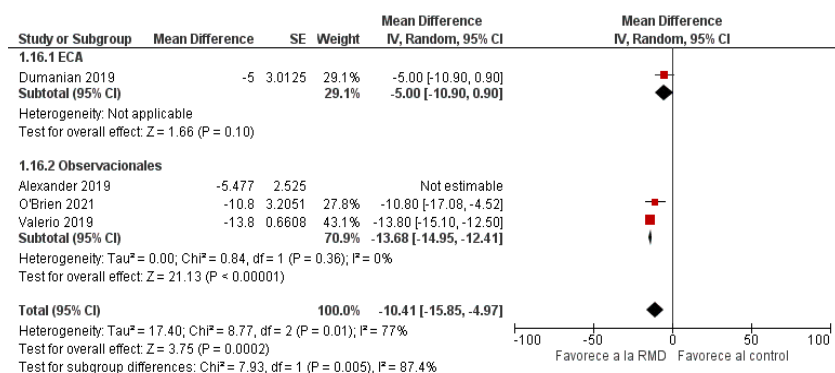
Sistema PROMIS

Cuatro estudios (N = 673), un ECA [23] y tres observacionales [26,62,67], utilizaron las subescalas intensidad, conducta e interferencia del dolor, del PROMIS.

El ECA de Dumanian et al. (2019) [23] y el estudio de Valerio et al. (2019) [26] evaluaron la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores o inferiores con seguimiento de 12 meses. El estudio de O'Brien et al. (2021) [67] evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro superior con un seguimiento medio de 23.1 meses. Por último, el estudio de Alexander et al. (2019) [62] evaluó tanto la adición de la RMD a la cirugía de amputación como la RMD secundaria en personas con cáncer e indicación o amputación mayor de miembros superiores o inferiores a los 12 meses tras la RMD.

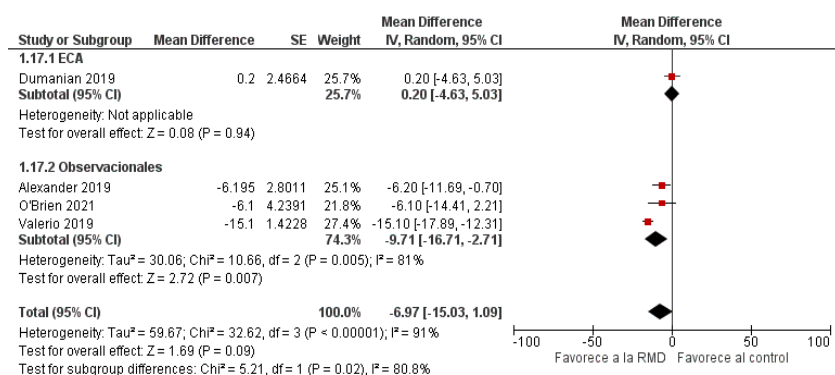
En la subescala intensidad, los resultados del ECA [23] (N = 30) no mostraron diferencias significativas entre grupos (DM= -5.00; IC95%: -10.90, 0.90). En el MA de los EO (N = 649) se observó una reducción significativa en el grupo de RMD (DM= -10.36; IC95%: -15.86, -4.87; I^2 = 81%) (Figura 6). La mayor parte de la heterogeneidad en esta subescala la aporta el estudio de Alexander et al. (2019) [62] y al excluirlo del MA, el tamaño del efecto aumentó y la heterogeneidad se redujo (DM = -13.68; IC95%: -14.95, -12.41; I^2 = 0%).

Figura 6. Reducción del dolor residual, PROMIS: subescala intensidad



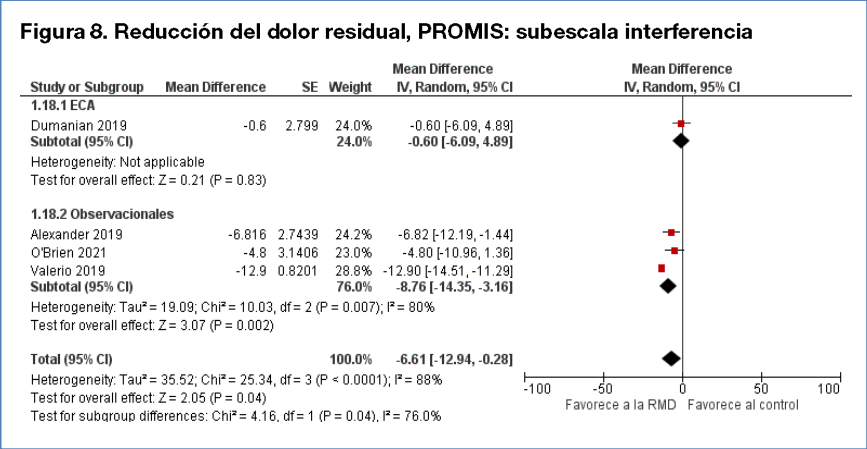
En la subescala conducta, los resultados del ECA [23] (N = 30) no mostraron diferencias significativas entre la RMD y el grupo control (DM= 0.20; IC95%: -4.63, 5.03). En el MA de los EO (N = 649) se observó una reducción significativa en el grupo de RMD (DM= -9.71; IC95%: -16.71, -2.71; I² = 81%) (Figura 7). La mayor parte de la heterogeneidad en esta subescala la aporta el estudio de Valerio et al. (2019) [26] al excluirlo del MA, tanto el tamaño del efecto como la heterogeneidad se redujeron, y la diferencia se mantuvo significativamente favorable a la RMD (DM= -6.17; IC95%: -10.75, -1.59; I² = 0%).

Figura 7. Reducción del dolor residual, PROMIS: subescala conducta



En la subescala interferencia, los resultados del ECA [23] (N = 30) no mostraron diferencias significativas entre la RMD y el grupo control (DM=

-0.60; IC95%: -6.09, 4.89). En el MA de los EO (N = 649) se observó una reducción significativa en el grupo de RMD (DM= -8.76; IC95%: -14.35, -3.16; I²= 80%) (Figura 8). La mayor parte de la heterogeneidad en esta subescala la aporta el estudio de Valerio et al. (2019) [26] y al excluirlo del MA, tanto el tamaño del efecto como la heterogeneidad se redujeron, y la diferencia se mantuvo significativamente favorable a la RMD (DM= -5.94; IC95%: -9.99, -1.89; I²= 0%).

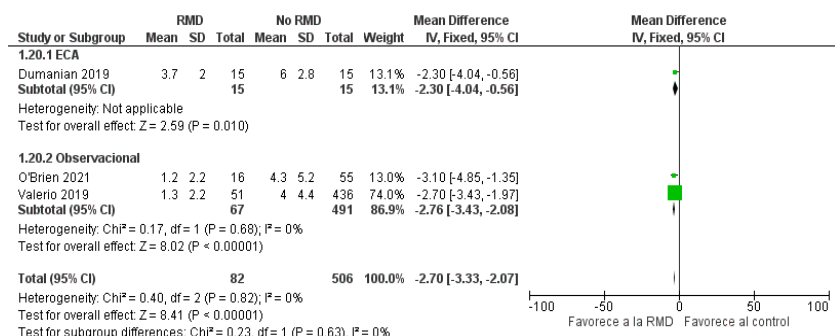


Escala numérica del dolor

Tres estudios (N = 588), un ECA [23] y dos observacionales [26,67], utilizaron una NPRS para evaluar la reducción de la intensidad del dolor residual tras la RMD.

Los resultados del ECA [23] (N = 30) mostraron diferencias significativas a favor de la RMD (DM= -2.30; IC95%: -4.04, -0.56). Resultados similares se observaron en el MA de los EO (N = 558) (DM= -2.76; IC95%: -3.43, -2.08; I²= 0%) (Figura 9). Adicionalmente, el estudio de Chang et al. (2023) [51], que no ofreció datos para ser incluido en el MA, también encontró que el grupo RMD (N = 41) informó de una tasa significativamente más baja en dolor residual, en comparación con el grupo control (N = 58) (p = 0.04).

Figura 9. Reducción del dolor residual, escala numérica del dolor



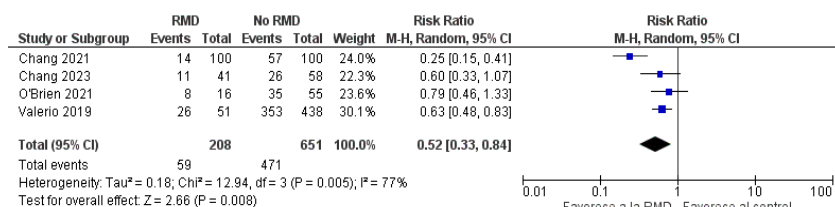
El ECA de Dumanian et al. (2019) [23] realizó un seguimiento al año y medio de la cirugía y observaron una disminución de 3.7 puntos del dolor residual en una NPRS en el grupo que recibió la RMD, en comparación con un aumento de 1.2 puntos en el grupo control.

Eventos (nº de personas con dolor)

Se llevó a cabo un MA con cuatro estudios (N = 859) que evaluaron el número de personas que presentaron dolor residual tras la RMD. Los estudios de Chang et al. (2021) [64] y O'Brien et al. (2021) [67] evaluaron la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro superior, sobre la aparición de dolor residual a los 9.6 y 23.1 meses promedio tras la RMD, respectivamente. El estudio de Valerio et al. (2019) [26] evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores o inferiores sobre la aparición de dolor residual a los 12 meses tras la RMD y el estudio de Chang et al. (2023) [51] evaluaron la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior a los 9.6 y 23.1 meses promedio tras la RMD (grupo intervención y control respectivamente).

Los resultados del MA mostraron que el número de personas que presentaron dolor residual fue significativamente menor en el grupo de la RMD en comparación al grupo control (RR = 0.52, IC95%: 0.33, 0.84; I² = 77%) (Figura 10). La mayor parte de la heterogeneidad la aporta el estudio de Chang et al. (2021) [64]; al excluirlo del MA, el tamaño del efecto aumentó, la heterogeneidad desapareció y la diferencia se mantuvo significativamente favorable a la RMD (RR = 0.65; IC95%: 0.52, 0.82; I² = 0%).

Figura 10. Reducción del dolor residual, eventos (n° de personas con dolor)



Estudios sin grupo control

El estudio de Frantz et al. (2020) [71] ($N = 25$) evaluó el dolor residual con el PROMIS, tras 14.1 meses de promedio después de adicionar la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior ($N = 20$) y superior ($N = 5$), encontrando una disminución de las puntuaciones tras la RMD en el 92% de los participantes, quienes informaron de no tener dolor o tener episodios intermitentes, sin dolor entre ellos. Además, no se identificó ninguna asociación entre el nivel o sitio de amputación (extremidad superior versus extremidad inferior) y las puntuaciones de dolor en el momento del seguimiento final ($p > 0.25$ para cada comparación).

Por su parte, el estudio de O'Brien et al. (2022) [76] ($N = 81$) evaluó el dolor residual con el PROMIS y una NPRS, a los tres, seis, 12 y 18 meses después de adicionar la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior ($N = 20$) y superior ($N = 5$). En sus resultados encontraron una reducción en las puntuaciones de las tres subescalas del PROMIS y en la NPRS después de la RMD. No se ofrece significación estadística.

En el estudio de Janes et al. (2020) [83] se evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación ($N = 7$) o RMD secundaria ($N = 10$) en personas con indicación o amputación mayor de miembro inferior. De las siete personas que se sometieron a la RMD en la cirugía de amputación mayor, tres fueron evaluadas de dos a 14 meses después de la operación (promedio de 6.67 meses), sin mostrar dolor por neuroma. De las 10 personas que se sometieron a la RMD secundaria, siete fueron evaluadas de 1 a 11 meses después de la operación (promedio de 4 meses), de las cuales dos experimentaron una reducción del dolor por neuroma y cinco una resolución completa del dolor. No se ofrece significación estadística.

En el estudio de Kang et al. (2021) [73] ($N = 36$) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro inferior ($N = 26$ extremidades) y superior ($N = 10$ extremidades). En el grupo de

personas con amputación de miembro inferior, se observó una reducción promedio significativa del dolor por neuroma de 5.3 puntos en una NPRS a los 12 meses desde la RMD ($p < 0.05$). En las personas con amputación de miembro superior, se observó una reducción promedio significativa del dolor por neuroma de 4.35 puntos en una NPRS a los 12 meses desde la RMD ($p < 0.05$).

En el estudio de Mioton et al. (2020) [84] se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores ($N = 14$) o inferiores ($N = 19$), observaron una reducción promedio significativa del dolor residual de 2.7 puntos en una NPRS a los 12 meses desde la RMD ($p < 0.001$). En el PROMIS, se observaron mejoras en las tres subescalas, siendo significativas las de intensidad e interferencia ($p < 0.05$). No se ofrecen datos por tipo de amputación.

El estudio de Valerio et al. (2021) [82] ($N = 12$) evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro inferior ($N = 7$) y superior ($N = 5$). A los tres meses de la RMD, ningún paciente experimentó dolor por neuroma.

Por su parte, en el estudio de Simon et al. (2023) [79] ($N = 8$) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación transradial y observaron que un participante experimentó un aumento en el dolor residual después de la RMD a los dos meses de seguimiento, que derivó en una cirugía adicional por aparición de un neuroma en un nervio diferente al reinervado. La mayoría de las personas (6 de 8) señalaron mejoras cualitativas en las sensaciones de dolor del muñón entre tres y seis meses después de la RMD.

En el estudio de Souza et al. (2014) [80], con un seguimiento medio de 25 meses, se evaluó la RMD secundaria en 15 personas con amputación mayor de miembro superior y neuroma, observando una remisión completa del dolor en el 93% de los participantes.

En el estudio de Stoehr et al. (2020) [81] ($N = 4$) se evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior, observándose la aparición de dolor residual a los cinco meses después de la RMD en un paciente.

Por último, en el estudio de Goodyear et al. (2023) [53] se comparó la RMD primaria ($N = 62$) con la RMD secundaria ($N = 20$) en personas con amputación mayor de miembro inferior ($N = 67$) y/o superior ($N = 15$) en la reducción del dolor residual. Los resultados obtenidos través del PROMIS, muestran significativamente menos intensidad e interferencia del dolor en el grupo de RMD primaria ($p < 0.05$). No se observaron

diferencias significativas entre grupos en la subescala conducta del dolor ($p > 0.05$). No obstante, no se observaron diferencias significativas en la reducción del dolor residual entre grupos tras la intervención a través de una NPRS ($p > 0.05$).

IV.1.4.1.2. Dolor del miembro fantasma

Estudios con grupo control

Se llevaron a cabo varios MA de EO sobre la efectividad de la RMD en la cirugía de amputación mayor o RMD secundaria frente al grupo control sobre el alivio del dolor de miembro fantasma, evaluado a través del PROMIS y con una NPRS, así como un MA sobre la presencia de dolor de miembro fantasma tras la RMD.

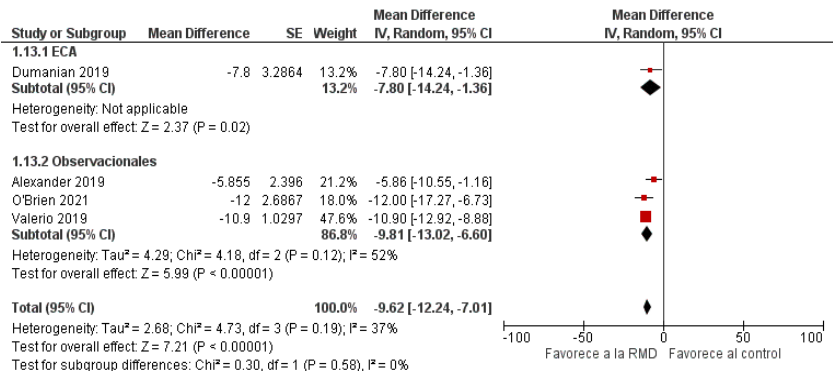
Sistema PROMIS

Cuatro estudios ($N = 673$), un ECA [23] y tres observacionales [26,62,67], evaluaron el dolor de miembro fantasma a través de las subescalas intensidad, conducta e interferencia del dolor del PROMIS.

El ECA de Dumanian et al. (2019) [23] y el estudio de Valerio et al. (2019) [26] evaluaron la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores o inferiores a los 12 meses tras la RMD. El estudio de O'Brien et al. (2021) [67] evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro superior a los 12 meses tras la RMD. Por último, el estudio de Alexander et al. (2019) [62] evaluó tanto la adición de la RMD en la cirugía de amputación como la RMD secundaria en personas con cáncer e indicación o amputación mayor de miembros superiores o inferiores a los 12 meses tras la RMD.

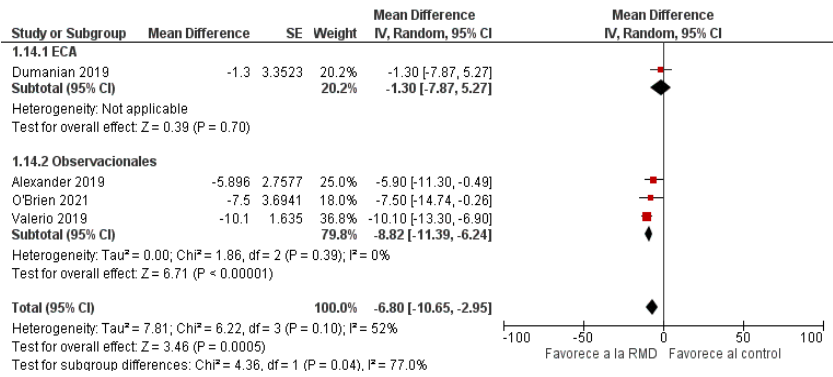
En la subescala intensidad, los resultados del ECA [23] ($N = 30$) mostraron diferencias significativas a favor de la RMD ($DM = -7.80$; $IC95\%: -14.24, -1.36$). Resultados similares se observaron en el MA de los EO ($N = 649$) ($DM = -9.81$; $IC95\%: -13.02, -6.60$; $I^2 = 52\%$) (Figura 11).

Figura 11. Reducción del dolor del miembro fantasma, PROMIS: subescala intensidad



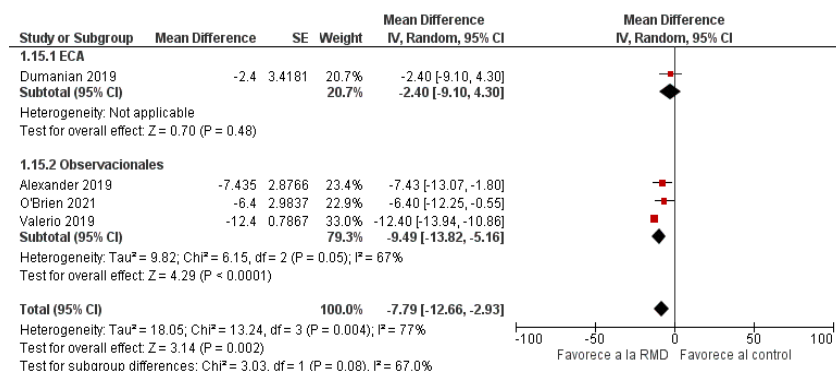
En la subescala conducta, los resultados del ECA [23] (N = 30) no mostraron diferencias significativas entre la RMD y el grupo control (DM= -1.30; IC95%: -7.87, 5.27). En el MA de los EO (N = 649) se observó una reducción significativa en el grupo de RMD (DM= -8.82; IC95%: -11.39, -6.24; I² = 52%) (Figura 12).

Figura 12. Reducción del dolor del miembro fantasma, PROMIS: subescala conducta



En la subescala interferencia, los resultados del ECA [23] (N = 30) no mostraron diferencias significativas entre la RMD y el grupo control (DM= -2.40; IC95%: -9.10, 4.30). En el MA de los EO (N = 649) se observó una reducción significativa en el grupo de RMD (DM= -9.49; IC95%: -13.82, -5.16; I² = 67%) (Figura 13).

Figura 13. Reducción del dolor miembro fantasma, PROMIS: subescala interferencia



El ECA de Dumanian et al. (2019) [23] realizó un seguimiento al año y medio de la intervención y observaron que el 72% de los participantes del grupo de RMD secundaria presentaron dolor leve o remisión total del dolor de miembro fantasma, frente al 40% de los pacientes del grupo control, evaluados con el PROMIS.

Escala numérica del dolor

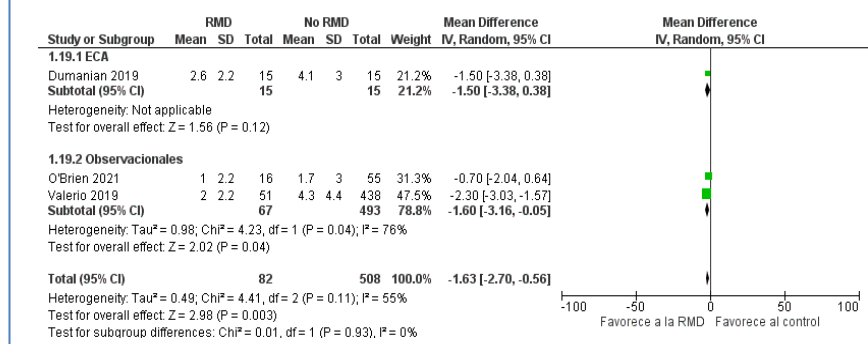
Tres estudios (N = 590), un ECA [23] y dos observacionales [26,67], utilizaron una NPRS para evaluar la reducción de la intensidad del dolor de miembro fantasma tras la RMD.

El ECA de Dumanian et al. (2019) [23] y el estudio de Valerio et al. (2019) [26] evaluaron la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores o inferiores a las 24 horas tras la RMD.

El estudio de O'Brien et al. (2021) [67] evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro superior.

Los resultados del ECA [23] (N = 30) no mostraron diferencias significativas entre la RMD y el grupo control (DM= -1.50; IC95%: -3.38, 0.38). En el MA de los EO (N = 560) se observó una reducción significativa en el grupo de RMD (DM= -1.60; IC95%: -3.16, -0.05; I²= 76%) (Figura 14).

Figura 14. Reducción del dolor de miembro fantasma, Escala numérica del dolor



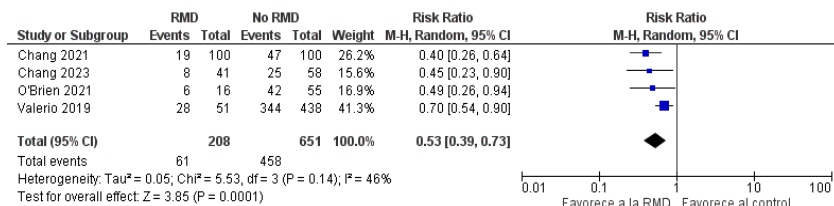
El ECA de Dumanian et al. (2019) [23] realizó un seguimiento al año y medio de la cirugía y observaron una disminución de 3.6 puntos del dolor de miembro fantasma en una NPRS en el grupo que recibió la RMD, en comparación con un aumento de 0.5 puntos en el grupo control.

Eventos (nº de personas con dolor)

Se llevó a cabo un MA con cuatro EO (N = 801) que evaluaron el número de personas que presentaron dolor de miembro fantasma tras la RMD en la cirugía de amputación mayor o RMD secundaria frente al grupo control. Los estudios de Chang et al. (2021) [64] y Chang et al. (2023) [51] evaluaron la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior y el estudio de O'Brien et al. (2021) [67] evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro superior. Por último, el estudio de Valerio et al. (2019) [26] evaluó la RMD secundaria e incluyó personas con amputación mayor de miembros superiores o inferiores y en la aparición de dolor de miembro fantasma a los 12 meses tras la RMD.

Los resultados del MA mostraron que el número de personas que presentaron dolor de miembro fantasma fue significativamente menor en el grupo de la RMD en comparación al grupo control (RR= 0.53; IC95%: 0.39, 0.73; I²= 46%) (Figura 15).

Figura 15. Reducción del dolor de miembro fantasma, eventos (nº de personas con dolor)



Adicionalmente, el estudio de Bowen et al. (2019) [63] comparó la adición de la RMD en la cirugía de amputación ($N = 18$) como la RMD secundaria ($N = 4$) en personas con indicación o amputación mayor de miembro inferior (por debajo de la rodilla), con una cohorte institucional histórica de personas con amputación sin RMD ($N =$ no informada); encontrando una disminución del dolor de miembro fantasma en un 72% de las personas al mes de intervención y una completa remisión del dolor a los tres meses de la RMD en comparación con el grupo control. No ofreció datos para ser incluido en el MA.

Estudios sin grupo control

El estudio de Frantz et al. (2020) [71] ($N = 25$) evaluó el dolor de miembro fantasma con el PROMIS, tras 14.1 meses de promedio después de adicionar la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior ($N = 20$) y superior ($N = 5$), encontrando una disminución de las puntuaciones tras la RMD en el 92% de los participantes, quienes informaron de no tener dolor o tener episodios intermitentes de dolor sin dolor entre los episodios). Además, no identificaron asociaciones entre el miembro de amputación (superior/inferior) y las puntuaciones de dolor en el momento del seguimiento final ($p > 0.25$). Las puntuaciones de dolor fueron más altas en hombres que en mujeres, aunque sin alcanzar significación estadística en las escalas de intensidad y conducta del PROMIS.

Por su parte, el estudio de O'Brien et al. (2022) [76] ($N = 81$) evaluó el dolor de miembro fantasma con el PROMIS y con una NPRS a los 3, 6, 12 y 18 meses después de adicionar la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior ($N = 20$) y superior ($N = 5$). En sus resultados encontraron una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones de las tres subescalas del PROMIS y en la NPRS después

de la RMD ($p < 0.05$). Estos autores llevaron a cabo un análisis de regresión lineal de modelo mixto con el que concluyeron que las puntuaciones de dolor de miembro fantasma en la NPRS continuaron mejorando a lo largo del período del estudio ($p = 0.022$).

En el estudio de Daugherty et al. (2020) [69] ($N = 10$) se evaluó la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior por debajo de la rodilla. Los autores declararon haber obtenido resultados sobre el dolor consistentes con los informados en el ECA de Dumanian et al. (2019) [23]. No se ofrecen datos de significación estadística ni duración del estudio.

En el estudio de Kang et al. (2021) [73] ($N = 36$) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro inferior ($N = 26$ extremidades) y superior ($N = 10$ extremidades). En el grupo de personas con amputación de miembro inferior, se observó una reducción promedio significativa del dolor de miembro fantasma de 2.6 puntos en una NPRS a los 12 meses desde la RMD ($p < 0.05$). En las personas con amputación de miembro superior, se observó una reducción promedio significativa del dolor de miembro fantasma de 4.4 puntos en una NPRS a los 12 meses desde la RMD ($p < 0.05$).

En el estudio de Mioton et al. (2020) [84] se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores ($N = 14$) o inferiores ($N = 19$), observaron una reducción promedio significativa del dolor de miembro fantasma de 2.4 puntos en una NPRS a los 12 meses desde la RMD ($p < 0.001$). En el PROMIS, se observaron mejoras en las tres subescalas, siendo significativas las de intensidad e interferencia ($p < 0.05$). No se ofrecen datos por tipo de amputación.

Por su parte, en el estudio de Basile et al. (2020) [68] ($N = 2$) se evaluó la RMD secundaria en personas con cáncer y amputación mayor de miembro inferior ($N = 1$) y superior ($N = 1$). A los tres meses de seguimiento, ambos pacientes estuvieron libres de dolor del miembro fantasma y sin signos de formación de neuromas. Resultados similares obtuvieron Valerio et al. (2021) [82] ($N = 12$) al evaluar la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro inferior ($N = 7$) y superior ($N = 5$). A los tres meses de seguimiento, el dolor del miembro fantasma se resolvió en el 75% de los casos. No se ofrecen datos de significación estadística en ninguno de los dos estudios.

En el estudio de Simon et al. (2023) [79] ($N = 8$), en el que también se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación transradial, se observó que la mayoría de las personas (6 de 8) señalaron mejoras

cualitativas en las sensaciones de miembro fantasma entre tres y seis meses después de la RMD.

En el estudio de Stoeher et al. (2020) [81] (N = 4) se evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior, observándose una disminución de las puntuaciones del PROMIS para el dolor de miembro fantasma. No se ofrecen datos de significación estadística.

Por último, en el estudio de Goodyear et al. (2023) [53] se comparó la RMD primaria (N = 62) con la RMD secundaria (N = 20) en personas con amputación mayor de miembro inferior (N = 67) y/o superior (N = 15) en la reducción del dolor de miembro fantasma, evaluado a través del PROMIS aunque solo se ofrece nº de personas que experimentó dolor. En sus resultados se observó interferencia del dolor en el grupo de RMD primaria significativamente menor ($p < 0.05$). No se observaron diferencias significativas entre grupos en las subescalas intensidad ni conducta del dolor ($p > 0.05$). No obstante, no se observaron diferencias significativas en la reducción del dolor de miembro fantasma entre grupos tras la intervención a través de una NPRS ($p > 0.05$).

IV.1.4.1.3. Dolor sin especificar

Estudios con grupo control

En el estudio de Chang et al. (2023) [51] (N = 99) se observó una tasa significativamente menor de personas que informaron algún tipo de dolor en el grupo de RMD en comparación con el grupo control (17 de 41 pacientes (41.5%) vs 39 de 58 (67.2%); $p = 0.01$).

Estudios sin grupo control

En el estudio de Gómez-Eslava et al. (2023) [52], se utilizó una NPRS en 20 de los pacientes incluidos para evaluar los niveles generales de dolor tras la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro superior e inferior, encontrando que el 45% de los pacientes (N = 9) no informaron dolor tres meses después de la intervención. No se ofrece significación estadística.

En el estudio de Gardetto et al. (2021) [72] (N = 4), se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro inferior,

observando una reducción de los niveles generales de dolor en todos los pacientes tres meses después de la RMD.

Resultados similares se encontraron en el estudio de Simon et al. (2023) [79] (N = 8), en el que se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro superior (amputación transradial exclusivamente), observando una reducción en los niveles generales de dolor en seis de ocho participantes, después de la RMD a los seis meses de seguimiento.

Por último, en el estudio de Reid et al. (2022) [77] se comparó la RMD primaria (N = 25) con la RMD secundaria (N = 18) en personas con amputación mayor de miembro inferior (N = 8) y superior (N = 35) en la reducción del dolor en general, evaluada con una NPRS. En sus resultados se observaron puntuaciones significativamente más altas en el grupo de RMD secundaria en todos los momentos temporales (entre cuatro y ocho meses después de la cirugía y a los 14 meses) ($p < 0.05$).

IV.1.4.2. Tasa de aparición de neuromas sintomáticos

Estudios con grupo control

Cuatro estudios, un ECA [23] y tres observacionales [62–64], compararon la tasa de aparición de neuromas sintomáticos y medidas relacionadas tras la RMD en la cirugía de amputación mayor o RMD secundaria frente al grupo control.

El ECA de Dumanian et al. (2019) [23] observó que el volumen de los nervios tras la cirugía fue de 378mm³ para el grupo de RMD y de 552mm³ para el grupo control. No se ofrece comparación estadística entre grupos ni tasa de aparición de neuromas por grupo.

De los EO, el estudio de Chang et al. (2021) [64] (N = 200) encontraron que dos pacientes del grupo de RMD desarrollaron neuromas sintomáticos y dolor en el miembro fantasma que requirieron una RMD secundaria. No se ofrecen datos del grupo control. El estudio de Alexander et al. (2019) [62] comparó la adición de la RMD en la cirugía de amputación (N = 16) y la RMD secundaria (N = 15) en personas con cáncer e indicación o amputación mayor de miembro inferior (N = 9) y superior (N = 22) con una cohorte institucional (control histórico) de personas con amputación sin RMD (N = 58). En sus resultados encontraron que los síntomas del neuroma ocurrieron significativamente con menos frecuencia y menor intensidad en el grupo de RMD a los 14.7

meses promedio ($p < 0.05$). Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Bowen et al. (2019) [63], en el que se comparó la adición de la RMD en la cirugía de amputación ($N = 18$) o RMD secundaria ($N = 4$) en personas con indicación o amputación mayor de miembro inferior por debajo de la rodilla, con una cohorte institucional histórica de personas con amputación sin RMD ($N =$ no informada). En un tiempo promedio de 18 meses desde la RMD, se observó una tasa de neuromas sintomáticos significativamente menor en comparación con el grupo control (ningún paciente sometido a RMD desarrolló neuromas sintomáticos postoperatoriamente). No se ofrecen datos del grupo control.

Estudios sin grupo control

En relación con la RMD secundaria, el estudio de Basile et al. (2020) [68] incluyó dos personas con cáncer y amputación mayor de miembro inferior ($N = 1$) y superior ($N = 1$), no encontrando signos de formación de neuromas a los tres meses de seguimiento en ninguno de los pacientes. En el estudio de Souza et al. (2014) [80], con un seguimiento medio de 25 meses, se evaluó la RMD secundaria en 15 personas con amputación mayor de miembro superior y neuroma, no observando nuevas formaciones de neuromas tras la cirugía. Por último, en el estudio de Goodyear et al. (2023) [53] se comparó la RMD primaria ($N = 62$) con la RMD secundaria ($N = 20$) en personas con amputación mayor de miembro inferior ($N = 67$) y/o superior ($N = 15$), observando una tasa de neuromas significativamente menor en el grupo de RMD primaria tras la intervención ($p < 0.05$).

IV.1.4.3. Funcionalidad

IV.1.4.3.1. Capacidad de deambulación

Estudios con grupo control

El estudio de Chang et al. (2021) [64] ($N = 100$) comparó la adición de la RMD a la cirugía de amputación mayor de miembro inferior por debajo de la rodilla. En un seguimiento promedio de 9.6 meses en el grupo RMD y de 18.5 en el grupo control, se observó que la tasa de ambulación fue significativamente mayor en el grupo de RMD ($p < 0.01$). Por su parte, en el estudio de Chang et al. (2023) [51] ($N = 99$), donde se comparó la

adición de la RMD a la cirugía de amputación mayor de miembro inferior por encima de la rodilla y desarticulación de rodilla, se observó que la tasa de ambulación del grupo de RDM fue mayor que la del grupo control, aunque no fue estadísticamente significativa a los 3 meses de seguimiento.

IV.1.4.3.2. Tiempo hasta uso protésico

Estudios con grupo control

El estudio de Alexander et al. (2019) [62] comparó tanto la aplicación de la RMD primaria (N = 16) como la RMD secundaria (N = 15) en personas con cáncer y amputación mayor de miembro inferior (N = 9) y superior (N = 22) con una cohorte de personas con amputación sin RMD (control histórico institucional) (N = 58). El tiempo promedio para el uso de la prótesis externa después de la RMD fue de 3.6 meses (rango de dos a siete meses) (N = 19). No ofrece significación estadística, ni datos del grupo control.

El estudio de Bowen et al. (2019) [63] comparó la adición de la RMD en la cirugía de amputación (N = 18) y la RMD secundaria (N = 4) en personas con amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla, con una cohorte de personas con amputación sin RMD (control histórico institucional) (N = no informada), encontrando que el tiempo promedio para el uso de la prótesis externa después de la RMD fue inferior a tres meses. No se ofrece significación estadística, ni datos del grupo control.

Estudios sin grupo control

En el estudio de Dumanian et al. (2009) [70] (N = 6) se evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación transhumeral, observándose un tiempo promedio de uno a dos meses tras la RMD para el uso de la prótesis externa.

El estudio de Frantz et al. (2020) [71] (N = 25) evaluó adicionar la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior (N = 20) y superior (N = 5), encontrando una tasa de uso diario del 85% (17 de 20 pacientes) en las prótesis externas de extremidad inferior y del 40% (2 de 5 pacientes) en las prótesis externas de extremidad superior, en un promedio de 14.1 meses desde la intervención.

En el estudio de Miller et al. (2008) [74] (N = 6) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro superior, observándose un tiempo promedio de 3 a 6 meses tras la RMD para el uso de la prótesis externa.

IV.1.4.3.3. Control protésico y mejora funcional

Estudios con grupo control

En el ECA de Dumanian et al. (2019) [23] (N = 28) evaluaron la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores o inferiores a los 12 meses tras la RMD. En los pacientes con amputación de miembro inferior se observó una mejora funcional al año y medio de la RMD en el cuestionario *Neuro-Quality of Life* (Neuro-QoL) (aumento de la puntuación media de 39.9 a 45.2). No se ofrece significación estadística, ni datos del grupo control o intergrupo. En los pacientes con amputación de miembro superior los autores declararon que no se pudieron analizar los datos del cuestionario *Orthotics Prosthetics Users Survey Upper Extremity* (OPUS-UE) debido al bajo número muestral (N = 4).

Estudios sin grupo control

En el estudio de Mioton et al. (2020) [84] se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembros superiores (N = 14) o inferiores (N = 19), observaron una mejora funcional estadísticamente significativa tras la intervención. En las personas con amputación mayor de miembros superiores, las puntuaciones del cuestionario OPUS-UE aumentaron de 53.7 ± 3.4 antes de la RMD a 56.4 ± 3.7 12 meses después de la cirugía (DM: 2.7; IC95%: 2.3, 3.2; $p < 0.001$). En relación con las personas con amputación mayor de miembros inferiores, las puntuaciones del cuestionario Neuro-QoL aumentaron de 32.9 ± 1.5 a 35.2 ± 1.6 (DM: 2.3 [IC 95%: 1.8, 2.9, $p < 0.001$).

En el estudio de Simon et al. (2023) [79] (N = 8), en el que también se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación transradial, se observaron mejoras en la funcionalidad (a través del *Southampton Hand Assessment Procedure* -SHAP; y del *Jebsen-Taylor Hand Function Test*) y destreza manual (a través del *Box and Blocks Test*) entre los tres y 12 meses después de la RMD en comparación con las medidas

preoperatorias. No se ofrecen datos de significación estadística en ninguno de los dos estudios.

Resultados similares se observaron en el estudio de Miller et al. (2008) [74] (N = 6) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro superior, observándose una mejoría del 31%-55% en la destreza manual (evaluada a través del *Block and Boxes test*) y en la planificación y ejecución de tareas motoras precisas (evaluada a través del *Clothespin Relocation Test*), con una reducción promedio del tiempo de ejecución del 45%, en comparación al momento prequirúrgico. La evaluación de habilidades motoras y de procesos en actividades de la vida diaria (a través del *Assessment of Motor and Process Skills testing*) en cinco participantes informó mayor facilidad de controlar la prótesis externa tras la RMD en tareas cotidianas y del hogar (cocinar, limpiar, trabajos de jardinería), al poder operar simultáneamente la mano y el codo sin tener que cambiar el control entre ambas funciones.

El estudio de Salminger et al. (2019) [78] (N = 30) evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor por encima del codo, de las cuales dos fueron evaluadas pre-post intervención con su dispositivo mioeléctrico observándose una mejora de la funcionalidad (a través del SHAP, *Southampton Hand Assessment Procedure*) del 131.8% para el primer paciente y del 146.2% para el segundo paciente.

Por su parte, en el estudio de Souza et al. (2014) [80] se evaluó la RMD secundaria en 26 personas (15 con neuroma) con amputación mayor de miembro superior, observando un adecuado uso de la prótesis externa en el 84.5% de los participantes.

Por último, en el estudio de Valerio et al. (2021) [82] (N = 12) evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro inferior (N = 7) y superior (N = 5). A los tres meses de la RMD, tres pacientes mostraron un control intuitivo de sus prótesis externas y nueve estaban usando sus prótesis externas a diario.

No se ofrecen datos de significación estadística en ninguno de los estudios.

IV.1.4.4. Prescripción y consumo de fármacos

Estudios con grupo control

En el estudio de Chang et al. (2021) [64] (N = 200) compararon la RMD en la cirugía de amputación mayor frente al grupo control e incluyeron

personas con indicación de amputación mayor de miembro superior, encontrando que al mes de la RMD, el 6% pacientes del grupo RMD seguía tomando opioides, en comparación con el 26% del grupo control ($p < 0.01$).

El estudio de Valerio et al. (2019) [26] ($N = 489$) evaluó la RMD secundaria e incluyó personas con amputación mayor de miembros superiores o inferiores, encontrando una reducción de la prevalencia de recetas de opioides en el grupo de RMD al 61% a las seis semanas, al 37% a los tres meses y al 21% a los 12 meses. Según la indicación, las recetas de opioides disminuyeron del 63% antes de la cirugía al 25% a los 12 meses para los pacientes con cáncer; las tasas para los pacientes con traumatismos se mantuvieron relativamente sin cambios desde el estado previo a la cirugía (del 9.1% antes de la cirugía al 10% a los 12 meses). No se ofrece información del grupo control.

Por último, en el estudio de Alexander et al. (2019) [62] se compararon tanto la RMD primaria ($N = 16$) como la RMD secundaria ($N = 15$) frente al grupo control ($N = 58$) en personas con cáncer e indicación o amputación mayor de miembros superiores o inferiores; encontrando que 15 de 27 participantes del grupo RMD seguía requiriendo pauta farmacológica de opioides a las seis semanas de la amputación; siete pacientes a los tres meses y seis pacientes al año de la intervención. No se ofrece información del grupo control.

Estudios sin grupo control

El estudio de Frantz et al. (2020) [71] ($N = 25$) evaluó adicionar la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior ($N = 20$) y superior ($N = 5$), encontrando que cuatro de los ocho participantes que hacían uso de opioides antes de la cirugía dejaron de consumirlos tras la RMD con un tiempo medio de discontinuación de cinco meses. De los 17 participantes que inicialmente no consumían opioides antes de la cirugía, ninguno requirió tras la RMD.

En el estudio de Gardetto et al. (2021) [72] ($N = 4$) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor de miembro superior, observando una suspensión de medicación permanente para el dolor en tres personas y una reducción significativa en la cuarta, a los tres meses desde la intervención.

En el estudio de Simon et al. (2023) [79] ($N = 8$) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación transradial, observando que a

los 6 meses de seguimiento, 6 participantes indicaron una disminución del consumo de fármacos para el manejo del dolor después de la RMD.

Por último, en el estudio de Reid et al. (2022) [77] se comparó la RMD primaria (N = 25) con la RMD secundaria (N = 18) en personas con amputación mayor de miembro inferior (N = 8) y superior (N = 35) en el consumo de opioides. En sus resultados se observó una disminución del número de participantes que necesitaba el consumo de opioides a los 14 meses desde la RMD (16% seguía con el consumo). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el consumo de opioides entre grupos (RMD primaria vs RMD secundaria).

IV.1.4.5. Satisfacción con la prótesis

Estudios sin grupo control

En el estudio de Stoehr et al. (2020) [81] (N = 4) se evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior. Los cuatro pacientes expresaron satisfacción con el procedimiento e informaron de un uso diario de la prótesis externa entre 10-100% del tiempo.

IV.1.4.6. Tiempo de la cirugía

Estudios con grupo control

En el estudio de Huffman et al. (2022) [65] se comparó la aplicación de la RMD primaria (N = 8) en personas con indicación de desarticulación de cadera, con una cohorte de personas sin RMD (N = 43). En sus resultados se observó que el tiempo promedio en quirófano fue significativamente más corto ($p < 0.05$) para el grupo control (promedio de 4.2 horas, rango de 1.5-8.5 horas) frente al grupo de RMD (promedio de 6.3 horas, rango de 3.5-10.5 horas). Se observó un aumento significativo del 57% en los costes asociados al grupo de RMD ($p < 0.05$).

Estudios sin grupo control

En el estudio de Daugherty et al. (2020) [69] (N = 10) se observó en el grupo de RMD un promedio de 20 minutos adicionales al tiempo operatorio estándar de amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla.

IV.1.5. Seguridad

IV.1.5.1. Complicaciones

IV.1.5.1.1. Complicaciones quirúrgicas

Estudios con grupo control

En el ECA de Dumanian et al. (2019) [23] se informó que no hubo complicaciones quirúrgicas en ninguno de los dos grupos (N total = 28).

Resultados similares se obtuvieron en los EO (no ofrecieron datos suficientes para llevar a cabo un MA). En el estudio de Huffman et al. (2022) [65], en personas con indicación de desarticulación de cadera, no se observaron diferencias significativas en la tasa complicaciones mayores entre el grupo que recibió RMD y el control ($p > 0.05$) ni asociación entre el aumento en el tiempo operatorio (para la RMD) y complicaciones postoperatorias. En el estudio de Shammass et al. (2022) [66], no hubo diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de complicaciones mayores (RR: 1.20; IC90%: 0.68, 2.11, $p = 0.35$) o complicaciones menores (RR: 1.21; IC90%: 0.61, 2.41, $p = 0.33$) entre el grupo de RMD y el control en personas con indicación de amputación de miembro inferior.

En el estudio de Chang et al. (2023) [51] en personas con indicación de amputación de miembro inferior por encima de la rodilla, no se observaron diferencias significativas entre las complicaciones quirúrgicas relacionadas con el cuidado de la herida ($p = 0.72$). Por su parte, en el estudio de Chang et al. (2021) [64] en personas con indicación de amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla, tampoco se observaron complicaciones quirúrgicas en ninguno de los dos grupos.

En relación con los estudios en los que se evaluó la RMD secundaria, en el estudio de Alexander et al. (2019) [62], 5 de 31 participantes que recibieron RMD tuvieron complicaciones en la herida que requirieron una segunda cirugía. Uno de ellos inicialmente recibió una amputación por debajo de la rodilla con RMD y que necesitó convertirla en una amputación por encima de la rodilla con RMD debido a una herida en el muñón que no cicatrizaba.

Estudios sin grupo control

En el estudio de Myers et al. (2020) [75] (N = 7) se evaluó la RMD secundaria en personas con amputación mayor por debajo del codo, no observándose complicaciones quirúrgicas significativas.

En el estudio de Daugherty et al. (2020) [69] (N = 10) se evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación mayor de miembro inferior por debajo de la rodilla observándose un caso de dehiscencia que requirió revisión. No hubo casos de compromiso vascular en el lugar de la intervención.

En el estudio de Dumanian et al. (2009) [70] (N = 6) se evaluó la adición de la RMD en la cirugía de amputación transhumeral, no observándose problemas con la cicatrización de la herida u otras complicaciones significativas. Un paciente experimentó un aumento en el dolor del miembro fantasma después de la cirugía, que se redujo hasta niveles preoperatorios en los dos meses siguientes.

IV.1.5.1.2. Reintervenciones quirúrgicas

En el estudio de Huffman et al. (2022) [65], en personas con indicación de desarticulación de cadera, no se observaron diferencias significativas en la tasa reintervenciones quirúrgicas entre el grupo que recibió RMD y el control ($p > 0.05$).

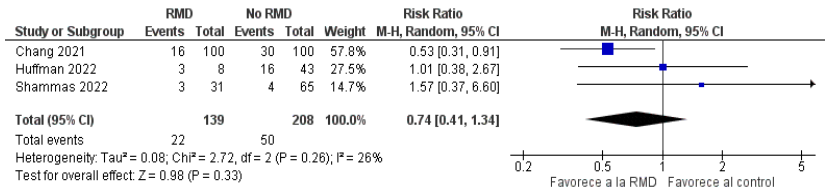
En el estudio de Chang et al. (2023) [51] en personas con indicación de amputación de miembro inferior por encima de la rodilla, no se observaron diferencias significativas entre grupos en reintervenciones quirúrgicas en el muñón ($p = 0.22$).

IV.1.5.1.3. Infecciones

Estudios con grupo control

Se llevó a cabo un MA con tres EO (N = 347) que compararon la tasa de infecciones al mes [65], dos meses [66] y en un periodo promedio de 9.6 meses [64] después de la adición de la RMD en la cirugía de amputación de miembro inferior. En los resultados del MA no se observan diferencias significativas entre el grupo de RMD y el control (RR = 0.74; IC95%: 0.41, 1.34; $I^2 = 26\%$) (Figura 16).

Figura 16. Tasa de infecciones



IV.1.5.1.4. Rehospitalizaciones

Estudios con grupo control

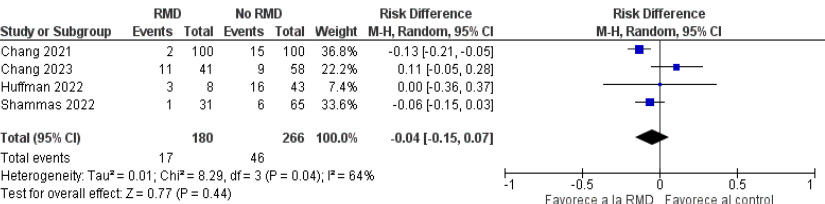
En el estudio de Huffman et al. (2022) [65], en personas con indicación de desarticulación de cadera, no se observaron diferencias significativas en la tasa de hospitalizaciones entre el grupo que recibió RMD y el control ($p > 0.05$).

IV.1.5.2. Mortalidad

Estudios con grupo control

Se llevó a cabo un MA con cuatro EO ($N = 446$) que compararon la tasa de mortalidad tras la adición de la RMD en la cirugía de amputación de miembro inferior entre 2 [66] y 12 meses [51,64,65] después de la cirugía, no observándose diferencias significativas entre ambas ($DR = -0.04$; $IC95\%: -0.15, 0.07$; $I^2 = 64\%$) (Figura 17).

Figura 17. Tasa de mortalidad



IV.1.6. Calidad de la evidencia de efectividad y seguridad

En la consulta sobre la importancia relativa de los desenlaces de interés llevada a cabo a los componentes del grupo de trabajo, formado por profesionales sanitarios, metodólogos y representantes de asociaciones de pacientes se obtuvo un total de 11 respuestas. De acuerdo a sus resultados, se han considerado los siguientes desenlaces como críticos e importantes para la toma de decisión (Tabla 6).

Tabla 6. Desenlaces de interés	
Críticos (puntuación 7-9)	1. Dolor residual o dolor del muñón 2. Calidad de vida 3. Dolor del miembro fantasma 4. Tasa de aparición de neuromas 5. Funcionalidad 6. Salud mental (ansiedad, depresión, estrés, etc.)
Importantes (puntuación 6-4)	1. Control protésico 2. Satisfacción con la prótesis externa 3. Mortalidad 4. Complicaciones quirúrgicas 5. Reintervenciones quirúrgicas 6. Re-hospitalizaciones 7. Infecciones post-operatorias 8. Consumo de fármacos 9. Tiempo desde la RMD hasta uso protésico
No importantes (puntuación 1-3)	

En el caso de contar con variables que fueron evaluadas tanto en estudios con diseño ECA como en EO, se ha utilizado la evidencia procedente del ECA para llevar a cabo el perfil de evidencia. No obstante, para desarrollar el marco GRADE de la evidencia a la decisión (EtD) se han presentado los resultados obtenidos en los EOs de manera complementaria.

Para las variables dolor residual y dolor del miembro fantasma la calidad se ha considerado baja y muy baja (cuando fueron evaluadas con la escala numérica del dolor y con el sistema PROMIS, respectivamente). Para la variable complicaciones quirúrgicas, la calidad ha sido considerada baja y para las variables restantes (funcionalidad, mortalidad, rehospitalizaciones, infecciones y consumo de fármacos) se ha considerado muy baja, debido principalmente al riesgo de sesgo de los estudios individuales, su diseño y la alta imprecisión de los intervalos de confianza. En la Tabla 7 se muestra la valoración de la calidad de la

evidencia, evaluada mediante el sistema GRADE, para las variables críticas, así como para las variables importantes.

Tabla 7. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RMD	no RMD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dolor residual_PROMIS intensidad (seguimiento: 1 año; evaluado con: PROMIS)												
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	extremadamente serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 5 menor (10.9 menor a 0.9 más alto)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Dolor residual_PROMIS conducta (seguimiento: 1 año; evaluado con: PROMIS)												
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	extremadamente serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 0.2 más alto (4.63 menor a 5.03 más alto)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Dolor residual_PROMIS interferencia (seguimiento: 1 año; evaluado con: PROMIS)												
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	extremadamente serio ^b	ninguno	15	15	-	MD 0.6 menor (6.09 menor a 4.89 más alto)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Dolor residual_Escala numérica (seguimiento: 1 día; evaluado con: Escala numérica del dolor; Escala de: 0 a 10)												
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	muy serio ^c	ninguno	15	15	-	DME 0.92 SD menor (1.68 menor a 0.16 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Dolor residual_eventos (nº de personas con dolor) (seguimiento: rango 9.6 meses a 23.1 meses)												
4 ^{2,3,4,5}	EO	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	59/208 (28.4%)	471/651 (72.4%)	RR 0.52 (0.33 a 0.84)	347 menos por 1000 (de 485 menos a 116 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO

Tabla 7. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RMD	no RMD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Calidad de vida - no medido													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO	
Dolor de miembro fantasma_PROMIS intensidad (seguimiento: 1 año; evaluado con: PROMIS)													
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	muy serio ^c	ninguno	15	15	-	MD 7.8 menor (14.24 menor a 1.36 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	
Dolor miembro fantasma_PROMIS conducta (seguimiento: 1 año; evaluado con: PROMIS)													
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	extremadamente serio ^e	ninguno	15	15	-	MD 1.3 menor (7.87 menor a 5.27 más alto)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Dolor miembro fantasma_PROMIS interferencia (seguimiento: 1 año; evaluado con: PROMIS)													
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	extremadamente serio ^e	ninguno	15	15	-	MD 2.4 menor (9.1 menor a 4.3 más alto)	⊕○○○○ Muy baja	CRÍTICO	
Dolor miembro fantasma_Escala numérica (seguimiento: 1 día; Escala de: 0 a 10)													
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	muy serio ^b	ninguno	15	15	-	DME 0.55 SD menor (1.29 menor a 0.18 más alto)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO	

Tabla 7. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RMD	no RMD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Dolor miembro fantasma_eventos (nº de personas con dolor) (seguimiento: 1 año)												
4 ^{2,3,4,5}	EO	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	61/208 (29.3%)	458/651 (70.4%)	RR 0.53 (0.39 a 0.73)	331 menos por 1000 (de 429 menos a 190 menos)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Tasa de neuromas (seguimiento: 1 año)												
2 ^{8,9}	EO	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	○ Alexander et al. (2019): los síntomas del neuroma ocurrieron significativamente con menos frecuencia y menor intensidad en el grupo de RMD a los 14.7 meses promedio (p > 0.05). ○ Bowen et al. (2019): En un tiempo promedio de 18 meses desde la RMD, se observó una tasa de neuromas sintomáticos significativamente menor en comparación con el grupo control				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Funcionalidad (seguimiento: rango 3 meses a 18,5 meses)												
2 ^{4,5}	EO	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	Capacidad de deambulación: ○ Chang et al. (2021): significativamente mayor en el grupo de RMD (p < 0.01). ○ Chang et al. (2023): no diferencias estadísticamente significativas.				⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Salud mental (ansiedad, depresión, estrés,...) - no medido												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRÍTICO

Tabla 7. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RMD	no RMD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)			
Control protésico - no reportado													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE	
Satisfacción con la prótesis externa - no medido													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE	
Mortalidad													
4 ^{4,5,6,7}	EO	serio ^g	no es serio	no es serio	muy serio ^b	ninguno	17/180 (9.4%)	46/266 (17.3%)	RR -0.04 (-0.15 a 0.07)	180 menos por 1000 (de 199 menos a 161 menos)	⊕○○○○ Muy baja	IMPORTANTE	
Reintervenciones quirúrgicas													
2 ^{5,7}	EO	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	No se observaron diferencias significativas entre el grupo que recibió RMD y el control en ninguno de los estudios (p > 0.05).				⊕○○○○ Muy baja	IMPORTANTE	
Complicaciones quirúrgicas													
1 ¹	ECA	no es serio	n.a. ^a	no es serio	serio ^h	ninguno	No se observaron complicaciones quirúrgicas en ninguno de los dos grupos.				⊕⊕○○ Baja	IMPORTANTE	
Rehospitalizaciones													
1 ⁷	EO	serio ^f	no es serio ^a	no es serio	serio ^h	ninguno	No se observaron diferencias significativas entre el grupo que recibió RMD y el control (p > 0.05).				⊕○○○○ Muy baja	IMPORTANTE	

Tabla 7. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RMD	no RMD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infecciones												
3 ^{4,6,7}	EO	serio ^g	no es serio	no es serio	serio ⁱ	ninguno	22/139 (15.8%)	50/208 (24.0%)	RR 0.74 (0.41 a 1.34)	63 menos por 1000 (de 142 menos a 82 más)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Consumo de fármacos (seguimiento: 1 mes)												
1 ⁴	EO	serio ⁱ	no es serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	Chang et al. (2021) observaron que al mes de la RDM el 6% pacientes del grupo RMD seguía tomando opioides, en comparación con el 26% control (p < 0.01).				⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Tiempo hasta uso protésico - no reportado												
-	-	-	-	-	-	-					-	IMPORTANTE
DM: Diferencia de medias; DME: Diferencia media estandarizada ECA: Ensayo aleatorizado controlado; EO: estudio observacional; IC: Intervalo de confianza; n.a.: No aplica; RMD: Reinervación muscular dirigida; RR: Razón de riesgo												
Explicaciones												
a. No aplica (solo 1 estudio)0												
b. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (<i>optimal information size</i>) y el C95% incluyen ningún efecto, beneficio apreciado y daño apreciable (DM y DME < -0.3 y >0.3), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 2 niveles.												
c. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (<i>optimal information size</i>) y el IC95% incluyen ningún efecto y una reducción moderada (DM y DME < -0.3), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel.												
d. La medida principal es autoinformada. Además, 2 de los estudios no realizaron análisis para ajustar el riesgo de sesgo relacionado con variables de confusión												
e. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (<i>optimal information size</i>) y el IC95% supera una DM de 5 puntos tanto por el límite inferior como el superior, por lo que la calidad de la evidencia se reduce 3 niveles.												
f. No se realizaron análisis para ajustar el riesgo de sesgo relacionado con variables de confusión, por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel.												
g. Solo un estudio realizó análisis para ajustar el riesgo de sesgo relacionado con variables de confusión, por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel.												
h. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (<i>optimal information size</i>), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel.												

Tabla 7. Calidad de la evidencia. Perfil GRADE

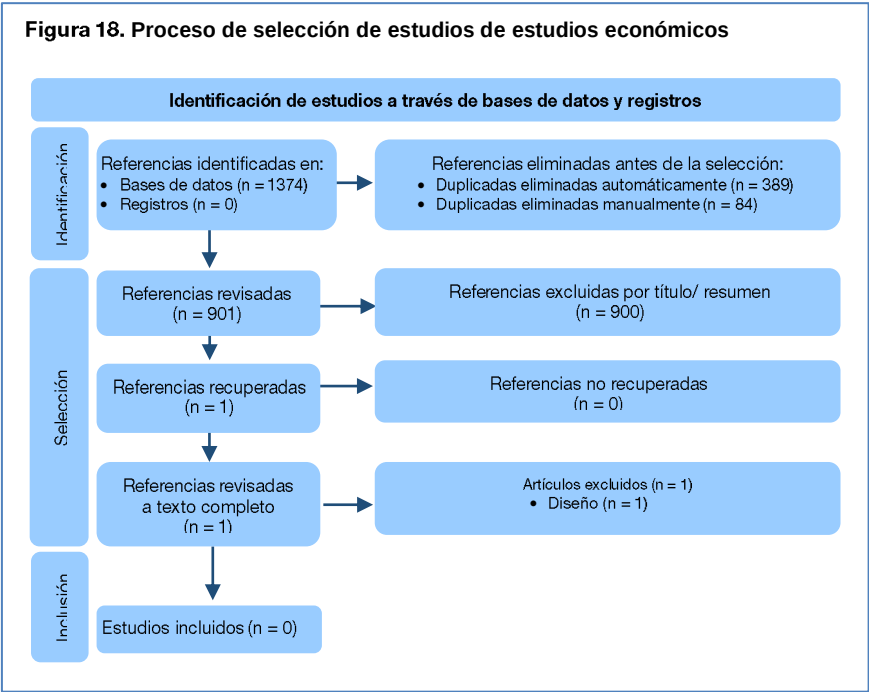
Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	RMD	no RMD	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
i. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (<i>optimal information size</i>) y el IC95% incluyen ningún efecto y daño apreciable (IC >1.25), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel.												
Referencias:												
1. Dumanian GA, Potter BK, Mioton LM, Ko JH, Cheesborough JE, Souza JM, et al. Targeted Muscle Reinnervation Treats Neuroma and Phantom Pain in Major Limb Amputees: A Randomized Clinical Trial. <i>Annals of Surgery</i> . 2019 ago;270(2):238-46.Valerio et al., (2019). Preemptive treatment of phantom and residual limb pain with targeted muscle reinnervation at the time of major limb amputation. <i>J Am Coll Surg</i> .												
2. O'Brien AL, Jordan SW, West JM, Mioton LM, Dumanian GA, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Upper-Extremity Amputation for the Treatment of Pain Severity and Symptoms. <i>The Journal of Hand Surgery</i> . 2021 ene;46(1):72.e1-72.e10.												
3. Chang BL, Mondshine J, Attinger CE, Kleiber GM. Targeted Muscle Reinnervation Improves Pain and Ambulation Outcomes in Highly Comorbid Amputees. <i>Plastic & Reconstructive Surgery</i> . 2021 ago;148(2):376-86.												
4. Chang BL, Hill AL, Mondshine J, Harbour PW, Episalla NC, Attinger CE, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation in Above-Knee Amputations in Patients with Unsalvageable Limbs from Limb-Threatening Ischemia or Infection. <i>J Reconstr Microsurg</i> . 2023 may 4;a-2086-0395.												
5. Shammass RL, Azoury SC, Sergesketter AR, Lee H-J, Poehlein E, Othman SE, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation after Below-Knee Amputation Is Not Associated with an Increased Risk of Major or Minor Surgical Complications: A Multi-Institutional, Propensity Score-Matched Analysis. <i>Plastic & Reconstructive Surgery</i> . 2022 sep;150(3):589-98.												
6. Huffman A, Schneeberger S, Goodyear E, West JM, O'Brien AL, Scharschmidt TJ, et al. Evaluating hip disarticulation outcomes in a 51-patient series. <i>J Orthop</i> . 2022;31:117-20.												
7. Alexander JH, Jordan SW, West JM, Compston A, Fugitt J, Bowen JB, et al. Targeted muscle reinnervation in oncologic amputees: Early experience of a novel institutional protocol. <i>Journal of Surgical Oncology</i> . 2019 sep;120(3):348-58.												
8. Bowen JB, Ruter D, Wee C, West J, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation Technique in Below-Knee Amputation. <i>Plastic & Reconstructive Surgery</i> . 2019 ene;143(1):309-12.												

IV.2. Coste-efectividad

IV.2.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios para el apartado de coste-efectividad se muestra en la Figura 18.

Se identificó como evaluación económica, por título y resumen, una de las referencias encontradas. De acuerdo a los criterios de selección establecidos, a partir de la lectura a texto completo, este estudio económico no fue incluido, finalizando así el proceso de revisión sistemática (Anexo 7).



IV.3 Análisis económico

IV.3.1. Estudio de costes

El análisis se basa, por un lado, en los costes relacionados con la formación específica en el procedimiento de RMD, en particular en uno de los cursos existentes de formación específica en dicho procedimiento que imparte la empresa Ottobock a través de su Academia Ottobock en Viena (con una duración de dos días) y, por otro lado, en los costes relacionados con el incremento de tiempo en quirófano que supone la realización del procedimiento de RMD en cirugía de amputación o resección simple del neuroma en comparación con la práctica habitual.

Intervención

La intervención evaluada consiste en la RMD realizada en el momento de la cirugía de amputación, con el fin de prevenir la formación de neuromas y las cirugías posteriores para extirparlos, o bien durante una segunda cirugía para extirpar el neuroma y redirigir las fibras nerviosas.

Uso de recursos y costes

Costes de formación

Por un lado, se han incluido los costes relacionados con la formación necesaria del personal sanitario implicado en el procedimiento de la RMD. En particular, en el curso de formación de dos días realizado en Viena por la Academia Ottobock y dirigido a los cirujanos que realizan el procedimiento, neurocirujanos y neurotraumatólogos, y al médico rehabilitador, como responsable de todo el proceso de rehabilitación y del uso de prótesis externas tras la RMD (Tabla 8).

Tabla 8. Uso de recursos y costes relacionados con la formación en el procedimiento de RMD		
Recurso	Coste unitario por asistente (€ 2023)*	Coste total (€ 2023)
Curso de formación de dos días para la capacitación del personal sanitario implicado en el procedimiento de RMD (neurocirujano, neurotraumatólogo, médico rehabilitador)	2000 €	6000 €
* Información proporcionada por los responsables del curso de formación de la Academia Ottobock		

A estos costes habría que añadir los correspondientes al desplazamiento a Viena desde el lugar de origen del centro hospitalario en el que se realizará el procedimiento, así como los costes de alojamiento y manutención. Además, la Academia Ottobock recomienda un curso de actualización y/o un intercambio sobre RMD con otros profesionales una vez al año. Sin embargo, estos costes no han sido cuantificados en el presente estudio debido a su amplia variabilidad.

Costes de incremento de tiempo en quirófano

Por otro lado, se han incluido los costes directos relacionados con el incremento de tiempo en quirófano que supone la aplicación de la RMD en cirugía de amputación o resección simple del neuroma, respecto de estas mismas cirugías pero sin la RMD. Este tiempo extra afecta en los costes tanto del personal sanitario que interviene en la RMD como del uso del quirófano.

En lo que respecta al personal, el equipo completo para realizar la cirugía sin RMD debe estar compuesto por neurocirujano, ayudante del neurocirujano, instrumentista, enfermera circulante y anestesista. En el caso de cirugía con RMD, a este equipo ha de incorporarse un neurofisiólogo durante la RMD. La valoración monetaria del coste de este personal en función de la duración de la RMD se obtuvo al multiplicar dicho tiempo por el coste laboral por hora efectiva en base a la lista de actividades del grupo 86 (Actividades sanitarias) de la Clasificación Nacional de Actividades Económicas (CNAE)-09 [85]. Dado que este coste laboral se notifica de forma trimestral y se observó una evolución creciente a lo largo del año, se ha estimado el promedio anual para 2022 (último año con datos para los cuatro trimestres). Posteriormente, se multiplicó este valor por el número de profesionales involucrados en la RMD.

En lo que respecta a la cuantificación del incremento de tiempo para realizar la RMD, para el caso base se ha considerado el estudio realizado por Huffman et al. (2022) [65] en el que se proporciona información sobre la duración de una cirugía de desarticulación de cadera sin RMD (4.2 horas) y con RMD (6.3 horas). Para estimar el coste de este incremento de tiempo (2.1 horas), se ha usado el coste de uso de una sala de operaciones a partir de cuatro horas (proporcionado en fracciones de 30 minutos), que corresponde a 882.00 € por hora [86] (Tabla 9).

Tabla 9. Uso de recursos y costes por intervención para el caso base, relacionados con el incremento de tiempo de intervención quirúrgica asociado al procedimiento de RMD respecto de la cirugía sin RMD

Recurso	Incremento de tiempo por intervención (horas)	Coste por hora (€ 2023)	Coste total por intervención (€ 2023)
Neurocirujano	2.1	31.32 *	65.77
Ayudante del neurocirujano	2.1	31.32 *	65.77
Instrumentista	2.1	31.32 *	65.77
Enfermera circulante	2.1	31.32 *	65.77
Anestesista	2.1	31.32 *	65.77
Neurofisiólogo	2.1	31.32 *	65.77
Incremento de tiempo de uso del quirófano	2.1	882.00 **	1852.20
Total	-	-	2246.83

* Coste laboral por hora efectiva por divisiones de la CNAE-09 86. Act. Sanitarias 2023 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística INE www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=6037) [85]

** [86]

Aparte de este caso base, se han considerado dos escenarios en base a un límite inferior y superior de incremento de tiempo necesario para la realización de la RMD (Tabla 10).

- Para el límite inferior se ha tenido en cuenta el estudio de Daugherty et al. (2020) [69] para RMD en amputación por debajo de la rodilla (20 minutos). Los costes se han estimado a partir del coste por cada intervalo de 15 minutos o inferior de intervención quirúrgica, que corresponde a 805 € por hora [87].
- Para el límite superior se ha considerado el tiempo máximo (5 horas) del estudio de Stubblefield et al. (2009) [88] para reinervación secundaria (meses después del trauma inicial) en desarticulación del hombro y amputaciones transhumerales. Los costes se han estimado a partir del coste de uso de una sala de operaciones a partir de cuatro horas, mencionado anteriormente (882 € por hora) [86].

Tabla 10. Uso de recursos y costes por intervención para dos escenarios, relacionados con el incremento de tiempo mínimo y máximo de intervención quirúrgica asociado al procedimiento de RMD respecto de la cirugía sin RMD			
Recurso	Intervalo de incremento de tiempo por intervención (horas)	Coste por hora (€ 2023)	Intervalo de coste total por intervención (€ 2023)
Neurocirujano	0.33-5.00	31.32 *	10.34-156.60
Ayudante del neurocirujano	0.33-5.00	31.32 *	10.34-156.60
Instrumentista	0.33-5.00	31.32 *	10.34-156.60
Enfermera circulante	0.33-5.00	31.32 *	10.34-156.60
Anestesista	0.33-5.00	31.32 *	10.34-156.60
Neurofisiólogo	0.33-5.00	31.32 *	10.34-156.60
Valor mínimo de Incremento de tiempo de uso del quirófano	0.33	805.00 **	265.65-4410.00
Valor máximo de Incremento de tiempo de uso del quirófano	5	882.00 ***	
Total	-	-	327.66-5349.60
* Coste laboral por hora efectiva por divisiones de la CNAE-09 86. Act. Sanitarias 2023 (Fuente: Instituto Nacional de Estadística INE www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=6037) [85] ** [87] *** [86]			

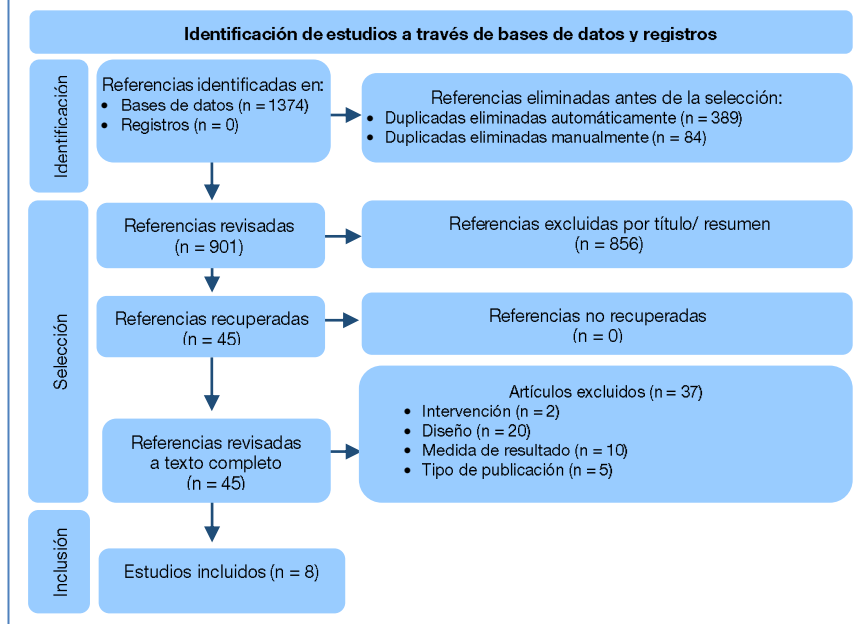
IV. 4. Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

IV.4.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

El proceso de selección de estudios para el apartado de aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales se muestra en la Figura 19.

Se seleccionaron 45 artículos por título y resumen y tras la lectura de los artículos se incluyeron finalmente 8 estudios [62,89–95]. En el Anexo 7 se presentan los estudios primarios excluidos junto con la principal razón para su exclusión, ya que varios de estos artículos fueron excluidos por no cumplir más de un criterio.

Figura 19. Proceso de selección de estudios sobre éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales



IV.4.2. Características de los estudios incluidos

En la Tabla 11 puede verse el detalle de las características de los estudios incluidos.

Cinco estudios fueron realizados en Estados Unidos [62,89–91,95], dos en Austria [93,94] y uno en Canadá [92]. Dos estudios analizan las percepciones de personas con pérdida de miembros superiores con respecto a las interfaces invasivas (RMD, interfaces de nervios periféricos e interfaces corticales) y no invasivas (mioeléctricas) de control protésico [89,90] y un estudio analiza la experiencia, perspectiva y los factores que afectan a la decisión de los pacientes amputados de miembros superiores a considerar las opciones quirúrgicas para mejorar el control protésico [95]. También se evalúa el conocimiento actual y las actitudes hacia el uso rutinario de RMD en el manejo de neuroma doloroso y dolor de miembro fantasma posteriores a la amputación, desde el punto de vista de los profesionales involucrados en su atención y realiza una topografía del manejo actual del neuroma doloroso y del dolor de miembro fantasma que realizan los especialistas [92]. Otro estudio identifica los beneficios y

riesgos conocidos de las tecnologías de integración de dispositivos protésicos de miembros superiores existentes y emergentes, desde el punto de vista de todos los actores implicados en el proceso [91].

Finalmente, tres estudios analizan programas de rehabilitación integral para pacientes que recibieron RMD. Dos estudios desarrollan protocolos de actuación estructurados para ser utilizados en pacientes con RMD y control protésico directo de la extremidad superior; uno incluye a pacientes con amputación por desarticulación de hombro y por encima del codo que recibieron RMD para el control protésico [93] y el segundo, incluye a expertos e industria [94] y un estudio describe el seguimiento de pacientes oncológicos con RMD al momento de la amputación y el papel de la rehabilitación desde un enfoque integral multidisciplinario [62].

Los principales temas abordados en los estudios se relacionaron con: perspectivas de pacientes sobre la RMD y las interfaces mioeléctricas, las experiencias sobre la RMD, el dolor por neuroma o por miembro fantasma, satisfacción relacionada con el uso de prótesis externas, toma de decisiones sobre interfaces invasivas. Desde el punto de vista de los profesionales sanitarios y otros agentes implicados, los temas fueron barreras y facilitadores para la implementación de un programa de rehabilitación integral de personas usuarias de prótesis externas, experiencias de los profesionales sobre manejo de dolor por neuroma, dolor de miembro fantasma, la RMD y mejora de funcionalidad de la prótesis mioeléctrica externa, adaptación de programas de rehabilitación de personas usuarias de prótesis mioeléctricas externas y beneficios y riesgos percibidos sobre las interfaces invasivas existentes.

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales)

1er autor (año), país	Objetivo	Diseño	Población	Conflictos de interés
Alexander et al. (2019)[62], Estados Unidos	Describir el seguimiento de pacientes oncológicos con RMD concurrente en el momento de la amputación y de los adyuvantes sinérgicos que incluyen el manejo multimodal del dolor agudo, enfatizando el papel de la rehabilitación oncológica desde un enfoque integral multidisciplinario	Estudio de cohorte mediante encuesta Promedio de seguimiento oncológico: 16 meses	N = 31 pacientes con amputación y RMD concurrente con diversos diagnósticos histológicos Edad promedio: 53.5 años (rango 18-85 años) 9 pacientes con amputación de extremidades superiores (1 transradial, 4 transhumerales y 4 de hombro) y 22 de extremidades inferiores (7 por debajo de la rodilla, 14 por encima de la rodilla y 1 desarticulación de cadera) Grupo control: N = 58	Los autores declaran que no existe conflicto de interés
Engdahl et al. (2015)[89], Estados Unidos	Explorar las opiniones de personas con pérdida de miembros superiores con respecto a interfaces de control de prótesis externas no invasivas (mioeléctricas) e invasivas, como la RMD y otras (interfaces de nervios periféricos, interfaces corticales)	Encuesta anónima online personalizada (en función de sus datos demográficos y uso de prótesis externas)	N = 104 (67% hombres y 33% mujeres) con pérdida de miembros superiores Media de edad: 47 ± 15 años (rango: 19-82 años). Nivel educativo: 98% con estudio secundario 92% con pérdida unilateral de extremidad, con mayor frecuencia en los niveles transradial y transhumeral Causas de la amputación: 65% trauma; 19% deficiencias congénitas	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Engdahl et al. (2017)[90], Estados Unidos	Explorar los factores asociados con el interés de personas con pérdida de miembros superiores en interfaces novedosas para el control de prótesis externas, incluyendo control mioeléctrico y RMD	Encuesta online (incluyendo datos demográficos, dolor, uso de prótesis externas y satisfacción con las capacidades funcionales)	N = 232 (60% hombres y 40% mujeres) 85% con pérdida de la extremidad unilateral y 80% adquirida principalmente en los niveles transradial y transhumeral. Media de edad: (45 ± 15 años) Nivel educativo: título universitario 68%, posgrado o título profesional 20%, y el resto nivel secundario Tiempo promedio desde la amputación: 13 ± 14 años (N = 184) 68% usaba una prótesis externa al momento de completar la encuesta y 34% usaba prótesis mioeléctricas externa	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Kelley et al. (2019)[91], Estados Unidos	Identificar los beneficios y riesgos conocidos de las tecnologías de integración de dispositivos protésicos de	Análisis ambiental consistió en una búsqueda bibliográfica en PubMed, una revisión de la literatura gris, la	N = 19 7 personas con pérdida de miembros superiores y experiencias mixtas con dispositivos protésicos existentes y emergentes.	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales)

1er autor (año), país	Objetivo	Diseño	Población	Conflictos de interés
	miembros superiores existentes y emergentes, en base a un análisis ambiental para evaluar las perspectivas de los usuarios	formación de un consejo asesor comunitario (CAC) y entrevistas, consultas por mails y conferencias telefónicas con informantes clave	7 expertos en metodología de preferencias declaradas, en ingeniería protésica y gestores sanitarios 3 protesistas 1 usuario de dispositivos impulsado por el cuerpo y experto de la industria 1 usuario y defensor de dispositivos mioeléctricos	
Létourneau et al. (2020)[68], Canadá	Caracterizar la población amputada que experimenta neuromas dolorosos y dolor del miembro fantasma post-amputación desde el punto de vista de los profesionales involucrados en su atención; realizar una topografía actual del manejo de neuromas dolorosos y dolor de miembro fantasma por los especialistas; y evaluar la conciencia actual y las actitudes hacia el uso rutinario de RMD en el manejo de neuromas dolorosos y dolor de miembro fantasma posteriores a la amputación	Encuesta online transversal en toda la provincia de Ontario	N=66 Médicos académicos y no académicos que trabajaban en diversos entornos, aunque predominaron los centros académicos con un centro de trauma de nivel 1 Estuvieron representadas todas las subespecialidades: cirugía plástica y reconstructiva, cirugía ortopédica y fisiatría, excepto oncología ortopédica, de columna y rehabilitación del cáncer. Más de la mitad de los fisiatras se especializaban en rehabilitación de amputados. La experiencia clínica media fue de 17,8 años	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Sturma et al. (2021)[93], Austria	Evaluar la aplicación de un protocolo de rehabilitación en pacientes que recibieron RMD en el nivel de amputación por desarticulación del hombro y por encima del codo y proporcionar una guía paso a paso para las intervenciones basada en recomendaciones	Estudio Delphi europeo	N= 30 pacientes que participaron en un ensayo previo para evaluar la viabilidad de la cirugía de RMD y la rehabilitación posterior	Los autores declaran no tener conflictos de interés
Sturma et al. (2022)[94], Austria	Desarrollar un protocolo de rehabilitación estructurado para ser utilizado en pacientes con	Revisión de alcance de la literatura sobre la rehabilitación después de la	Se incluyeron 35 artículos y 13 expertos (3 en fisioterapia, 1 en terapeuta ocupacional, 1 en psicología, 2 especialistas en medicina física y rehabilitación, 2 en	Los autores declaran no tener conflictos de interés

Tabla 11. Características de los estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales)

1er autor (año), país	Objetivo	Diseño	Población	Conflictos de interés
	RMD y control protésico directo de la extremidad superior, que abarque todas las fases del proceso de rehabilitación y el tiempo previo a la cirugía	RMD y/o las transferencias nerviosas selectivas de la extremidad superior y cuestionario Delphi online de tres rondas. Los expertos tuvieron acceso a los resultados de la revisión del alcance antes el inicio del ejercicio Delphi	ingeniería, 3 en cirugía reconstructiva y 1 en prótesis externas que trabajaban en 3 centros diferentes y en 2 empresas de Europa (Austria, Alemania y los Países Bajos), tenían entre 24 y 53 años (media 37.2±9.7) y experiencia en el campo de prótesis externas de miembro superior de entre 3 y 25 años (media 8±7). Una participante no trabajaba con pacientes con RMD en su trabajo clínico diario (pero sí científicamente), mientras que las otras ya habían trabajado con esta población de pacientes entre 3 y 9 años (media 4.8±2.2)	
Zheng et al. (2019)[95], Estados Unidos	Conocer la experiencia, perspectiva y factores que afectan la decisión de una persona con pérdida de miembros superiores a considerar las opciones quirúrgicas (RMD, interfaces nerviosas periféricas e interfaz cortical) para mejorar el control protésico	Grupos focales y entrevistas semiestructuradas telefónicas Análisis de contenido cualitativo con un enfoque inductivo	N=13 2 grupos focales (N=4 en cada uno) y entrevistas (5) Usuarios actuales de prótesis externas, de entre 27 y 65 años de edad, 9 hombres con pérdida unilateral en los últimos 3 años o menos, 2 debido a causas congénitas y el resto debido a traumatismos o infecciones atendidos en un gran centro de prótesis	Este trabajo fue apoyado por The Defense Advanced Research, The Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA), Biological Technologies Office (BTO), Hand Proprioception and Touch Interfaces (HAPTIX)

CdV: Calidad de vida; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; RMD: Reinervación muscular dirigida

IV.4.3. Calidad metodológica de los estudios incluidos

La valoración de la calidad de los estudios incluidos fue en general de moderada a baja. Los estudios de cohorte en base a encuesta fueron calificados con calidad media [62,89,90,92] y baja [93], mientras que los estudios basados en metodología cualitativa fueron calificados con calidad moderada [95] y baja [91]. Por último, el estudio basado en metodología mixta [94] fue calificado con calidad moderada. La valoración de cada estudio se muestra en las Tablas 1 a 3 del Anexo 9.

IV.4.4. Síntesis de la evidencia

En el siguiente apartado se detallan los principales resultados obtenidos a partir de la revisión de los estudios que permiten conocer la perspectiva tanto de los usuarios respecto al uso de la tecnología evaluada, como de los profesionales sanitarios, incluyendo los aspectos organizativos. Para la síntesis de los hallazgos se realizó un análisis temático, agrupando los resultados en los ejes de aceptabilidad, factibilidad y equidad.

IV.4.4.1. Aceptabilidad

En cuanto a la perspectiva del paciente, se han identificado estudios que analizan las expectativas y percepciones y, en menor medida, las experiencias de las personas amputadas de miembros superiores sobre la RMD, principalmente para mejorar el uso de las prótesis mioeléctricas externas, la funcionalidad y la calidad de vida y el control del dolor [62,89–91,95]. En los casos que los estudios se refieren a diversas interfaces invasivas, se reseñan aquí solo los resultados de la RMD y de prótesis mioeléctricas externas cuando éstos se describen separadamente [89,90].

Cuando se consultó a los pacientes usuarios (66%) y no usuarios actuales de prótesis externas (14%) sobre el interés en el uso de técnicas no invasivas e invasivas (proporcionándoles una figura con la descripción ilustrada de las prótesis externas de control mioeléctrico y de la RMD), el 83% respondió positivamente al control mioeléctrico y el 63% a la RMD. Además, el 53% informó que una prótesis externa es “necesaria” o “muy necesaria” en su vida cotidiana, el 44% estaba “satisfecho” o “muy

satisfecho” con sus capacidades funcionales, mientras que los no usuarios de prótesis externas, estaban satisfechos con sus capacidades funcionales [89]. Cuando se les solicitó que priorizaran las medidas de resultados más valoradas en cuanto a nivel de desempeño, expresaron un mayor interés en las funciones más básicas, como abrir y cerrar la mano lentamente, que por las funciones avanzadas como el control de motricidad fina y la sensación táctil. Esta respuesta se mantuvo tanto cuando se les preguntó sobre su interés general en estas características, como cuando se les consultó si utilizarían prótesis externas que ofrecieran esas funciones. Pocos participantes estaban interesados en la sensación del tacto. Los comentarios de algunos de ellos sugieren que se habrían acostumbrado a no tener sensibilidad en su prótesis externa y no lo veían como una prioridad. La mayoría de los participantes tenía pérdida unilateral de miembro superior (92%), por lo que se infiere que tener la capacidad de sentir con un brazo intacto puede reducir la necesidad de sensación táctil con un brazo protésico. No obstante, algunos de ellos indicaron que las características más avanzadas (control motor fino, sensación táctil) serían de interés [89]. Al profundizar sobre los factores asociados con el interés en la RMD para el control de las prótesis mioeléctricas externas, en un estudio posterior los mismos autores [90] observaron que el interés de los pacientes consultados en el control mioeléctrico aumentó (86%) mientras que el interés en la RMD disminuyó levemente (58%). A una parte de la muestra (129 participantes) se les preguntó si había actividades adicionales que querían realizar con una prótesis externa y un 47% respondió afirmativamente, mencionando una diversidad de funciones, siendo las más comunes las relacionadas con el deporte y otras actividades recreativas, seguidas de la mejora de la destreza y la capacidad de agarre. Las personas con pérdida bilateral de extremidades, en cambio, pueden considerar que los riesgos asociados (especialmente para las interfaces invasivas) superan cualquier beneficio potencial. Sin una extremidad intacta en la que confiar durante la recuperación de la cirugía, el entrenamiento, o en caso de mal funcionamiento de la prótesis externa, este grupo de pacientes puede estar particularmente preocupado por cualquier pérdida de función [90].

El riesgo inherente de la cirugía de RMD fue difícil de aceptar especialmente para aquellos que habían pasado por cirugías extensas o sentían que habían alcanzado una buena calidad de vida. Quienes expresaron que estaban satisfechos con la capacidad funcional lograda, no estaban dispuestos a afrontar un procedimiento quirúrgico que

podiera poner en riesgo las habilidades e independencia funcional alcanzadas [89]. No obstante, algunos participantes también sintieron que los beneficios potenciales justificarían los riesgos quirúrgicos y el tiempo de recuperación. Las respuestas positivas (“probable” o “muy probable”) para cada nivel de desempeño (nivel 1 funciones básicas como abrir y cerrar la mano lentamente y nivel 6 funciones avanzadas como control de motricidad fina, sensación táctil) atribuidos a la RMD fueron: nivel 1: 55%; nivel 2: 57%; nivel 3: 62%, nivel 4: 64%; nivel 5: 59% y nivel 6: 57% [90]. En conjunto, las preocupaciones de los pacientes más importantes sobre las interfaces invasivas estaban relacionadas con el tiempo de recuperación, el tiempo de entrenamiento, los riesgos asociados con los procedimientos, su estado de salud general y la funcionalidad. Los participantes expresaron un mayor interés en la RMD frente a otras técnicas invasivas, al considerar los riesgos quirúrgicos asociados, sin importar el tiempo transcurrido de la pérdida de la extremidad [95]. La dependencia actual del miembro residual (muñón) y/o de la prótesis externa para las actividades cotidianas y el trabajo profesional, fue una importante preocupación de los participantes al plantearse una interfaz invasiva, debido a los largos periodos de recuperación y entrenamiento que ésta conlleva. No obstante, estaban interesados en aprender más sobre la misma, incluso si pensaban que los tiempos de rehabilitación eran prolongados [95].

Los predictores significativos para RMD fueron la edad, la pérdida unilateral/bilateral de miembro, la causa de la amputación, el tiempo transcurrido desde la pérdida de la extremidad y el nivel educativo [90,95]. Una menor edad, el menor nivel educativo, el menor tiempo desde la amputación, la menor satisfacción funcional, la mayor satisfacción con la prótesis externa, la mayor frecuencia de dolor y la mayor necesidad de prótesis externas percibida, se asociaron generalmente con un mayor interés en las interfaces invasivas. Los hombres, los participantes con pérdida unilateral de extremidad, aquellos con pérdida adquirida de una extremidad, los usuarios actuales de prótesis mioeléctrica externa o no, también estaban más interesados en estas interfaces [90].

El estudio de Kelley et. al (2019) [91] incorporó la perspectiva de todos los actores clave, incluidas las personas amputadas de miembros superiores, mediante la conformación de un consejo asesor comunitario para identificar los beneficios y riesgos de las tecnologías de los dispositivos protésicos existentes y emergentes. El estudio se basó en un enfoque centrado en el usuario para comprender las opciones disponibles

para este grupo de pacientes, con el objetivo de desarrollar un instrumento de preferencia declarada que reúna sus prioridades y sea relevante para las consideraciones de riesgo-beneficio. Además de los beneficios de la RMD para los dispositivos mioeléctricos identificados en la literatura - mayor control intuitivo a través de múltiples sitios de control y la retroalimentación sensorial a la piel del músculo reinervado – los miembros del consejo asesor comunitario mencionaron menor dolor causado por el neuroma. En cuanto a la valoración de la RMD (y la integración de los nervios periféricos), consideraron que mitigan gran parte del dolor de la cavidad, los nervios y el dolor de miembro fantasma [91].

En cuanto a las razones relacionadas con las bajas tasas de adopción de dispositivos protésicos y métodos de integración más novedosos como la RMD entre las personas con pérdida de extremidades superiores, se mencionaron: molestias en el encaje, entrenamiento inadecuado, escasez de profesionales protésicos y dolor de miembro fantasma [91]. En otro estudio [95] los participantes con pérdidas de extremidades superiores (desde transmetacarpianas a transhumerales) reconocieron las funciones carentes aún en las prótesis externas actuales y la mayoría expresó interés en aprender más sobre las interfaces invasivas analizadas (RMD, interfaz de nervios periféricos e interfaz cortical).

Muchos usuarios de prótesis externas valoraban la opción de acceder a tecnologías emergentes más que a adoptar un dispositivo existente de manera permanente [91]. No obstante, las actitudes hacia las prótesis externas muestran ser dinámicas y pueden variar dependiendo de una variedad de factores, incluido el tiempo transcurrido desde la amputación, la modificación de la imagen corporal que produce la prótesis externa, las comorbilidades, las autoevaluaciones del nivel actual de funcionamiento y las experiencias previas con las prótesis externas o las interacciones con el sistema sanitario; y por tanto, pueden afectar la predisposición de los usuarios a considerar interfaces de control protésico emergentes. Si bien hubo un interés general por aprender más sobre las tecnologías protésicas y la necesidad de contar con mayor educación sobre estos temas [90,91,95]. A medida que avanza el desarrollo de interfaces de control invasivas, es crucial que los usuarios potenciales tengan fácil acceso a la información sobre estas opciones y que continúen las conversaciones entre los desarrolladores y los futuros usuarios [95].

Los resultados de los estudios de Engdahl et al. (2015) [89] y (2017) [90] contrastan en algunos aspectos con los aportados por Zheng et al. (2019) [95], cuyo estudio permitió una exploración multidimensional del proceso de toma de decisiones y que arrojó dos temas principales señalados por los usuarios en relación con la RMD y la tecnología protésica. En cuanto a las cualidades importantes de las prótesis externas que influyen en la disposición a considerar las interfaces protésicas invasivas, los participantes mencionaron con frecuencia la capacidad para aumentar la destreza o habilidades motoras finas, con la expectativa de revertir lo que se describía como “dedos atascados” desde la amputación, que tal vez la cirugía de RMD permitiría liberar. Aunque sabían que algunas manos mioeléctricas actuales pueden proporcionar más movimientos de los dedos y tipos de agarre mediante programación a través de una aplicación móvil (app), los participantes señalaron que seguían presentando limitaciones en el número de acciones que se podían realizar a la vez. Además, comentaron las dificultades que tenían para realizar actividades de la vida diaria (como cocinar, doblar la ropa, atarse los cordones de los zapatos, abrir una lata, escribir, teclear, etc.), ya que todas requieren mucho control en un espacio reducido. Otras cualidades valoradas de los dispositivos protésicos fueron la durabilidad y la estabilidad. Para algunos usuarios la durabilidad fue una de las razones por las que no consideraban que el aumento de la destreza y la función fueran suficientes para compensar la fragilidad de las prótesis mioeléctricas externas. En general, les preocupaba la capacidad de resistencia de sus prótesis para las actividades del día a día o el trabajo, así como para los pasatiempos y deportes físicamente exigentes, debido al temor de romper estos dispositivos costosos. Otros usuarios aprendieron formas de adaptar su prótesis externa para que soportaran ciertas actividades (por ejemplo, usar cinta adhesiva para mantener la prótesis externa unida al brazo cuando levantaban pesas).

La mayoría de los participantes señaló que el aspecto estético de una prótesis externa era menos importante que las otras cualidades mencionadas anteriormente. No obstante, aquellos que valoraron la estética como una cualidad destacada, tenían diferentes expectativas dependiendo del tiempo transcurrido desde la pérdida de la extremidad, siendo los amputados recientes quienes preferían una prótesis externa que se viera lo más realista posible. En cambio, varios participantes que llevaban muchos años desde su amputación destacaron que era más importante que la prótesis externa se destacara para “usarla con orgullo”

como símbolo de resiliencia, en lugar de pretender que se pareciera a una mano humana. La mayoría de los participantes no mencionaron espontáneamente la sensación del tacto y solo la comentaron una vez que el entrevistador les preguntó si esto era algo que les parecía importante. Para algunos era una cualidad que excedía las posibilidades de la tecnología actual, mientras que para otros tenía una prioridad baja porque no contribuía con la funcionalidad. Otros reconocieron que tener el tacto sería útil para realizar algunas tareas domésticas o vocacionales que actualmente les resultaba difícil ejecutar, mientras que otros entrevistados relacionaron el tacto con respuestas emocionales y una sensación de plenitud y destacaron la capacidad de conectar más profundamente con sus seres queridos. En este sentido, señalaron que esta cualidad les permitía sentirse “humanos”, hecho que contribuía al sentido de identidad con la prótesis externa, en la medida que contribuía a incorporarla como parte de su cuerpo. Si bien ningún participante usó espontáneamente el término “propiocepción”, varios describieron el deseo de querer realizar tareas directamente con su prótesis externa sin tener que visualizar la actividad para comprobar lo que se estaba ejecutando [95].

En cuanto a las características personales y experiencias que influyeron en la voluntad de considerar el uso de prótesis externas e interfaces protésicas invasivas, estuvieron relacionadas con el tipo de pérdida de extremidad (unilateral/bilateral, pérdida adquirida/congénita) y las distintas experiencias y adaptaciones en torno a estas condiciones. Para las personas con pérdida bilateral de extremidades superiores era más importante considerar qué tipo de actividades que realizaba en el pasado podía continuar realizando [90]. Por el contrario, para quienes carecían de una extremidad debido a causas congénitas, el hecho de no saber lo que se estaba perdiendo, les permitía sentirse contentos o satisfechos con su condición [95].

Otras razones que explicaron la disposición a considerar las interfaces protésicas invasivas como la RMD se relacionaron con la reticencia al esfuerzo de reeducación cerebral o el temor al fracaso después de la intervención (que los nervios no funcionen como se esperaba). Aunque fue mencionado con menos frecuencia, el uso actual de prótesis externa fue un factor que intervino en la toma de decisiones; quienes usaban prótesis externas con poca frecuencia o los que usaban una prótesis externa que no cumplía con sus expectativas, tenían dudas en probar interfaces invasivas. Muchos consultados requerían

información más específica y detallada sobre cómo funcionaba exactamente cada una de las interfaces que la proporcionada en las descripciones de la encuesta; en otros casos, preferían esperar hasta que las interfaces superaran las etapas de investigación antes de considerarlas para sí mismos [95].

Con respecto a la aceptabilidad por parte de los profesionales sanitarios, un estudio evalúa el uso rutinario de RMD entre cirujanos plásticos y reconstructivos, cirujanos ortopédicos y fisioterapeutas con experiencia clínica en el manejo de neuroma doloroso y el dolor de miembro fantasma, que valoraron la proporción de pacientes que desarrollan estas secuelas y el impacto en la calidad de vida [92]. Estos dominios fueron informados por el cuestionario de evaluación de prótesis externas y la encuesta de evaluación de 36 ítems de formato corto [96]. La sección final indagó sobre la voluntad de considerar el uso de la RMD o la derivación para realizarla y las barreras percibidas para su adopción. Aunque todos los grupos profesionales tenían experiencia sustancial en la realización de amputaciones o en la atención de pacientes amputados, los fisioterapeutas fueron los que contaban con mayor experiencia clínica. Mientras que el 86% de los cirujanos consideraría operar o derivar a cirugía para el manejo del neuroma doloroso, solo el 29% consideró la cirugía como opción de primera o segunda línea. En el caso de los cirujanos ortopédicos, el 32% consideró el manejo quirúrgico para el dolor de miembro fantasma, el 8% no lo consideró como una opción para el neuroma doloroso y solo el 3% consideró la intervención quirúrgica de primera o segunda línea. Además, el 40% de los cirujanos plásticos y reconstructivos y los cirujanos ortopédicos conocían, pero nunca habían usado RMD, en tanto que el 90% de los fisioterapeutas había derivado a pacientes con neuroma doloroso para manejo quirúrgico, y cuatro tenían experiencia en la derivación para RMD. Sin embargo, teniendo en cuenta que la terapia farmacológica exclusivamente es a menudo insuficiente para el manejo del neuroma doloroso y para el dolor de miembro fantasma, la mayoría de los participantes estaba dispuesta a considerar la incorporación de la RMD en su práctica bajo cualquier condición, lo que sugiere una creciente aceptación de las opciones quirúrgicas para complementar los tratamientos terapéuticos convencionales. La diferencia en las opciones de manejo quirúrgico del dolor del miembro fantasma frente al neuroma doloroso (32% y 86% respectivamente) entre los cirujanos encuestados, pone de manifiesto que el conocimiento de la RMD es aún incipiente entre estos profesionales [92].

Los profesionales encuestados identificaron estimaciones de prevalencia discrepantes de desarrollo de neuroma doloroso, que oscilaron entre el 10% y 22%, mientras que para el dolor de miembro fantasma la estimación fue entre el 6% y 43%, aunque son valores dentro del rango informado por la literatura. A pesar de estas discrepancias, los profesionales consultados consideraron uniformemente que casi todos los dominios de calidad de vida se veían afectados de forma moderada a grave por ambas formas de dolor, excepto la "higiene/cuidado personal", siendo los dominios que se consideraron gravemente afectados con mayor frecuencia, el ajuste protésico y el bienestar psicológico. Aunque surgieron patrones claros y distintas estrategias de manejo preferidas para neuroma doloroso y dolor de miembro fantasma, los profesionales estaban familiarizados con la mayoría de los tratamientos listados en la encuesta. Así, los tratamientos de inyección, tópicos y quirúrgicos fueron los más utilizados para el neuroma doloroso, mientras que las derivaciones a unidades del dolor, medicamentos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos fueron los tratamientos seleccionados para dolor de miembro fantasma. En cuanto a las opciones quirúrgicas para tratar tipos de dolor, era más probable que los cirujanos operaran frente al neuroma doloroso y la mayoría consideraba la cirugía como una opción de rescate o de tercera línea [92].

IV.4.4.2. Equidad

Para mejorar el acceso a la RMD y al proceso de rehabilitación y seguimiento de pacientes adultos que requieren amputación por causas oncológicas, se ha destacado que la implementación de un protocolo específico para la atención integral y centrada en la persona con cáncer, puede contribuir a reducir las inequidades en salud que pueden afectar a este grupo poblacional [62]. De igual modo, el protocolo de rehabilitación para pacientes amputados desarrollado por Sturma et al. (2021) [93] y (2022) [94], enfatiza la necesidad de evaluar exhaustivamente los candidatos idóneos para realizar la RMD, con el propósito de garantizar el acceso de aquellos pacientes que puedan beneficiarse fehacientemente de la misma, evitando así prácticas iatrogénicas y uso ineficiente de recursos. Para los pacientes con problemas de accesibilidad geográfica para acudir a un centro de rehabilitación o aquellos que no pueden asistir regularmente a la rehabilitación de manera presencial, se han propuesto adaptaciones del protocolo de rehabilitación

desarrollado por Sturma et al. (2021) [93] y (2022) [94], relacionadas con un mayor enfoque en el entrenamiento remoto en el hogar, la inclusión de un terapeuta cercano al domicilio del paciente y la realización de sesiones de telerehabilitación a través de videollamadas, para complementar las visitas presenciales. Para ello se debe garantizar acceso a los medios técnicos necesarios y conexiones de internet estables, además de cumplir los requerimientos de protección de datos.

Otro aspecto relacionado con la equidad que se ha descrito en la literatura revisada está relacionado con la cobertura de los dispositivos protésicos mioeléctricos por parte de los sistemas de salud, siendo una preocupación de los pacientes no solo el coste de los mismos, sino también el temor a la rotura debido a la fragilidad de estos dispositivos cuando se realizan actividades que exigen fuerza [95].

En el caso de España, los requisitos de acceso a prótesis mioeléctricas externas en el SNS se encuentran establecidos en la Disposición 6579 del BOE núm. 96 de 2022 [31]. De incorporarse la tecnología evaluada a las prestaciones del SNS, algunas personas serían candidatas a la RMD para el control del dolor y/o el tratamiento de neuromas, pero algunas de ellas podrían no ser candidatas para acceder a prótesis mioeléctricas externas.

No se han identificado estudios referidos a aspectos legales relacionados con la tecnología evaluada.

IV.4.4.3. Factibilidad

Al indagar sobre la voluntad, las condiciones y las barreras para adoptar la RMD para el tratamiento del neuroma doloroso y el dolor de miembro fantasma [92], se evidenció que solo la mitad de los profesionales sanitarios consultados conocía la RMD. No obstante, se observó un aumento estadísticamente significativo de especialistas que, después de leer una breve explicación de la RMD con literatura de apoyo, considerarían incorporarla en su práctica o estarían dispuestos a realizar la derivación a esta cirugía (48 de 66, en comparación con 10 que estaban dispuestos a hacerlo antes de leer la explicación). Los cirujanos no académicos representaron el 50% de los que estaban dispuestos a adoptar la RMD primaria, mientras que solo un fisioterapeuta y un médico académico, no consideraría la derivación para la RMD, prefiriendo la derivación a un especialista en amputaciones para decidir si la misma era apropiada. Por otra parte, más de la mitad de los cirujanos encuestados

que estaban dispuestos a adoptar la RMD primaria lo harían bajo cualquier condición. El resto de estos profesionales incorporaría RMD si solo agregara 30 minutos al caso (N = 4), solo agregara una hora (N = 3), o requiriera otro cirujano (N = 3) y 4 cirujanos solo consideraron realizar RMD de forma diferida.

Los cirujanos dispuestos a adoptar la RMD identificaron barreras relacionadas con conocimiento general insuficiente (indicada con mayor frecuencia), que era innecesaria debido al uso de técnicas lo suficientemente efectivas (N = 1) o que la demanda de RMD era insuficiente (N = 1). De los 11 cirujanos (7 de ellos cirujanos ortopédicos) que no estaban dispuestos a adoptarla, la razón señalada con mayor frecuencia fue que la RMD estaba fuera del alcance o el conjunto de sus habilidades (N = 9), siendo esperable que los cirujanos ortopédicos tuvieran capacitación microquirúrgica. Los especialistas en medicina física y rehabilitación también citaron con mayor frecuencia un "conocimiento general insuficiente sobre la RMD". Los fisioterapeutas, en cambio, consideraron que las barreras estaban relacionadas con "la disposición de los cirujanos para realizar la RMD", "no saber a quién derivar la RMD y los tiempos de espera" y "la falta de familiaridad con la medicina de amputación"[92].

Teniendo en cuenta que la facilidad de aprendizaje, el bajo costo y la magnitud percibida del beneficio de una nueva técnica, favorecen la adopción de las innovaciones quirúrgicas, las recomendaciones son formar a los especialistas en tratamientos quirúrgicos emergentes, realizar acuerdos institucionales para respaldar la derivación a otros servicios y la creación de redes regionales de referencia que permitan el acceso oportuno a RMD. El hecho de que el 50% de los participantes estaban dispuestos a adoptar la RMD para gestionar neuroma doloroso y dolor de miembro fantasma bajo cualquier condición, sugiere que existen elementos clave para una adopción generalizada, incluida la aceptación de los médicos implicados en la atención. Si bien esta encuesta se centró en preguntas sobre el tratamiento quirúrgico y el rol emergente de la RMD, se reconoce que el manejo de las secuelas es multimodal, multidisciplinario y complejo [92].

La implantación de protocolos de rehabilitación integral post amputación y RMD conlleva cambios organizacionales vinculados con la conformación de equipos multidisciplinarios para abordar las particularidades de los pacientes y sus necesidades específicas [93,94], como las que afectan a la población oncológica [62]. A pesar de que la

rehabilitación es esencial para permitir que los amputados utilicen hábilmente una prótesis mioeléctrica externa después del procedimiento quirúrgico, se ha puesto de manifiesto una falta de programas de terapia psicológica estructurados [93].

El estudio de Sturma et al. (2021) [93], que evalúa la implementación de un protocolo de rehabilitación en pacientes amputados de extremidad superior y RMD (Anexo 10) proporciona a los terapeutas ocupacionales y físicos las herramientas y la estructura para guiar a los pacientes a lo largo del proceso. Basado en el enfoque actual que otorga mayor importancia al entrenamiento pre-protésico y al uso de biorretroalimentación EMG para potenciar el control muscular selectivo, este protocolo destaca que un menor cumplimiento del proceso descrito podría resultar en una función protésica reducida. También brinda orientación sobre las necesidades de información del paciente referidas a la RMD, al tipo de entrenamiento, el compromiso y el apoyo que requiere para el buen uso de una prótesis mioeléctrica externa y sobre los resultados esperados. Todos éstos son aspectos esenciales para evaluar el cumplimiento futuro de la rehabilitación, fomentar la responsabilidad de su propia salud y la toma de decisiones informadas, que resultan de utilidad para orientar su implementación en otros entornos; abarca todas las fases del proceso de rehabilitación, incluyendo el tiempo previo a la cirugía [93,94].

Por su parte, el protocolo para la atención y seguimiento del paciente oncológico [62] se desarrolló en base a la evidencia científica disponible sobre el potencial beneficio de realizar la RMD en el momento de la amputación de una extremidad como práctica de rutina en la atención oncológica. Su aplicación permitió abordar tanto el manejo multimodal del dolor agudo posterior a la amputación, como enfatizar el papel de la rehabilitación oncológica y el apoyo psicosocial. Un enfoque de equipo multidisciplinario, conformado por oncólogos médicos, radiólogos, ortopédicos y quirúrgicos, cirujanos plásticos y terapeutas de rehabilitación oncológica (fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales) que trabaja de forma colaborativa y coordinada, puede maximizar los resultados esperados. Este equipo debe estar capacitado para administrar de manera efectiva las necesidades de rehabilitación a lo largo de todo el proceso de recuperación del paciente, ofreciendo continuidad en la atención. Además, se deben tener en cuenta las cargas únicas de este grupo de población relacionadas con comorbilidades que pueden afectar o ralentizar el curso de su rehabilitación post-operatoria, incluidas la fatiga y la neuropatía relacionadas con la quimioterapia que

pueden provocar un aumento del dolor y una disminución de la fuerza y la resistencia; la fibrosis asociada a la radiación también puede ralentizar el proceso de rehabilitación y limitar la utilización de prótesis externas y la necesidad de un abordaje psicológico para afrontar la incertidumbre asociada con la evolución de su enfermedad y el proceso de rehabilitación. Por ejemplo, se recomienda que estos pacientes reciban una rehabilitación personalizada que evolucione a medida que sanan las coaptaciones nerviosas y que los terapeutas ocupacionales evalúen los resultados funcionales cada dos meses hasta que alcancen sus objetivos funcionales. A partir de entonces, se sugiere que idealmente sean evaluados cada año [62].

IV.4.5. Aspectos ambientales

Si bien no se identificó ningún estudio que evalúe los impactos ambientales de la tecnología, a partir de la revisión de la literatura realizada es posible describir los principales recursos que se requieren para la realización de la RMD. Basados en el esquema de Sturma et al. (2022) [94] sobre las etapas del proceso de rehabilitación pre y post RMD y sus principales hitos, en la Tabla 1 del Anexo 11 se presenta un inventario de los recursos necesarios para considerar sus posibles impactos ambientales.

IV.5. Identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

A continuación, se enumeran las diferentes necesidades de investigación y conjuntos de medidas de resultado estándares identificadas a través de las diferentes fuentes de información consultadas. Las necesidades están clasificadas según su temática y fuente de información.

IV.5.1. Necesidades de investigación identificadas en la RS realizada para el presente informe

V.5.1.1. Relacionadas con el diseño de los estudios

Se necesitan estudios aleatorizados en muestras homogéneas o lo suficientemente grandes para analizar subgrupos en función de los distintos moderadores (etiología, tipo de amputación, etc.). Es importante asegurar el cegamiento de los evaluadores, así como la adopción de estrategias planificadas para minimizar las pérdidas de datos durante el seguimiento. Además, los estudios futuros deberían incorporar un período de seguimiento amplio, al menos de un año (tiempo necesario para una rehabilitación efectiva dirigida al control protésico) y se lleven a cabo evaluaciones intermedias a lo largo del seguimiento para conocer con mayor precisión la evolución temporal de las variables de resultado. Asimismo, deberían realizarse análisis pre-especificados que confirmen que los cambios en las variables relacionadas con el consumo de fármacos son los responsables de los cambios en las variables finales (p.e., dolor, calidad de vida, etc.).

Otro aspecto importante está relacionado con la necesidad de que los estudios incorporen uso de recursos y costes, que permitieran, en combinación con las medidas de resultado, evaluar el coste-efectividad de la tecnología.

V.5.1.2. Relacionadas con la comparación de las diferentes tecnologías

Los estudios futuros deberían utilizar comparadores que se asemejen lo máximo posible al contexto de aplicación de la RMD en cada caso (p.e., cirugía de amputación, técnicas para el manejo de neuromas, etc.) para determinar, mediante estudios de superioridad, si la RMD en todas las amputaciones (futuras y en las que ya han sido realizadas) sería más ventajosa en comparación con otras técnicas de manejo de neuromas dolorosos o poder establecer en qué perfiles clínicos de base obtienen mejores resultados.

V.5.1.3. Relacionadas con las medidas de resultado de efectividad

Los estudios futuros deberían incorporar sistemáticamente medidas de resultados finales como el dolor, la funcionalidad y participación en actividades cotidianas, calidad de vida relacionada con la salud y sintomatología psicológica y salud mental. Es necesario que se utilicen herramientas de medición de Experiencia Reportada por el Paciente (del inglés, *Patient Reported Experience*, PREMS) y de los Resultados Reportados por el Paciente (del inglés, *Patient-Reported Outcome Measure*, PROMS) validadas y estratificadas por localización (miembro superior e inferior), nivel (por encima o por debajo del codo, etc.), lateralidad (unilateral o bilateralidad) e indicación de la amputación, para comprender mejor y especificar los efectos de la RMD en las distintas medidas de resultado.

V.5.1.4. Relacionadas con las medidas de resultado de seguridad

Los estudios futuros deberían explorar sistemáticamente las complicaciones y eventos adversos relacionados con el proceso quirúrgico y las relacionadas con la rehabilitación postquirúrgica para compararlas con la atención habitual.

Se requeriría de estudios epidemiológicos que permitiesen conocer el número de pacientes con indicación de amputación mayor de extremidades y con amputación ya realizada, susceptibles de recibir la intervención (RMD primaria o secundaria) para mejorar sus resultados en salud, con el objetivo de llevar a cabo un análisis de impacto presupuestario preciso. Por otra parte, se necesitan estudios sobre la comprensión de la tecnología por parte de los pacientes, sus expectativas, actitudes y valores, así como sus preocupaciones y satisfacción con el proceso, para ayudar en la atención sanitaria posterior a la amputación (rehabilitación) y en la formulación de políticas. También es necesario llevar a cabo estudios sobre el impacto ambiental (huella de carbono y ciclo de vida) de la tecnología.

IV.5.2. Necesidades de investigación identificadas en estudios específicos de necesidades de investigación

No se encontraron estudios específicos sobre las necesidades de investigación y medidas de resultado relacionadas con la RMD en las diferentes fuentes de información consultadas. No obstante, se identificaron tres estudios sobre las necesidades de investigación en la evaluación del impacto en la salud de personas con amputación, cuyas principales características se muestran en la Tabla 1 del Anexo 12.

En la base de datos JLA se identificó un estudio con 10 preguntas priorizadas por pacientes, cuidadores y profesionales de la salud, que recoge las necesidades de investigación para la amputación de miembros inferiores en pacientes con enfermedad vascular [97]. Entre las preguntas priorizadas, se identificaron dos que se relacionan con el interés de este informe: la pregunta 3: ¿Cómo podemos mejorar los resultados clínicos de los pacientes después de una amputación mayor de una extremidad?; y la pregunta 4: ¿Cuáles son las mejores formas de prevenir o tratar el dolor (incluido el dolor fantasma) después de una amputación?

IV.5.3. Medidas de resultados estándares

En la base de datos COMET se identificó la revisión narrativa de Ostler et al. (2022) [98], sobre las diferentes medidas de resultado utilizadas en la rehabilitación de personas usuarias de prótesis externas y cómo se usan en la práctica clínica, aunque no se llega a establecer un consenso sobre su utilidad y uso. Además, se reconoce que existen barreras prácticas para la incorporación de medidas estandarizadas, tales como el uso de tiempo de los profesionales, junto a la poca utilidad percibida por parte de los médicos. Actualmente, este grupo de trabajo está desarrollando, el conjunto básico de resultados importantes para personas amputadas, familiares y partes interesadas (clínicos, cuidadores, fabricantes de dispositivos, agencias gubernamentales, etc.) mediante entrevistas y grupos focales. Estos resultados se debatirán para establecer un consenso final. Este grupo de trabajo ha publicado la perspectiva de los pacientes en relación con los dominios de importancia para ellos [99]. Estos dominios se pueden resumir en: 1) la capacidad de participar en actividades importantes; 2) cómo los participantes pudieron realizar estas

actividades, es decir, de forma independiente, con facilidad, seguridad y con un equipo mínimo; 3) comodidad y facilidad de uso de las prótesis externas; 4) importancia de manejar el dolor; y 5) ajustarse y aceptar su nueva normalidad. Estos cinco temas, o dominios de resultados, no se tratan de forma aislada, sino que parecían interactuar entre sí, contribuyendo con una visión integral en la recuperación del participante.

En la base de datos ICHOM no se encontró ningún estudio.

IV.6. Estudios en marcha

La Tabla 12 muestra los estudios en marcha identificados en <https://clinicaltrials.gov/>. Se han identificado nueve estudios (cinco ECAs, un ensayo controlado no aleatorizado, un estudio de cohortes y tres EO sin grupo control) que evalúan la efectividad y/o seguridad de la RMD (primaria y/o secundaria) para prevención e intervención del dolor y neuromas en personas con amputación. La mayoría de los estudios contemplan personas con amputaciones en miembros superiores e inferiores.

Tabla 12. Estudios en marcha					
Título	Código	Población (amputación)	Diseño	Estado reclutamiento	Fecha estimada de finalización
Targeted muscle reinnervation study (TMR)	NCT05408520	Inferior	ECA	Activo	2025
Targeted reinnervation for neuromas as a means to improve prosthesis control in major limb amputation	NCT02316262	Superior e inferior	Observacional No controlado	Completado	2018
Patient reported outcomes following targeted muscle reinnervation	NCT04658368	Superior e inferior	Observacional Cohortes	Activo	2024
Somatotopic configuration of distal residual limb tissues in lower extremity amputations	NCT03374319	Inferior	ECNA	Desconocido	2021
Application of targeted reinnervation for people with transradial amputation	NCT02349035	Superior	Observacional No controlado	Desconocido	2022

Tabla 12. Estudios en marcha					
Título	Código	Población (amputación)	Diseño	Estado reclutamiento	Fecha estimada de finalización
Effect of prophylactic TMR and RPNI on neuroma and phantom limb pain	NCT05344261	Superior e inferior	ECA	Completado	2024
Pain after proximal digita amputation prevention	NCT04378062	N.I.	ECA	Completado	2023
Surgical treatments for postamputation pain	NCT05009394	N.I.	ECA	Activo	2028
Surgical treatments for neuroma pain in amputees	NCT04204668	N.I.	ECA	Activo	2025
ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; ECNA: Ensayo controlado no aleatorizado; N.I.: No información					

V. Discusión

V.1 Efectividad y seguridad

La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la RMD evaluada en el presente informe se basa en los resultados de un ECA y ocho EO con grupo control. Adicionalmente se han incluido 19 EO sin grupo control, haciendo un total de 28 estudios primarios evaluados.

La calidad de la evidencia sobre las variables de resultado finales ha sido evaluada como baja y muy baja, debido principalmente al riesgo de sesgo de los estudios individuales, los pequeños tamaños muestrales y la alta imprecisión de los intervalos de confianza.

La mayoría de los EO con grupo control incluidos fueron estudios retrospectivos con cohortes históricas que no permitieron equiparar los grupos en sus características basales, tiempo de seguimiento y variables de seguridad, por lo que presentan un alto riesgo de sesgo de selección. Además, otra de las principales limitaciones metodológicas de esta RS estuvo relacionada con la imposibilidad de estratificar los resultados de acuerdo a las características de la población. No se han podido realizar análisis de subgrupo acorde a la zona de amputación (miembro superior e inferior), indicación para amputación, tipo de RMD (primaria o secundaria) o nivel de amputación, entre otros. Esto hubiera sido de gran utilidad para contrastar los potenciales efectos de la RMD en perfiles determinados y sobre medidas de resultado concretas, por ejemplo, comparar el control protésico y funcionalidad en personas con amputación por debajo del codo frente a amputación por encima del codo, entre otras.

De manera general, hay inconsistencia entre los resultados del único ECA incluido y los EO controlados en la reducción del dolor. En el caso del ECA se observan resultados no significativos para la mayoría de las medidas de dolor, a diferencia de los resultados en los EO, en los que se observan resultados significativos y con efectos que doblan en intensidad a los del ECA. Tanto el pequeño tamaño muestral del ECA ($N = 30$) como las limitaciones metodológicas de los EO hace que no se puedan extraer conclusiones robustas de estos resultados. Específicamente, tanto el ECA como los EO encontraron una reducción significativa de la intensidad del dolor (a través de una escala numérica del dolor a las 24h de la

intervención) a favor de la RMD. No obstante, en otras medidas de dolor (p.e., interferencia y conducta) los resultados no son consistentes entre los estudios, ya que, por una parte, el ECA identificado no encuentra resultados significativos (pese a que aprecia una tendencia a favor de la RMD), pero en el MA de los EO controlados incluidos (N = 649) sí se observa un efecto significativamente favorable hacia la RMD en estas variables. Algo similar ocurre en relación con el número de personas que presentaron dolor tras la RMD, donde los resultados de los MA realizados en el presente informe muestran resultados significativos a favor de la RMD.

En cuanto a la efectividad de la RMD para la prevención de neuromas, los resultados también son limitados, ya que solo dos estudios (un ECA y un EO) ofrecen comparaciones entre grupos, concluyendo que la tasa de neuromas sintomáticos fue significativamente menor en las amputaciones mayores con RMD en comparación a la no RMD. Por último, respecto a las mejoras en funcionalidad parecen ir a favor de la RMD, aunque los estudios incluidos no ofrecen significación estadística entre grupos.

Los resultados de los EO con grupo control incluidos muestran correspondencia con los resultados observados en las RS identificadas durante la búsqueda bibliográfica [9,20,22,47,48,50,54–60], ya que globalmente incluyen los mismos estudios. No obstante, dichas revisiones establecen criterios de inclusión más restrictivos que los utilizados en el presente informe. Esto reduce la heterogeneidad en las poblaciones estudiadas, pero se traduce en la inclusión de pocos estudios que representan un nivel de evidencia muy bajo, como se ha concluido en este informe. En el caso de los EO no controlados, se reportan resultados en general también positivos, pero la ausencia de grupo control impide establecer conclusiones de causalidad de ningún tipo.

En relación con la seguridad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la RMD y el control en la tasa de complicaciones perioperatorias, reintervenciones, infecciones, rehospitalizaciones, ni mortalidad.

En resumen, según la evidencia disponible, actualmente no es posible establecer conclusiones sólidas acerca de la efectividad de la RMD para la reducción del dolor, prevención de neuromas y mejora de la funcionalidad en personas con amputación mayor de extremidades superiores e inferiores, por lo que se precisa de la realización de estudios

adicionales que permitan evaluar su potencial efectividad de manera más exhaustiva.

V.2 Coste-efectividad y análisis económico

No se han identificado estudios económicos que evalúen el coste-efectividad de la RMD en personas con extremidades amputadas, posiblemente debido a la escasez de evidencia de los efectos a medio y largo plazo de la RMD (salvo para diferentes tipos de dolor). En esta línea, y teniendo en cuenta los resultados del MA sobre la efectividad en este informe, no fue pertinente desarrollar un modelo de coste-efectividad para España, ya que no aportaría datos relevantes sin excesiva incertidumbre en los parámetros clave. Tampoco fue pertinente realizar un análisis de impacto presupuestario debido a la falta de estimaciones fiables de la población diana.

Por lo tanto, se realizó un estudio de costes, desde la perspectiva hospitalaria, de la aplicación del procedimiento de la RMD en cirugía de amputación o resección simple del neuroma. Se tuvieron en cuenta dos tipos de coste. Por un lado, el de formación específica en el procedimiento de RMD, con un coste de 6000 € en concepto de curso inicial de formación de tres profesionales sanitarios (neurocirujano, neurotraumatólogo y médico rehabilitador) por cada hospital en el que se vaya a realizar dicho procedimiento. Respecto de este coste, cabe tener en cuenta que habría que añadir los derivados del desplazamiento del personal sanitario en formación, además de los relacionados con la actualización de los conocimientos sobre el procedimiento de RMD (con frecuencia anual recomendada). Aunque también cabría considerar la posibilidad de que el personal del hospital tuviese la formación suficiente para poder realizar la RMD y no fuese necesario una formación específica. Por otro lado, se tuvieron en cuenta los costes directos relacionados con el incremento de tiempo en quirófano que supone la aplicación de la RMD. Para el caso base, con un tiempo extra promedio de 2.1 horas, el coste total ascendería a 2246.83 € por intervención. Para el análisis por escenarios, considerando un intervalo de incremento de tiempo en quirófano entre 0.33 y 5.00 horas, el coste total por intervención estaría entre 327.66 € y 5349.60 €.

El estudio de costes realizado, si bien es el primer estudio de costes en España de la RMD, presenta ciertas limitaciones que requieren una

consideración cuidadosa al interpretar sus resultados. En primer lugar, la RMD no se está llevando a cabo actualmente en España, lo que limita la obtención de información específica del contexto local y genera una incertidumbre acerca de las estimaciones de costes. Asimismo, cabe la posibilidad de que algunos recursos relevantes no hayan sido contemplados en el análisis, lo que podría llevar a una subestimación de los costes presentados. Debido al horizonte temporal corto, no se incluyeron costes relacionados con el seguimiento del paciente a más largo plazo. Un estudio de costes realizado en Reino Unido observó que del coste asociado a la RMD a un año desde la intervención no es significativamente diferente que el coste asociado a la técnica habitual [100]. Estas limitaciones subrayan la necesidad de futuras investigaciones que aborden estas incertidumbres y fortalezcan la base de evidencia para una comprensión más completa de los costes asociados con la RMD en el ámbito de la salud pública en España.

V.3 Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

Las expectativas y percepciones positivas de las personas amputadas de miembros superiores, usuarias y no usuarias de prótesis externas actuales, fueron mayores para el uso de técnicas no invasivas (entre el 83% y 86%) para el control mioeléctrico que para las invasivas como la RMD (entre el 58% y 63%) [89,90]. Casi la mitad de las personas usuarias de prótesis externas (44%) estaban “satisfechas” o “muy satisfechas” con sus capacidades funcionales. Al igual que la minoría que no usaba prótesis externas (14%), que también estaba satisfecha con sus capacidades funcionales [89]. Contrariamente a lo que se hipotetizaba, estos pacientes tenían mayor interés en las funciones básicas y menor interés en las funciones avanzadas (control de motricidad fina y la sensación táctil) [89]. No obstante, algunos pacientes expresaron interés en la sensibilidad táctil, como una manera de sentirse más humanos, y lo asociaban con la capacidad afectiva [95]. Otras actividades valoradas que deseaban mejorar estaban relacionadas con las actividades deportivas y la recreación, seguidas de la mejora de la destreza y la capacidad de agarre [90].

Los predictores significativos para RMD fueron la edad, la pérdida unilateral/bilateral del miembro, la causa de la amputación, el tiempo

transcurrido desde la pérdida de la extremidad y el nivel educativo [90,95]. La disposición a considerar las interfaces protésicas invasivas también se relacionó con la reticencia a la reeducación cerebral y el temor al fracaso de la intervención quirúrgica [95]. Un estudio que analiza las experiencias y percepciones de expertos, incluyendo a pacientes, sobre la RMD señala que ésta puede mitigar gran parte del dolor del neuroma, de la cavidad, de los nervios y del dolor de miembro fantasma [91]. No obstante, es importante analizar exhaustivamente cada caso para evaluar la idoneidad del candidato a RMD, teniendo en cuenta no solamente el nivel de amputación, sino también la calidad de las estructuras de tejido blando. Esta condición resulta particularmente importante en los veteranos de guerra con amputación de extremidades superiores causadas por afectación de explosivos, los que producen defectos sustanciales en los tejidos blandos y niveles de amputación más altos, mayores puntajes de gravedad de lesiones y niveles más altos de discapacidad y dolor [101]. Las contraindicaciones para la RMD en la extremidad superior mencionadas incluyen lesiones coincidentes de la médula espinal o el plexo braquial, comorbilidades médicas importantes (pacientes fisiológicamente inestables en el momento de la amputación) y la falta anticipada de cumplimiento protésico (en ausencia de un neuroma doloroso) [101].

Entre los profesionales sanitarios vinculados con la atención de los pacientes amputados, el conocimiento de la RMD es aún incipiente, aunque se observa una buena predisposición a su adopción si se supera esta barrera. La tendencia de un 50% de los profesionales a adoptar la RMD para gestionar neuroma doloroso y dolor de miembro fantasma para cualquier condición, sugiere una posible adopción generalizada [92]. La RMD concomitante a la amputación requiere de un equipo multidisciplinario que sea capaz de brindar un abordaje integral, que debe comenzar en la etapa prequirúrgica [93,94]. Esto permite seleccionar a los pacientes adecuados y establecer una comprensión mutua de los objetivos y expectativas realistas, siendo clave para la satisfacción del paciente y del equipo profesional [101]. En los pacientes oncológicos que reciben RMD al momento de la amputación por cáncer, es importante contemplar aspectos específicos de su condición que pueden ralentizar el proceso de recuperación postquirúrgica y de rehabilitación de personas usuarias de prótesis externas [62]. En todos los casos, los protocolos incluyen el abordaje y acompañamiento psicológico [62,93,94].

Los estudios analizados, en general de calidad metodológica moderada a baja, indagan principalmente las expectativas, interés y conocimiento en la RMD, tanto en pacientes amputados de miembros superiores como en profesionales sanitarios implicados en su atención, siendo escasos los estudios que abordan experiencias concretas con RMD. Es necesaria mayor investigación que permita profundizar sobre la experiencia de RMD y el seguimiento postquirúrgico a largo plazo desde el punto de vista de todos los actores implicados.

V.4. Fortalezas y limitaciones

La principal limitación metodológica de la RS llevada a cabo en este informe, aparte de las propias ya comentadas de los estudios primarios incluidos, es la posibilidad de que no se hayan incluido en el análisis estudios relevantes como resultado de su no publicación, porque lo estén en una lengua distinta del inglés o español o por haberse publicado en revistas no indexadas. Pese a que la búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas se complementó con la búsqueda manual de referencias a partir de los estudios incluidos en el informe, así como mediante la consulta a los agentes implicados, no se realizó una búsqueda formal en bases de datos de literatura gris.

El estudio de costes presentado sería el primero realizado en el contexto español, aunque la interpretación de los resultados está condicionada por la incertidumbre en la estimación de costes, debido a que la RMD no se está llevando a cabo en España y a posibles recursos no contemplados en el análisis.

En relación con la elaboración del marco EtD de GRADE y la formulación de las recomendaciones de este informe, se contó con la participación de profesionales sanitarios y metodólogos expertos en las diferentes áreas del informe. Sin embargo, aunque se invitaron a participar a representantes de pacientes como miembros del panel, no se consiguió su participación en esta fase del informe ni en la revisión externa del mismo.

Pese a estas limitaciones, el enfoque metodológico de este informe ha permitido sintetizar y analizar la información disponibles sobre efectividad y seguridad de la RMD, resaltando la potencial utilidad de la técnica en personas con amputaciones mayores y las lagunas actuales de conocimiento, sirviendo de base para investigaciones futuras.

Por último, y en relación al análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, a pesar de las limitaciones señaladas sobre la escasez de estudios que abordan experiencias concretas con RMD, el análisis realizado ha contribuido a mejorar la comprensión de la interrelación entre la RMD y el proceso de rehabilitación de la persona amputada desde una perspectiva más integral y compleja.

V.5. Estimación de la fecha de actualización del informe

En función de los estudios en marcha identificados, en su mayor parte con fecha de terminación entre 2024 y 2028, se propone la actualización de este informe en un plazo de seis años (2029).

VI. Conclusiones

- La calidad de la evidencia disponible sobre la efectividad de la RMD para la reducción del dolor, prevención de neuromas, mejora de la funcionalidad y resto de variables evaluadas, en personas con amputación mayor de extremidades superiores o inferiores ha sido evaluada como muy baja y actualmente no es posible establecer conclusiones sólidas acerca de su efectividad. Los resultados disponibles sugieren que podría producirse una mejoría en el dolor, en la tasa de neuromas sintomáticos y en la funcionalidad.
- En relación con la seguridad, no se observó un efecto significativo en complicaciones perioperatorias, reintervenciones, infecciones, rehospitalizaciones, ni mortalidad relacionadas con el uso de la RMD.
- No se identificó evidencia disponible sobre el coste-efectividad de la RMD en personas con extremidades amputadas.
- El coste del curso de formación específico en el procedimiento de la RMD por cada profesional sanitario formado es de 2000 €, recomendándose la formación inicial de neurocirujano, neurotraumatólogo y médico rehabilitador por cada hospital que realice dicho procedimiento. El coste por intervención de RMD depende del incremento de tiempo en quirófano respecto de la cirugía sin RMD, con un coste incremental promedio estimado de 2246.83 €, pudiendo variar entre 327.66 € y 5349.60 €.
- El análisis de los aspectos éticos, legales, sociales, organizacionales y ambientales ha permitido comprender la importancia de seleccionar exhaustivamente a pacientes idóneos para la RMD y la interrelación entre esta intervención y el proceso de rehabilitación desde una perspectiva más integral, abordando su complejidad.
- En general, los estudios sobre experiencias, valoraciones y percepciones acerca de la RMD muestran que los usuarios de prótesis externas, profesionales clínicos, ingenieros de la industria protésica y gestores del sector salud tienen interés y valoran positivamente la RMD para mitigar gran parte del dolor y mejorar la funcionalidad, poniéndose de manifiesto una buena

predisposición para adoptar la RMD. No obstante, se pone en evidencia la falta información sobre la RMD para el paciente amputado y capacitación sobre esta técnica entre los profesionales implicados. Como limitaciones se destaca la moderada-baja calidad metodológica de los estudios analizados que no permiten profundizar sobre las experiencias de pacientes con RMD y profesionales que apliquen esta técnica.

- Las actitudes hacia las prótesis externas y las tecnologías emergentes como la RMD son dinámicas y pueden variar dependiendo de una serie de factores, incluido el tiempo transcurrido desde la amputación, la edad, el impacto corporal, las comorbilidades y las autoevaluaciones del nivel funcional actual, las experiencias previas con los procesos quirúrgicos, el uso de prótesis externas o las interacciones con el sistema de salud.
- No se encontraron estudios específicos sobre las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares relacionadas con la RMD en las diferentes fuentes de información consultadas.

VII. Recomendaciones

Debido a la baja calidad de la evidencia disponible actualmente no es posible establecer una recomendación ni a favor ni en contra de la RMD en el tratamiento de personas que han sufrido la amputación mayor de una o más extremidades (Anexo 13).

Dada la falta de robustez de la evidencia disponible sobre los potenciales beneficios de la RMD (e.g., reducción del dolor, prevención de neuromas, mejoras funcionales) junto con la existencia de varios ECAs en marcha, cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años, sería recomendable posponer la decisión sobre su inclusión en cartera de servicios comunes del SNS hasta disponer de una evidencia científica de mayor calidad.

Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos

Autores

- *Yolanda Álvarez-Pérez*✉. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Coordinación del informe. Revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción del informe y revisión del borrador del informe.
- *Andrea Duarte-Díaz*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, extracción y síntesis de datos, lectura crítica de los estudios incluidos, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe y revisión del borrador del informe.
- *Amado Rivero-Santana*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe y revisión del borrador del informe.
- *Carmen Guirado-Fuentes*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, estudio de costes, análisis del impacto presupuestario, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe y revisión del borrador del informe.
- *Analía Abt-Sacks*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en

Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relacionados con la tecnología evaluada, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.

- *Yolanda Ramallo-Fariña*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.
- *Himar González-Pacheco*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, identificación de necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.
- *Estefanía Herrera-Ramos*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, diseño y ejecución de la estrategia de búsqueda, revisión del borrador del informe.
- *Renata Linertová*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, estudio de costes, análisis del impacto presupuestario, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.
- *Ana Toledo-Chávarri*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura,

participación en el proceso de formulación de recomendaciones, redacción parcial del informe, revisión del borrador del informe.

- *Vanesa Ramos-García*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, revisión del borrador del informe.
- *Aleandra Torres-Castaño*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, revisión del borrador del informe.
- *Anthea Santos-Álvarez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, revisión del borrador del informe.
- *Violeta Cazaña-Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC), adscrita al Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, revisión de la literatura, revisión del borrador del informe.
- *Iria da Cuña Carrera*. Facultad de Fisioterapia. Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud, Universidad de Vigo. Grupo de Investigación Fisioterapia Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur). SERGAS UVIGO – Revisión del protocolo del informe, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.
- *Andrés-Ancor Serrano Afonso*. Unidad del Dolor del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB). Grupo de trabajo de Dolor Neuropático de la Sociedad Española del Dolor (SED) – Revisión del protocolo del informe, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.
- *Jaime Ibáñez Pereda*. Departamento de Informática e Ingeniería de Sistemas, Universidad de Zaragoza. Grupo Biomedical Signal Interpretation and Computational Simulation (BSICoS), Universidad de Zaragoza – Revisión del protocolo del informe, revisión del borrador del informe.

- *Inés Llamas-Ramos*. Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Salamanca. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.
- *Edurne Zabaleta-del-Olmo*. Fundación Instituto Universitario para la investigación en la Atención Primaria de Salud Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Revisión del protocolo del informe, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.
- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Supervisión del informe, revisión del protocolo, participación en el proceso de formulación de recomendaciones, revisión del borrador del informe.



participacion.redets@sescs.es

Expertos colaboradores

- *Lluís Guirao-Cano*. Jefe del Servicio de Rehabilitación del Hospital Universitario Mutua de Terrassa. Asesoramiento, participación en el proceso de formulación de recomendaciones y revisión del borrador del informe.

Revisores externos

- *María Encarnación Aguilar Ferrándiz*. Departamento de Fisioterapia, Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada. Investigadora Principal del grupo Fisioterapia en Atención Primaria del Instituto de Investigación Biosanitaria ibs – Revisión de la versión final del informe.
- *Gustavo Rodríguez-Fuentes*. Universidad de Vigo, Área de Fisioterapia, Departamento de Biología Funcional y de Ciencias de la Salud. Grupo de investigación HealthyFit (GHi22), Instituto de Investigaciones Sanitarias Galicia Sur (IISGS). SERGAS-UVIGO – Revisión de la versión final del informe.

Representantes de asociaciones de pacientes, sociedades científicas e industria

Representantes de sociedades científicas

- *Jose Casaña Granell*. Consejo General de Colegios de Fisioterapeutas de España (CGCFE) – Revisión del protocolo del informe.
- *Aurora María Araujo Narváez*. Consejo General de Colegios de Fisioterapeutas de España (CGCFE) – Revisión de la versión final del informe.
- *José Manuel Méndez López*. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Andrés Maldonado Morillo*. Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Estefanía Ariadna Cáceres Santana*. Sociedad Española de Neurología (SEN) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Carolina de Miguel Benadiba*. Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF) – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.
- *Nicolás Varela Gubitosi*. Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) – Revisión del protocolo del informe.
- *Alberto Isla Guerrero*. Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) – Revisión de la versión final del informe.
- *Cristina Bertrán Segarra*. Federación Española de Técnicos Ortopédicos (FETOR) – Revisión de la versión final del informe.

- *Enrique Villa Berges*. Sociedad Científica Nacional de Terapia Ocupacional (SOCINTO) – Revisión de la versión final del informe.
- *M^a Dolores López Alarcón*. Sociedad Española Multidisciplinar de Dolor (SEMDOR) – Revisión del protocolo del informe.

Representantes de asociaciones de pacientes

- *Mariola Azuaga Aragoncillo*. Asociación de Familias de niños con prótesis (AFANIP) – Revisión del protocolo del informe.

Representantes de la industria

- *Eduardo Letosa Zabaleta*. Otto Bock Ibérica S.A. – Revisión del protocolo del informe y de la versión final del mismo.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe, colaboradores, representantes de las asociaciones de pacientes, sociedades científicas e industria y revisores externos completaron un formulario de declaración de intereses, declarando no tener conflictos de intereses en relación con la intervención evaluada ni los comparadores considerados.

Referencias

1. Toy P. General principles of amputations [Internet]. En: Campbell's Operative Orthopaedics. 14th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021 [Accedido 7-03-2023].
2. Espinoza MJ, García D. Niveles de amputación en extremidades inferiores: repercusión en el futuro del paciente. Revista Médica Clínica Las Condes. 2014 mar;25(2):276-80.
3. Farro L, Tapia R, Bautista L, Montalvo R, Iriarte H. Características clínicas y demográficas del paciente amputado. Rev Med Hered. 2012 dic 21;23(4):240.
4. Klarich J, Brueckner I. Amputee Rehabilitation and Preprosthetic Care. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America. 2014 feb;25(1):75-91.
5. Dumanian G. Targeted Muscle Reinnervation on Pain and Prosthesis User and Neuroma - NCT02316262 [Internet]. [Accedido 7-03-2023]. Disponible en: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02316262>
6. Montoya P, Larbig W, Grulke N, Flor H, Taub E, Birbaumer N. The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. Pain. 1997 ago;72(1-2):87-93.
7. Hill A. Phantom Limb Pain: A Review of the Literature on Attributes and Potential Mechanisms. Journal of Pain and Symptom Management. 1999 feb 1;17(2):125-42.
8. Villaseñor J, Escobar V, Sánchez A, Quintero I. Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento. Revista De Especialidades Médico Quirúrgicas. 2014 ene 1;19(2):62-8.
9. McNamara CT, Iorio ML. Targeted Muscle Reinnervation: Outcomes in Treating Chronic Pain Secondary to Extremity Amputation and Phantom Limb Syndrome. J Reconstr Microsurg. 2020 may;36(4):235-40.
10. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. Pain Rep. 2021 ene 15;6(1):e888.
11. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. Pain. 2019 ene;160(1):45-52.
12. Regal S, Tang P. Surgical Management of Neuromas of the Hand and Wrist. J Am Acad Orthop Surg. 2019 may 15;27(10):356-63.
13. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. The Lancet Neurology. 2002 jul 1;1(3):182-9.

14. Johnson EO, Zoubos AB, Soucacos PN. Regeneration and repair of peripheral nerves. *Injury*. 2005 nov;36 Suppl 4:S24-29.
15. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M. Perceptual Correlates of Massive Cortical Reorganization. *Science*. 1992 nov 13;258(5085):1159-60.
16. Ives GC, Kung TA, Nghiem BT, Ursu DC, Brown DL, Cederna PS, et al. Current State of the Surgical Treatment of Terminal Neuromas. *NEUROSURGERY*. 2018 sep;83(3):354-64.
17. Elsberg CA. Experiments on Motor Nerve Regeneration and the Direct Neurotization of Paralyzed Muscles by Their Own and by Foreign Nerves. *Science*. 1917 mar 30;45(1161):318-20.
18. Kuiken TA, Barlow AK, Hargrove LJ, Dumanian GA. Targeted Muscle Reinnervation for the Upper and Lower Extremity. *Techniques in Orthopaedics*. 2017 jun;32(2):109-16.
19. Kuiken TA, Dumanian GA, Lipschutz RD, Miller LA, Stubblefield KA. The use of targeted muscle reinnervation for improved myoelectric prosthesis control in a bilateral shoulder disarticulation amputee. *Prosthetics & Orthotics International*. 2004 dic;28(3):245-53.
20. Tham J-L, Sood A, Saffari TM, Khajuria A. The effect of targeted muscle reinnervation on post-amputation pain and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Plast Surg*. 2022 nov 23;
21. Di Valerio E, Lautenslager L, Vonu P, Mustafa C, Chim H, Satteson E. Efficacy of targeted muscle reinnervation for treating and preventing postamputation pain - a systematic review. *Plast Aesthet Res*. 2022;9:62.
22. Fulton ZW, Boothby BC, Phillips SA. Targeted Muscle Reinnervation for Trauma-Related Amputees: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 ago 27;
23. Dumanian GA, Potter BK, Mioton LM, Ko JH, Cheesborough JE, Souza JM, et al. Targeted Muscle Reinnervation Treats Neuroma and Phantom Pain in Major Limb Amputees: A Randomized Clinical Trial. *Annals of Surgery*. 2019 ago;270(2):238-46.
24. Janes LE, Fracol ME, Dumanian GA, Ko JH. Targeted Muscle Reinnervation for the Treatment of Neuroma. *Hand Clin*. 2021 ago;37(3):345-59.
25. Bowen JB, Wee CE, Kalik J, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation to Improve Pain, Prosthetic Tolerance, and Bioprosthetic Outcomes in the Amputee. *Advances in Wound Care*. 2017 ago;6(8):261-7.

26. Valerio IL, Dumanian GA, Jordan SW, Mioton LM, Bowen JB, West JM, et al. Preemptive Treatment of Phantom and Residual Limb Pain with Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation. *J Am Coll Surg*. 2019 mar;228(3):217-26.
27. Vujaklija I, Farina D, Aszmann OC. New developments in prosthetic arm systems. *ORR*. 2016 jul 7;8:31-9.
28. Hurtado-Manzanera PA, Luviano-Cruz D, Vidal-Portilla L, García-Villalba LA. Design and construction of a prototype of myoelectric prosthesis. 2018;
29. Ministerio de Sanidad y Política Social. Orden SAS/1466/2010, de 28 de mayo, que actualiza el Anexo VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización [Internet]. 2010 jun 7;BOE-A-2010-9027:48705-6.
30. Ministerio de Sanidad. Orden SND/44/2022, de 27 de enero, por la que se actualiza, en lo relativo al catálogo común de prótesis externas de miembro superior y miembro inferior, ortoprótesis para agenesias, sillas de ruedas, ortesis y productos para la terapia del linfedema, el Anexo VI del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización [Internet]. 2022 ene 29;BOE-A-2022-1426:11838-79.
31. Ministerio de Sanidad. Disposición 6579 del BOE núm. 96 de 2022.
32. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpsto M, Li T, Page MJ, et al., editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) [Internet]. Cochrane; 2022. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
33. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372.
34. 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*. 2017 sep 21;358:j4008.
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 ago 28;366:l4898.
36. 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*. 2016 oct 12;i4919.

37. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. *JBI Evid Synth.* 2020;18(10):2127-33.
38. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002 jun 15;21(11):1539-58.
39. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008 abr 26;336(7650):924-6.
40. Atkins D, Best D, Briss PAPA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 jun;328(7454):1490-1490.
41. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programme.* Third edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
42. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón J. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017.
43. EUnetHA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® Version 3.0 [Internet]. 2016. Disponible en: www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx
44. Cano Arana, A, González Gil,T, Cabello López, J. Plantilla para ayudarte a entender un estudio cualitativo: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. 2010;
45. Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, Boardman F, Cargo M, Dagenais P, et al. The Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. *Education for Information.* 2018 ene 1;34(4):285-91.
46. Borissov N, Haas Q, Minder B, Kopp-Heim D, von Gernler M, Janka H, et al. Reducing systematic review burden using Deduklick: a novel, automated, reliable, and explainable deduplication algorithm to foster medical research. *Syst Rev.* 2022 ago 17;11(1):172.
47. Hagiga A, Aly M, Gumaa M, Rehan Youssef A, Cubison T. Targeted muscle reinnervation in managing Post-amputation related pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain Practice.* 2023 nov;23(8):922-32.
48. ElAbd R, Dow T, Jabori S, Alhallabi B, Lin SJ, Dowlats Shahi S. Pain and Functional Outcomes Following Targeted Muscle Re-

- innervation: A Systematic Review. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2023 abr 26;Publish Ahead of Print.
49. Henderson JT, Koenig ZA, Klimov M, Gelman J. Targeted Muscle Reinnervation: A Systematic Review of Nerve Transfers for the Upper Extremity. *Ann Plast Surg*. 2023 may;90(5):462-70.
 50. Mauch JT, Kao DS, Friedly JL, Liu Y. Targeted muscle reinnervation and regenerative peripheral nerve interfaces for pain prophylaxis and treatment: A systematic review. *PM&R*. 2023 nov;15(11):1457-65.
 51. Chang BL, Hill AL, Mondshine J, Harbour PW, Episalla NC, Attinger CE, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation in Above-Knee Amputations in Patients with Unsalvageable Limbs from Limb-Threatening Ischemia or Infection. *J Reconstr Microsurg*. 2023 may 4;a-2086-0395.
 52. Gomez-Eslava B, Raasveld FV, Hoftiezer YAJ, McCarty JC, Daddario JL, Valerio IL, et al. Pain Sketches Demonstrate Patterns of Pain Distribution and Pain Progression following Primary Targeted Muscle Reinnervation in Amputees. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2023 may 26;Publish Ahead of Print.
 53. Goodyear EG, O'Brien AL, West JM, Huayllani MT, Huffman AC, Souza JM, et al. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Amputation Decreases Recurrent Symptomatic Neuroma Formation. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2023 may 18;Publish Ahead of Print.
 54. Bogdasarian RN, Cai SB, Tran BNN, Ignatiuk A, Lee ES. Surgical prevention of terminal neuroma and phantom limb pain: a literature review. *Arch Plast Surg*. 2021 may;48(03):310-22.
 55. De Lange JWD, Hundepool CA, Power DM, Rajaratnam V, Duraku LS, Zuidam JM. Prevention is better than cure: Surgical methods for neuropathic pain prevention following amputation – A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2022 mar;75(3):948-59.
 56. Henderson JT, Koenig ZA, Klimov M, Gelman J. Demystifying Targeted Muscle Reinnervation: A Systematic Review of Nerve Transfers for the Lower Extremity. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2023 mar;11(3):e4894.
 57. Langeveld M, Hundepool CA, Duraku LS, Power DM, Rajaratnam V, Zuidam JM. Surgical Treatment of Peripheral Nerve Neuromas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2022 oct;150(4):823e-34e.
 58. Yuan M, Gallo M, Gallo L, Huynh MH, McRae M, McRae MC, et al. Targeted Muscle Reinnervation and Regenerative Peripheral Nerve

- Interfaces Versus Standard Management in the Treatment of Limb Amputation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Surg (Oakv)*. 2022 jun 16;229255032211074.
59. Walsh AR, Lu J, Rodriguez E, Diamond S, Sultan SM. The Current State of Targeted Muscle Reinnervation: A Systematic Review. *J Reconstr Microsurg*. 2023 mar;39(03):238-44.
 60. Berger LE, Shin S, Haffner ZK, Huffman SS, Spoer DL, Sayyed AA, et al. The application of targeted muscle reinnervation in lower extremity amputations: A systematic review. *Microsurgery*. 2023 oct;43(7):736-47.
 61. Pérez-Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño De Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X, et al. Graphical Representation of Overlap for OVERviews. *Research Synthesis Methods*. 2022 may;13(3):381-8.
 62. Alexander JH, Jordan SW, West JM, Compston A, Fugitt J, Bowen JB, et al. Targeted muscle reinnervation in oncologic amputees: Early experience of a novel institutional protocol. *Journal of Surgical Oncology*. 2019 sep;120(3):348-58.
 63. Bowen JB, Ruter D, Wee C, West J, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation Technique in Below-Knee Amputation. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2019 ene;143(1):309-12.
 64. Chang BL, Mondshine J, Attinger CE, Kleiber GM. Targeted Muscle Reinnervation Improves Pain and Ambulation Outcomes in Highly Comorbid Amputees. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2021 ago;148(2):376-86.
 65. Huffman A, Schneeberger S, Goodyear E, West JM, O'Brien AL, Scharschmidt TJ, et al. Evaluating hip disarticulation outcomes in a 51-patient series. *J Orthop*. 2022;31:117-20.
 66. Shammam RL, Azoury SC, Sergesketter AR, Lee H-J, Poehlein E, Othman SE, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation after Below-Knee Amputation Is Not Associated with an Increased Risk of Major or Minor Surgical Complications: A Multi-Institutional, Propensity Score-Matched Analysis. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2022 sep;150(3):589-98.
 67. O'Brien AL, Jordan SW, West JM, Mioton LM, Dumanian GA, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Upper-Extremity Amputation for the Treatment of Pain Severity and Symptoms. *The Journal of Hand Surgery*. 2021 ene;46(1):72.e1-72.e10.
 68. Basile G, Mottard S, Tremblay D, Boghossian E. Targeted Muscle Reinnervation (TMR) in Extremity Malignant Tumors Requiring Amputation. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2020 jun;30(2):100803.

69. Daugherty THF, Parikh R, Mailey BA, Felder JM, Bueno RA. Surgical Technique for Below-knee Amputation with Concurrent Targeted Muscle Reinnervation. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 jul 16;8(7):e2990.
70. Dumanian GA, Ko JH, O'Shaughnessy KD, Kim PS, Wilson CJ, Kuiken TA. Targeted Reinnervation for Transhumeral Amputees: Current Surgical Technique and Update on Results: Plastic and Reconstructive Surgery. 2009 sep;124(3):863-9.
71. Frantz TL, Everhart JS, West JM, Ly TV, Phieffer LS, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation in Traumatic Amputees: Early Experience of an Effective Treatment Strategy to Improve Pain. *JBJS Open Access*. 2020;5(2):e0067-e0067.
72. Gardetto A, Baur E-M, Prahm C, Smekal V, Jeschke J, Peterzell G, et al. Reduction of Phantom Limb Pain and Improved Proprioception through a TSR-Based Surgical Technique: A Case Series of Four Patients with Lower Limb Amputation. *JCM*. 2021 sep 6;10(17):4029.
73. Kang NV, Woollard A, Michno DA, Al-Ajam Y, Tan J, Hansen E. A consecutive series of targeted muscle reinnervation (TMR) cases for relief of neuroma and phantom limb pain: UK perspective. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2021;75(3):960-9.
74. Miller LA, Stubblefield KA, Lipschutz RD, Lock BA, Kuiken TA. Improved Myoelectric Prosthesis Control Using Targeted Reinnervation Surgery: A Case Series. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng*. 2008 feb;16(1):46-50.
75. Myers H, Lu D, Gray SJ, Bruscino-Raiola F. Targeted muscle reinnervation to improve electromyography signals for advanced myoelectric prosthetic limbs: a series of seven patients. *ANZ Journal of Surgery*. 2020 abr;90(4):591-6.
76. O'Brien AL, West JM, Gokun Y, Janse S, Schulz SA, Valerio IL, et al. Longitudinal Durability of Patient-Reported Pain Outcomes after Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation. *Journal of the American College of Surgeons*. 2022 may;234(5):883-9.
77. Reid RT, Johnson CC, Gaston RG, Loeffler BJ. Impact of Timing of Targeted Muscle Reinnervation on Pain and Opioid Intake Following Major Limb Amputation. *Hand (New York, N.Y.)*. 2022 jul 13;155894472211076.
78. Salminger S, Sturma A, Roche AD, Mayer JA, Gstoettner C, Aszmann OC. Outcomes, Challenges, and Pitfalls after Targeted

- Muscle Reinnervation in High-Level Amputees: Is It Worth the Effort? *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2019 dic;144(6):1037e-43e.
79. Simon AM, Turner KL, Miller LA, Dumanian GA, Potter BK, Beachler MD, et al. Myoelectric prosthesis hand grasp control following targeted muscle reinnervation in individuals with transradial amputation. *PLoS ONE*. 2023 ene 26;18(1):e0280210.
 80. Souza JM, Cheesborough JE, Ko JH, Cho MS, Kuiken TA, Dumanian GA. Targeted Muscle Reinnervation: A Novel Approach to Postamputation Neuroma Pain. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2014 oct;472(10):2984-90.
 81. Stoehr JR, Sood R, Jordan SW, Dumanian GA. Targeted muscle reinnervation at the time of amputation in the management of complex regional pain syndrome of the lower extremity. *Microsurgery*. 2020 nov;40(8):852-8.
 82. Valerio IL, Larsen M, Eberlin KR. Application of Spare Parts in Combination with Targeted Muscle Reinnervation Surgery. *Plastic & Reconstructive Surgery*. 2021 feb;147(2):279e-83e.
 83. Janes LE, Fracol ME, Ko JH, Dumanian GA. Management of Unreconstructable Saphenous Nerve Injury with Targeted Muscle Reinnervation. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2020 ene;8(1):e2383.
 84. Mioton LM, Dumanian GA, Shah N, Qiu CS, Ertl WJ, Potter BK, et al. Targeted Muscle Reinnervation Improves Residual Limb Pain, Phantom Limb Pain, and Limb Function: A Prospective Study of 33 Major Limb Amputees. *Clin Orthop Relat Res*. 2020 sep;478(9):2161-7.
 85. Instituto Nacional de Estadística (INE). Coste laboral por hora efectiva por divisiones de la CNAE-09. Encuesta trimestral de coste laboral [Internet]. 2022;
 86. Servicio de Salud de las Illes Balears. Boletín Oficial de las Illes Balears, número 168, 27 de diciembre de 2022. Resolución del director general del Servei de Salut de las Islas Baleares de 5 de diciembre de por la que se modifica la Orden de la consejera de Salud y Consumo de 22 de diciembre de 2006 por la que se establecen los precios públicos que han de aplicar los centros sanitarios de la red pública de las Islas Baleares por la prestación de servicios sanitarios cuando haya terceros obligados al pago o usuarios sin derecho a la asistencia sanitaria de la Seguridad Social. [Internet]. 2023;
 87. Consejería de presidencia, reto demográfico, igualdad y turismo. Boletín oficial del principado de Asturias, número 166, 29 de agosto de 2023. Decreto 72/2023, de 18 de agosto, de tercera modificación

- del Decreto 87/2009, de 29 de julio, por el que se establecen los precios públicos a aplicar por el Servicio de Salud del Principado de Asturias por la prestación de servicios sanitarios. [Internet]. 2023;
88. Stubblefield KA, Miller LA, Lipschutz RD, Kuiken TA. Occupational therapy protocol for amputees with targeted muscle reinnervation. *J Rehabil Res Dev*. 2009;46(4):481-8.
 89. Engdahl SM, Christie BP, Kelly B, Davis A, Chestek CA, Gates DH. Surveying the interest of individuals with upper limb loss in novel prosthetic control techniques. *J NeuroEngineering Rehabil*. 2015 dic;12(1):53.
 90. Engdahl SM, Chestek CA, Kelly B, Davis A, Gates DH. Factors associated with interest in novel interfaces for upper limb prosthesis control. *PLoS ONE*. 2017 ago 2;12(8):e0182482.
 91. Kelley MA, Benz H, Engdahl S, Bridges JFP. Identifying the benefits and risks of emerging integration methods for upper limb prosthetic devices in the United States: an environmental scan. *Expert Review of Medical Devices*. 2019 jul 3;16(7):631-41.
 92. Létourneau SG, Hendry JM. Managing Neuroma and Phantom Limb Pain in Ontario: The Status of Targeted Muscle Reinnervation. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*. 2020 dic;8(12):e3287.
 93. Sturma A, Hruby LA, Boesendorfer A, Gstoettner C, Farina D, Aszmann OC. Therapy Interventions for Upper Limb Amputees Undergoing Selective Nerve Transfers. *JoVE*. 2021 oct 29;(176):62896.
 94. Sturma A, Stamm T, Hruby LA, Bischof B, Salminger S, Gstoettner C, et al. Rehabilitation of high upper limb amputees after Targeted Muscle Reinnervation. *Journal of Hand Therapy*. 2022 ene;35(1):58-66.
 95. Zheng JY, Kalpakjian C, Larrága-Martínez M, Chestek CA, Gates DH. Priorities for the design and control of upper limb prostheses: A focus group study. *Disabil Health J*. 2019 oct;12(4):706-11.
 96. Legro MW, Reiber GD, Smith DG, Del Aguila M, Larsen J, Boone D. Prosthesis evaluation questionnaire for persons with lower limb amputations: Assessing prosthesis-related quality of life. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998 ago;79(8):931-8.
 97. Bosanquet D, Nandhra S, Wong K, Long J, Chetter I, Hinchliffe R. Research priorities for lower limb amputation in patients with vascular disease. *j.Vasc.Soc.G.B.Irel*. 2021 nov 28;1(1):11-6.
 98. Ostler C, Scott H, Sedki I, Kheng S, Donovan-Hall M, Dickinson A, et al. From outcome measurement to improving health outcomes after lower limb amputation—A narrative review exploring outcome

- measurement from a clinical practice perspective. *Prosthetics & Orthotics International*. 2022 ago;46(4):e341-50.
99. Ostler C, Donovan-Hall M, Dickinson A, Metcalf C. Exploring meaningful outcome domains of recovery following lower limb amputation and prosthetic rehabilitation: the patient's perspective. *Disability and Rehabilitation*. 2023 nov 6;45(23):3937-50.
 100. Deeyor ST, Kisana HM, Hui CH, Stecher C, Hustedt JW. Targeted Muscle Reinnervation Does Not Increase the Risk of Postsurgical Complication or Overall Cost. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 ago;10(8):e4488.
 101. Rask DMG, Adams MH, Liverneaux P, Plucknette BF, Wilson DJ, Alderete JF, et al. Targeted muscle reinnervation in upper extremity amputation in military hand surgery: A systematic review. *Hand Surgery and Rehabilitation*. 2023 oct;42(5):392-9.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

MEDLINE		
1	*Amputation/	10452
2	*Amputation, Surgical/	10452
3	*Amputation Stumps/	2070
4	(amput* or postamput* or post-amput* or residual limb* or phantom limb or phantom-limb or neuroma* or extremity trauma or trauma injur* or limb loss or missing limb*).ti,ab,kw	66538
5	1 or 2 or 3 or 4	67919
6	Upper Extremity/ir or Upper Extremity/su	1795
7	Lower Extremity/ir or Lower Extremity/su	3434
8	Phantom Limb/ir or Phantom Limb/su	80
9	6 or 7 or 8	5094
10	(targeted muscle reinnervation or TMR or nerve docking or targeted nerve implantation).ti,ab.	2624
11	((reinnervat* or re-innervat* or re-nerve* or renerve* or innervate*) adj2 target*).ti,ab,kw	914
12	*Nerve transfer/	1956
13	10 or 11 or 12	5212
14	5 and 13	321
15	9 and 13	96
16	14 or 15	377
17	(letter or editorial or historical article or comment).pt.	2486508
18	exp animals/ not humans/	5101452
19	17 or 18	7504527
20	16 not 19	330
21	limit 20 to yr="2000 -Current"	323

Embase		
1	'amputation'/mj/exp	19104
2	'amputation stump'/mj/exp	1488
3	amput*:ti,ab,kw OR postamput*:ti,ab,kw OR 'post amput*':ti,ab,kw OR 'residual limb*':ti,ab,kw OR 'phantom limb':ti,ab,kw OR neuroma*:ti,ab,kw OR 'extremity trauma':ti,ab,kw OR 'trauma injur*':ti,ab,kw OR 'limb loss':ti,ab,kw OR 'missing limb*':ti,ab,kw	86568
4	#1 OR #2 OR #3	89639
5	'upper limb'/mj/exp	107518
6	'lower limb'/mj/exp	150909
7	'phantom limb'/mj/exp	1412
8	#5 OR #6 OR #7	254569

9	'targeted muscle reinnervation':ti,ab,kw OR tmr:ti,ab,kw OR 'nerve docking':ti,ab,kw OR 'targeted nerve implantation':ti,ab,kw	3071
10	((reinnervat* OR 're innervat*' OR 're nerve*' OR renerve* OR innervate*) NEAR/2 target*):ti,ab,kw	1010
11	'nerve transplantation'/mj/exp	5408
12	#9 OR #10 OR #11	9194
13	#4 AND #12	410
14	#8 AND #12	324
15	#13 OR #14	667
16	letter:it OR comment:it OR editorial:it	2004543
17	'animal'/exp NOT 'human'	5432025
18	#16 OR #17	7397280
19	#15 NOT #18	581
20	#15 NOT #18 AND [2000-2023]/py	493

CINAHL

1	(MH Amputation)	7696
2	(MH "Amputation, Surgical")	2568
3	(MM "Amputation Stumps")	295
4	((TI amput* OR AB amput*) OR (TI postamput* OR AB postamput*) OR (TI post-amput* OR AB post-amput*) OR (TI "residual limb*" OR AB "residual limb*") OR (TI "phantom limb" OR AB "phantom limb") OR (TI phantom-limb OR AB phantom-limb) OR (TI neuroma* OR AB neuroma*) OR (TI "extremity trauma" OR AB "extremity trauma") OR (TI "trauma injur*" OR AB "trauma injur*") OR (TI "limb loss" OR AB "limb loss") OR (TI "missing limb*" OR AB "missing limb*"))	18413
5	(S1 OR S2 OR S3 OR S4)	21839
6	(MH "Upper Extremity")	9086
7	(MH "Lower Extremity")	15563
8	(MH "Phantom Limb")	675
9	S6 OR S7 OR S8	24075
10	((TI "targeted muscle reinnervation" OR AB "targeted muscle reinnervation") OR (TI TMR OR AB TMR) OR (TI "nerve docking" OR AB "nerve docking") OR (TI "targeted nerve implantation" OR AB "targeted nerve implantation"))	238
11	((((TI reinnervat* OR AB reinnervat*) OR (TI re-innervat* OR AB re-innervat*) OR (TI re-nerve* OR AB re-nerve*) OR (TI renerve* OR AB renerve*) OR (TI innervate* OR AB innervate*)) N2 (TI target* OR AB target*))	90
12	(MM "Nerve transfer")	3974
13	S10 OR S11 OR S12	320
14	S5 AND S13	58
15	S9 AND S13	31
16	S14 OR S15	64
17	((PT letter) OR (PT editorial) OR (PT "historical article") OR (PT comment))	734116
18	(MH animals+) NOT (MH humans)	105383
19	S17 OR S18	828412
20	S16 NOT S19	62
21	S16 NOT S19	62

CDSR / CENTRAL (Cochrane Library)		
1	[mh ^Amputation]	582
2	[mh ^"Amputation, Surgical"]	582
3	[mh ^"Amputation Stumps"]	66
4	("amput*" or "postamput*" or "post-amput*" or "residual limb*" or "phantom limb" or "phantom-limb" or "neuroma*" or "extremity trauma" or "trauma injur*" or "limb loss" or "missing limb*"):ti,ab,kw	863
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1388
6	MeSH descriptor: [Upper Extremity] explode all trees	9038
7	MeSH descriptor: [Lower Extremity] explode all trees	8751
8	MeSH descriptor: [Phantom Limb] explode all trees	172
9	#6 OR #7 OR #8	17239
10	(targeted muscle reinnervation or TMR or nerve docking or targeted nerve implantation):ti,ab,kw	200
11	((reinnervat* OR re-innervat* OR re-nerve* OR renerve* OR innervate*) NEAR/2 target*):ti,ab,kw	18
12	[mh ^"Nerve transfer"]	30
13	#10 OR #11 OR #12	231
14	#5 AND #13	12
15	#9 AND #13	16
16	#14 OR #15	20

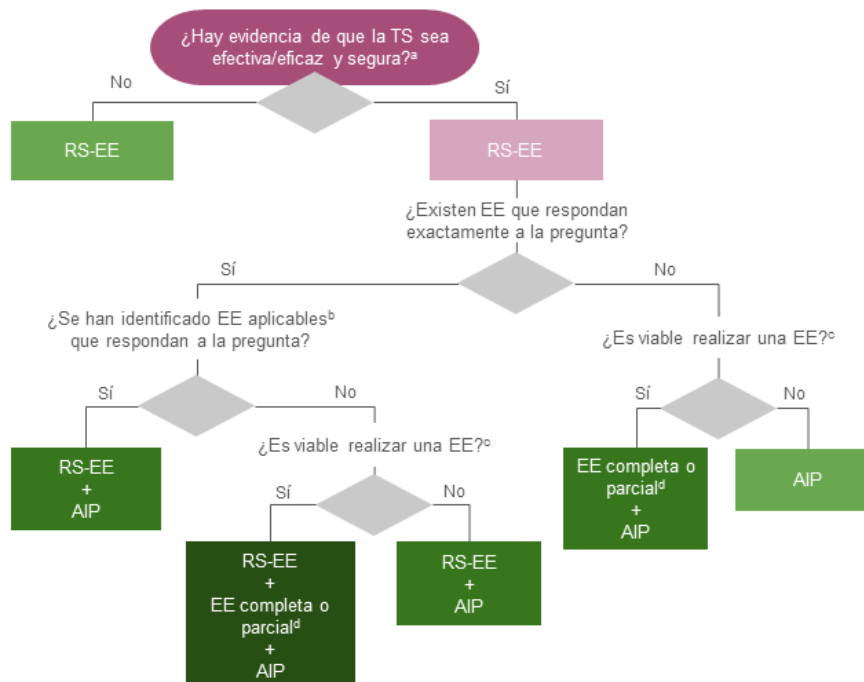
Web of Science (WOS)		
1	TI=((amput* or postamput* or post-amput* or residual limb* or phantom limb or phantom-limb or neuroma* or extremity trauma or trauma injur* or limb loss or missing limb*)) OR AB=((amput* or postamput* or post-amput* or residual limb* or phantom limb or phantom-limb or neuroma* or extremity trauma or trauma injur* or limb loss or missing limb*)) OR TS=((amput* or postamput* or post-amput* or residual limb* or phantom limb or phantom-limb or neuroma* or extremity trauma or trauma injur* or limb loss or missing limb*))	207453
2	TI=((targeted muscle reinnervation or TMR or nerve docking or targeted nerve implantation)) OR AB=((targeted muscle reinnervation or TMR or nerve docking or targeted nerve implantation))	8443
3	TI=((targeted muscle reinnervation or TMR or nerve docking or targeted nerve implantation)) OR AB=((targeted muscle reinnervation or TMR or nerve docking or targeted nerve implantation)) OR AK=((reinnervat* or re-innervat* or re-nerve* or renerve* or innervate*) NEAR/2 target*) OR KP=((reinnervat* or re-innervat* or re-nerve* or renerve* or innervate*) NEAR/2 target*)	8694
4	#2 OR #3	8694
5	#4 AND #1	479
6	(#4 AND #1) AND (PY= ("2023" OR "2022" OR "2021" OR "2020" OR "2019" OR "2018" OR "2017" OR "2016" OR "2015" OR "2014" OR "2013" OR "2012" OR "2011" OR "2010" OR "2009" OR "2008" OR "2007" OR "2006" OR "2005" OR "2004" OR "2003" OR "2002" OR "2001" OR "2000"))	476

Anexo 2. Algoritmo para la realización de evaluación económica en ETS

Algoritmo para la realización de EE en ETS

AIP: análisis de impacto presupuestario
 EE: evaluación económica
 ETS: evaluación de tecnologías sanitarias
 RS-EE: revisión sistemática de evaluaciones económicas
 TS: tecnología sanitaria

(a) ¿La TS es, al menos, no inferior al comparador?
 (b) EE aplicable: EE realizada en España, reciente, independiente y de calidad (valorar con escala de aplicabilidad, ej. NICE)
 (c) La viabilidad toma en cuenta la disponibilidad de información mínima y de recursos humanos, informáticos, etc.
 (d) EE:
 - EE completa - análisis de coste-efectividad, coste-utilidad o coste-minimización
 - EE parcial - estudio de costes

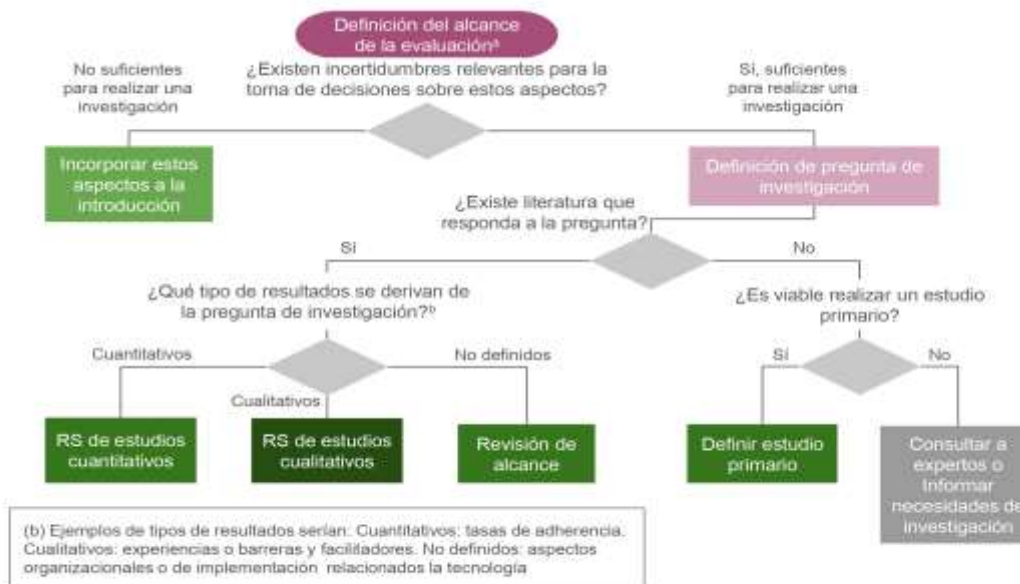


Anexo 3. Algoritmo para la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

ALGORITMO PARA LA EVALUACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, ORGANIZATIVOS, DE PACIENTES, SOCIALES, Y AMBIENTALES

(a) Para esta valoración del alcance se realizará una búsqueda iterativa adoptando categorías analíticas del marco evaluativo del Core Model 3.0, de EUnetHTA [1], del marco GRADE Evidence to Decision (EtD) para la toma de decisiones sobre sistemas sanitarios y salud pública [2] y del marco "VALues In Doing Assessments of healthcare Technologies" (VALIDATE) [3].

RS: Revisión sistemática

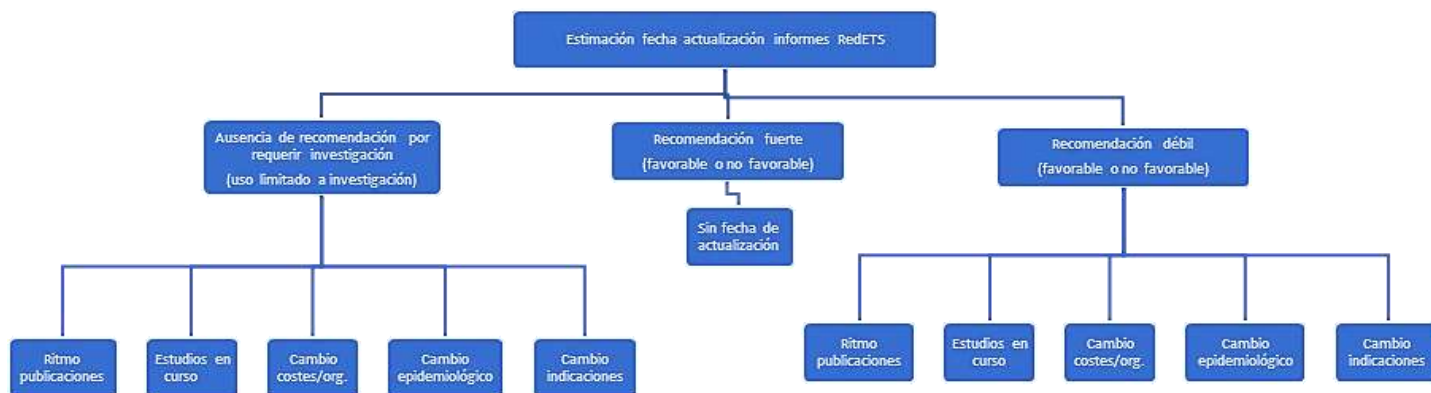


[1] EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model © Version 3.0, 2018.

[2] Moher J, Oerlemans AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Plottier S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. Health Res. Policy Syst. 2018 may 29;16(1):45.

[3] The VALIDATE handbook: An approach on the integration of values in doing assessments of health technologies. Radboud University Press; 2022

Anexo 4. Estimación fecha de actualización del informe



Anexo 5. Revisiones al informe

Revisores externos (RE)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RE1: En líneas generales, este Informe me parece que está bien realizado. Desde el punto de vista metodológico, se ha realizado una revisión sistemática (RS) bastante completa empleando varias bases de datos, con unos objetivos y unas preguntas de investigación claras y un análisis completo de calidad metodológica. Quizás me llame la atención que no se haya utilizado Scopus (ni tampoco PubMed, aunque pertenece al mismo grupo que Medline y Cinahl, que sí fueron empleadas). Además, tampoco quiero dejar de señalar que me parece que esta RS tiene mucho trabajo, el cual no ha debido ser para nada fácil teniendo en cuenta la fuente tan diversa de procedencia de los datos (número y diversidad de tipos de estudio). Por otra parte, los resultados responden a los objetivos y preguntas de investigación, y, aunque la discusión parece algo justa (tal vez por el limitado número de publicaciones de calidad y la novedad de la técnica investigada), las conclusiones y las recomendaciones dadas son acordes a dichos resultados. RE2: El presente informe plantea un trabajo de revisión sistemática para la evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la técnica de reinervación muscular dirigida en personas con extremidades amputadas. En general el informe está correctamente fundamentado, y se encuentra en cumplimiento de los criterios de la declaración PRISMA 2020 (<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>), en su mayoría. Los objetivos son plausibles y están en coherencia con el diseño metodológico, sin embargo, el objetivo principal no refleja de manera clara variables de resultado estudiadas; de esta manera, el término "resultados sobre el control protésico de personas", no queda suficientemente conectado o definido con sus variables analizadas. En este sentido se me plantea la mayor incertidumbre del informe, ya que establecer como objetivo de la revisión realizar un análisis coste-efectividad, cuando no existe ningún estudio al respecto, implica que no se puede plantear como objetivo desde el punto de vista científico, porque realmente no se puede realizar ninguna revisión ni sistematización al respecto. Además, tampoco debería	RE1: En relación a las bases de datos consultadas, se han seguido las recomendaciones del manual metodológico de EUnethTA en el que se establece que además de MEDLINE, se deben buscar en otras bases de datos bibliográficas como Embase y CENTRAL para identificar todos los estudios relevantes publicados sobre el tema de interés. De manera complementaria, se ha consultado CINAHL debido al área de conocimiento específico que abarca para aprobar la pregunta de investigación y WOS, dada la disponibilidad institucional en su acceso, no siendo posible esto último con Scopus. En relación a Pubmed, pese a las ventajas que ofrece, la elección de consultar MEDLINE a través de la sintaxis de OVID en su lugar, se fundamenta también en la necesidad de mantener un alto nivel de control sobre la sintaxis y mejorar la replicabilidad de los resultados en el tiempo, es decir, garantizar que el informe pueda ser "actualizable". En este sentido, Pubmed tiene ciertas limitaciones a lo largo de las actualizaciones (menos control de la sintaxis y cambios en el funcionamiento de los algoritmos internos para las consultas cada cierto tiempo) y por ello no se ha contemplado su consulta. RE2: Se ha modificado el término control protésico por el de funcionalidad como se sugiere.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	de constituir un elemento de elección en primera instancia para su implantación dentro de un Sistema de Salud. De hecho, existen un gran número de intervenciones con claros beneficios para los pacientes en términos de efectividad, que están implantados dentro de los Sistemas de Salud, de los que no se disponen de datos fiables de coste-efectividad, entendidos en gran parte en términos económicos, cuando los beneficios esperados son claramente superiores en términos clínico/sociosanitarios. Sin embargo, si puede reflejarse en la memoria que no se pudo realizar dicho análisis por no encontrar evidencia disponible. Si bien es cierto, por otra parte, que tras la lectura del informe, parece concurrir otra circunstancia, ya que dicha información ha sido especialmente requerida por el Ministerio competente, en cuyo caso, este requerimiento de carácter científico podría ser ignorado. Para la consecución de los objetivos anteriormente mencionados, los investigadores plantean una metodología de revisión sistemática, que en algunos casos, además de la síntesis cualitativa se procede a hacer una síntesis cuantitativa mediante metaanálisis. En este sentido, algunas cuestiones metodológicas requieren ser mejoradas o clarificadas, con el objetivo de optimizar la comprensión de algunos aspectos analizados. Sin embargo, en general, se ha planteado un trabajo extenso, minucioso, sobre una metodología científica sólida y con un alto valor de trasferencia clínica.	El dominio económico debe estar incluido en la ETS, como indica el Core Model de EUnetHTA (https://www.eunetha.eu/hta-core-model/). Por tanto, un objetivo inicial de todo informe de ETS es evaluar este dominio. En el caso particular de este informe, la revisión sistemática de la literatura ha dado como resultado que no existe ningún estudio que cumpla los criterios de inclusión considerados, lo cual es un resultado en sí mismo relacionado con las necesidades de investigación sobre la RMD. Se ha mejorado la redacción de los resultados para facilitar la comprensión del lector.
Resúmenes	RE1: En relación al resumen en lenguaje no especializado: Me parece claro y perfectamente comprensible. Incluyo alguna corrección lingüística en la copia del Informe adjunto. En relación al resumen ejecutivo: Me parece adecuado y bien estructurado. Se hace un sumario conciso de los distintos apartados del Informe, con unas conclusiones y recomendaciones acordes a los hallazgos presentados. Incluyo alguna corrección lingüística en la copia del Informe adjunto. RE2: 1. El resumen ejecutivo se plantea de manera estructurada, resaltando los aspectos más importantes del informe. Sin embargo, la frase “La RMD cuenta con cierta evidencia procedente de experiencias de uso principalmente en Estados Unidos desde 2004, que respaldan su uso como una alternativa...”, resulta en la utilización de términos repetitivos. Asimismo, en la metodología aparece “...publicados en español o ingles...”, que se debe de corregir ortográficamente.	RE1: Se ha corregido la redacción como se sugiere. RE2: 1. Se han corregido las erratas señaladas. 2. Se ha modificado el término control protésico por el de funcionalidad, como se sugiere. 3. En el Resumen y en la Discusión se ha sustituido el título del epígrafe “Coste-efectividad” por “Coste-efectividad y análisis económico”. 4. Se han corregido las erratas señaladas. 5. Se ha conservado el elemento visual referenciado pues hace referencia a la

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	2. Por otra parte, debe de clarificarse en el objetivo general que entienden los autores por "resultados sobre el control protésico de personas", ya que posteriormente no se ve a conexión clara con las variables de estudio analizadas. 3. La evaluación económica planteada, queda recogida en el resumen dentro del análisis coste-efectividad, sin embargo, en el informe se plantean como dos sistemáticas independientes. Se debe clarificar dicho aspecto realizando las correcciones necesarias en el resumen o en informe. 4. Revisión ortográfica de "...revisiones de alcance, revisiones realistas, revisiones integrativas, revisiones narrativas con base empirica. consenso." 5. Eliminar el elemento visual incluido en "La calidad de la evidencia sobre las variables de resultado finales calificadas como críticas e importantes para la toma de decisión, ha sido clasificada como muy baja (⊕)". 6. El apartado de resultados sobre efectividad y seguridad, no permite obtener un reflejo claro de los resultados de las variables descritas en la metodología del resumen, de hecho, sólo se hace referencia a la variable de dolor (que en muchos aspectos resulta reiterativa, ya que las primeras líneas expresan la misma idea de manera general y luego más específica), a la prevención de neuromas (que no se recoge previamente como variable) y funcionalidad. No quedan reflejadas las variables de satisfacción, psicológicas etc., que se han nombrado previamente en los métodos. 7. El párrafo "En resumen, según la evidencia disponible, actualmente no es posible establecer conclusiones sólidas acerca de la efectividad de la RMD para la reducción del dolor, prevención de neuromas y mejora de la funcionalidad en personas con amputación mayor de extremidades superiores e inferiores, por lo que se precisa de la realización de estudios adicionales que permitan evaluar su potencial efectividad de manera más exhaustiva.", corresponde más a una conclusión que a un resultado y por tanto, se debe considerar su inclusión en el apartado correspondiente. 8. En el apartado de resultados se incluye "Los hallazgos se presentan en base a las categorías de GRADE: aceptabilidad, equidad y factibilidad.", que forma parte del apartado de metodología. 9. La frase "Los resultados muestran que la RMD puede mitigar gran parte del dolor del neuroma, de la cavidad, de los nervios y del dolor de miembro fantasma.", incluida en el apartado de resultados de los Aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, no responde a los resultados esperados de dicho apartado y sí en términos de efectividad.	calidad de la evidencia evaluada a través de la metodología GRADE (⊕○○○). 6. Se ha modificado la redacción para explicitar que ninguno de los estudios incluidos evaluó variables psicológicas. 7. Se ha eliminado el párrafo resumen señalado de los resúmenes, conservándose únicamente en el apartado V. Discusión. 8. Se ha corregido la errata señalada. 9. El análisis temático realizado para los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales ha permitido agrupar los hallazgos en los ejes de aceptabilidad, factibilidad y equidad. Estos son resultados que emergen del proceso de análisis, que en este caso, coinciden con el marco de análisis y las categorías de GRADE. Se agrega este matiz en el apartado de resultados para explicar mejor lo que se señala. 10. En el apartado sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales se presentan los resultados desde el punto de vista de las percepciones y experiencias de los profesionales y expertos consultados en los estudios sobre la RMD, para quienes esta intervención se percibe como efectiva. Se mejora la redacción del resumen para precisar este aspecto. 11. Se ha mejorado la redacción de las conclusiones aludiendo a los resultados disponibles, es decir, para las variables de estudio que han podido ser evaluadas. 12. Se han corregido las erratas señaladas en el resumen en lenguaje no especializado.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	10. En cuanto al apartado de conclusiones, en general deben de responder a los objetivos del estudio. En este sentido, no se encuentra ninguna conclusión ni tampoco resultado claro que responda al objetivo “resultados sobre el control protésico de personas”. Asimismo, se deben de considerar incluir una conclusión que incluya todas las variables de estudio mencionadas en el análisis de efectividad (no solo dolor, neuroma y funcionalidad). Para el lector, sería muy clarificador establecer una conclusión por cada uno de los objetivos planteados. 11. Finalmente señalar, que en general los autores deben considerar reducir el número de abreviaturas utilizadas al mínimo indispensable, ya que las mismas dificultan la comprensión de este apartado. 12. En el resumen en lenguaje no especializado se deben de atender las siguientes cuestiones: ○ Corrección de redacción (pag.15): “La pérdida de una extremidad puede producirse por diferentes causas conlleva...” ○ Corrección de redacción (pag.15): “La RMD se puede hacerse en dos momentos...” ○ Hacer las modificaciones pertinentes en consonancia con el resumen ejecutivo.	
Introducción	RE1: Me parece que este apartado establece el marco sobre el que se ciñe el Informe de una forma adecuada, salvo por la Ilustración 1 (p. 35). Esta ilustración se señala que se toma de la referencia nº 20 (Di Valerio et al.). Inicialmente, la referencia de Di Valerio et al. es de 2022, no de 2019 como indica la redacción del encabezado de la Ilustración. Por otra parte, este esquema gráfico no aparece en esta referencia, pero sí en la de Dumanian et al., de 2019, y que corresponde con la referencia nº 22 del Informe: Dumanian GA, Potter BK, Mioton LM, Ko JH, Cheesborough JE, Souza JM, et al. Targeted Muscle Reinnervation Treats Neuroma and Phantom Pain in Major Limb Amputees: A Randomized Clinical Trial. Ann Surg. 2019 Aug;270(2):238-246. Doi: 10.1097/SLA.0000000000003088 Finalmente, en relación a esta Ilustración 1, creo que sería mejor que el título explicativo de la figura fuese tras ella, tal como señala la normativa Vancouver, así como que su denominación fuese Figura 1. Si tienen en consideración esta sugerencia, implicaría reenumerar las figuras del Informe. Por otra parte, los objetivos me parecen ajustados a lo que se pretende y las preguntas de investigación acordes a dichos objetivos.	RE1: Se ha mantenido la cita para la ilustración 1 (ahora Figura 1), ya que se dicha imagen se ha tomado de la publicación de Valerio et al. 2019 y se ha traducido al castellano (referencia 20). Se ha considerado más apropiada esta referencia e imagen como que la de Dumanian et al. 2019, ya que en esta última referencia se muestra el procedimiento seguido para cada grupo en dicho estudio. En relación a la denominación de la “Ilustración 1”, se ha modificado por “Figura 1” tal y como se sugiere. RE2: Se ha simplificado el título del informe para evitar generar expectativas inexactas sobre su contenido y alcance.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RE2: El título establecido por los autores plantea un análisis de efectividad, seguridad y coste-efectividad de la tecnología de estudio, sin embargo, el documento también recoge un análisis de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, que no queda suficientemente reflejado. Asimismo, atendiendo a los criterios PRISMA 2020 se recomienda identificar en el título del informe el tipo de estudio; una revisión sistemática o en su caso metaanálisis. En general la introducción se encuentra bien fundamentada y referenciada respondiendo a los criterios básicos de escritura de textos biomédicos. Asimismo se incluye un apartado específico de objetivos y de preguntas PICO. En dichos objetivos se debería de clarificar las variables resultado que están en coherencia con el “el control protésico”, ya que por su amplitud terminológica puede confundir en los distintos apartados posteriores (ver siguientes comentarios).	Aunque ciertamente los criterios PRISMA recomiendan incluir el diseño del estudio en el título de las revisiones sistemáticas, esta recomendación no siempre aplica en el marco de los informes de ETS, ya que se suelen utilizar otros diseños de estudios, además de las revisiones sistemáticas, para evaluar los diferentes dominios que se incluyen en el informe de ETS. Se ha modificado el término control protésico por el de funcionalidad como se sugiere.
Metodología	RE1: En este apartado, solo quisiera señalar como opción de mejora: - Sería recomendable una versión más actualizada de la referencia nº 31 dada la fecha en que se va a publicar este Informe. En el presente enlace disponen de la información: https://training.cochrane.org/handbook - La referencia nº 36 ya dispone hace tiempo de información completa: Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evid Synth. 2020;18(10):2127-33. Doi: 10.11124/JBISRIR-D-19-00099 - Podrían valorar también añadir como referencia el GRADE Handbook, disponible online: https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html - Habría que revisar y, posiblemente, reenumerar las referencias a partir de la nº 41. Después de esta (en la página 49), las siguientes que aparecen son dos referencias del Core Model 3.0 de EUnetHTA en la página 51 (35 y 36), lo cual diría que es incorrecto. La referencia de la EUnetHTA diría que es la nº 45 según el apartado Referencias. - Creo que las referencias nº 41 y 44 son la misma. - En el apartado III.7.1. no se indica si los Hospitales Asepeyo y FREMAP de Barcelona aceptaron, declinaron o no contestaron. Incluyo alguna corrección lingüística en la copia del Informe adjunto. RE2: En general la metodología ha sido redactada en el cumplimiento de los criterios PRISMA, especificándose los criterios de inclusión y exclusión en cada caso, recogiendo las principales bases de datos consultadas y fuentes de información en general, así como el período temporal de consulta y las estrategias	RE1: Se han actualizado las referencias y se ha corregido la redacción de esta sección según las sugerencias recibidas. RE2: Se ha mejorado la redacción como se sugiere. Se trata de una omisión por error y se ha corregido. Al igual que en la sección de efectividad y seguridad, la extracción de datos de los estudios incluidos en la evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales fue llevada a cabo por una revisora y comprobada por una segunda revisora. Se ha corregido la errata señalada. Efectivamente, no se han utilizado herramientas de automatización durante el proceso de revisión de la evidencia.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	de búsqueda incluidas en ANEXOS. Asimismo se recoge adecuadamente el proceso de selección de estudios, y la recolección de datos por revisores independientes. Los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios, con sus respectivas herramientas según el tipo de estudio, también han sido incluidos. No queda claro en el informe si se han utilizado herramientas de automatización durante el proceso. Se han planteado adecuadamente los métodos para la evaluación de la síntesis cualitativa y cuantitativa, procediendo a la utilización de medidas de tamaño del efecto en su caso. Revisar la redacción del siguiente párrafo para su clarificación: “El sistema GRADE contempla varias dimensiones a partir de las cuales se establece la calidad de la evidencia para cada variable crítica fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja.” Revisar la redacción del siguiente párrafo para su clarificación: “...cruzaba un efecto estandarizado de 0.30 a favor o en contra de la intervención.” Justificación de por qué la extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor en el caso del análisis de la efectividad y seguridad mientras que evaluación de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales relativos a la tecnología se realizó mediante una sola revisora.	
Resultados	RE1: Considero que en este apartado se señalan los principales resultados según los objetivos planteados para el presente Informe. No obstante, señalar algunas cuestiones a tener presente: - En el 2º párrafo del apartado IV.1.1. se indica que se revisaron 138 trabajos a texto completo y, adicionalmente, por el sistema de alertas, se identificaron 4 RS y 3 estudios primarios. Estos números no se pueden deducir de la Figura 1 de la página 60, pues en ella se habla de 94 trabajos revisados a texto completo + 3 estudios primarios identificados por el sistema de alertas. Para no dar lugar a equívocos o dudas, creo que se deberían revisar estos números o, en su caso, ajustar la redacción al diagrama de flujo de la Figura 1. - Por otra parte, como señalaba en un comentario anterior, según normativa Vancouver, el título explicativo en caso de figuras va después de las mismas. En caso de tener presente esta consideración, habría que hacerlo con todas las que aparecen en el Informe, sobre todo en este apartado cuarto de Resultados.	RE1: Se ha corregido una errata del apartado IV.1.1. y la redacción correspondiente a la Figura y sistema de alertas. También se ha corregido la redacción de esta sección acorde al resto de sugerencias recibidas.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	- Página 60, 2º párrafo, señala 28 artículos incluidos y creo que a la relación le falta la referencia nº 84. - En la Tabla 4 se debería usar la coma para separar los decimales, se debe señalar en la leyenda de abreviaturas el significado de todas las que aparecen en la tabla (no está indicado el significado de "N.I.") y las abreviaturas debieran ordenarse alfabéticamente. Además de esto, y dado que ocupa más de una página (pp. 63-72), sería mejor que en cada una de ellas se repitiese el encabezado para facilitar a qué información hace referencia cada columna. En caso de aceptar esta sugerencia, habría que hacer lo mismo con el resto (como la 6 o la 10, o la existente en el Anexo 6). - Creo que en algún momento de la redacción sobre el riesgo de sesgo de los estudios observacionales con grupo control (pp. 73-74) se debiera hacer referencia a la Figura 4 para que el lector del Informe sepa en qué momento es adecuado fijarse en ella o, cuando menos, sepa que hay una representación gráfica sobre dicha evaluación del riesgo de sesgo de esos estudios. - Hay una frase en la p. 99 que no entiendo (indicado en el pdf adjunto). Incluyo alguna corrección lingüística en la copia del Informe adjunto. RE2: 1. El inicio del apartado resultados comienza con "La búsqueda electrónica produjo 1374 referencias, 901 tras eliminar duplicados utilizando la aplicación Deduklick [46] (Tabla 3)." Dicho contenido parece hacer referencia a las búsquedas globales, sin embargo arroja los mismos datos identificados posteriormente para el análisis de efectividad y seguridad, de manera específica. Se requiere por tanto unificar esta información en su apartado correspondiente o clarificar en su defecto. 2. Identificación de las figuras 1, 17 y 18 como diagrama de flujo. 3. Considerar la modificación de las tablas con las características de los estudios, incluyendo en cada página el encabezado de cada columna y señalando en el título que se trata de una continuación. Este procedimiento es habitual en las revistas y ayuda a poder hacer una lectura crítica de la tabla sin perder la orientación del contenido. 4. En cuanto a las medidas de resultado en relación al objetivo principal, sólo en 5 estudios se reportan la evaluación del control protésico. En el estudio de Miller (2008), se especifica levemente en que consiste, en el estudio del Salminger (2019) aparece también levemente y no de manera relacionada con	RE2: 1. Se ha mejorado la redacción como se sugiere. 2. Se ha mantenido el término "Figura". 3. Para cada tabla se ha incluido el encabezado de cada columna en cada página como se sugiere. 4. Se ha modificado el término control protésico por el de funcionalidad como se sugiere. 5. Se ha especificado en los títulos de los epígrafes que el término "Eventos" corresponde al "número de personas", tal y como se señalaba en el texto. 6. Se ha mejorado la redacción de los resultados como se sugiere. 7. Se ha eliminado el espacio. 8. Se ha añadido la consideración de plantear estudios de superioridad para la RMD en el apartado V.5.1.2, como se sugiere.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	el anterior, en el estudio de Valerio 2021 no se recoge como se cuantificó y en el resto parecen ser medidas relacionadas con la capacidad funcional. En este sentido sería muy necesario unificar el objetivo principal con las variables resultado y ser consistentes en todo el informe. Los autores pueden valorar utilizar el término funcionalidad o capacidad funcional en vez de control protésico. De hecho en el apartado de resultados, "Control protésico y mejora funcional", está dentro del apartado de "Funcionalidad" (Pag. 91). 5. En la página 79, ¿con el término "Eventos" se refieren a "número de eventos"? Clarificar. 6. En general, a la hora de redactar los resultados creo que sería positivo redactarlos en términos de efectos clínicos producidos. Por ejemplo (pag.79) "Los resultados del MA mostraron diferencias significativas a favor de la RMD en el número de personas que presentaron dolor residual en comparación al grupo control." podría redactarse en los siguientes términos: "Los resultados del MA mostraron que el número de personas que presentaron dolor residual fue significativamente menor en el grupo de la RMD en comparación al grupo control." 7. En la página 86 hay un espacio en blanco, que no existe en apartados anteriores. 8. En la página 126, en el apartado "V.5.1.2 Relacionadas con la comparación de las diferentes tecnologías.", los autores podrían considerar especificar la necesidad de plantear estudios de superioridad para la RMD, en cuanto a esos grupos de comparación, ya que la diferencia clínica mínimamente detectable debería de ser superior al grupo de comparación propuesto con las "tecnologías" (intervenciones) utilizadas en la actualidad (p.e., cirugía de amputación, técnicas para el manejo de neuromas, etc.). 9. En general, tras la revisión del apartado de resultados no se ha encontrado ningún análisis específico de efectividad referente a la variables psicológicas enumeradas en la metodología y en el resumen (pag.20, 42). Este aspecto debe de ser consistente a lo largo del informe. 10. Asimismo, se les insta a los autores a considerar reducir el número de abreviaturas utilizadas al mínimo indispensable también en dicho apartado.	9. En el apartado III.1.1.5. se planteó evaluar la salud mental (ansiedad, depresión, estrés,...) como una medida de resultado de interés para el informe, no obstante, tal y como se indica en las tablas 4,5 y 7, no fue medida en ninguno de los estudios incluidos, por lo que no se ha podido informar acerca de esta variable. Esta aclaración se ha incluido en el apartado IV.1.4. 10. Se ha intentado reducir al mínimo el número de abreviaturas en el informe.
Discusión	RE1: En líneas generales, la discusión es clara y contrasta resultados. Este contraste resulta, básicamente, entre los propios artículos hallados (ECA y EO con o sin grupo control), pero no respecto a otras posibles publicaciones. Dada la RS realizada, es posible que no sea posible hallar nuevos trabajos al respecto, pero eso hace que algún apartado, como el V.2 Coste-efectividad, no aporte nada a	RE1: Se comenta el estudio de Deeyor et al. (2022) en la discusión, apartado V.2. RE2:

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	mayores de lo que ya se señalara en el apartado de Resultados. Por ejemplo, el trabajo de Deeyor et al., de 2022, habla de que los costes globales tras RMD o tras amputación tradicional no difieren significativamente tras un año (datos de USA). Esta podría ser una perspectiva a valorar para su inclusión. La referencia completa es (aunque está dentro de los estudios excluidos): Deeyor ST, Kisana HM, Hui CH, Stecher C, Hustedt JW. Targeted Muscle Reinnervation Does Not Increase the Risk of Postsurgical Complication or Overall Cost. <i>Plast Reconstr Surg Glob Open</i>. 2022;10(8):e4488. doi: 10.1097/GOX.0000000000004488. RE2: El apartado de discusión debe de comentar las controversias encontradas y dejar para el apartado de conclusiones, las síntesis relevantes. Por ello se debe de considerar la inclusión del siguientes párrafo en su apartado correspondiente: "En resumen, según la evidencia disponible, actualmente no es posible establecer conclusiones sólidas acerca de la efectividad de la RMD para la reducción del dolor, prevención de neuromas y mejora de la funcionalidad en personas con amputación mayor de extremidades superiores e inferiores, por lo que se precisa de la realización de estudios adicionales que permitan evaluar su potencial efectividad de manera más exhaustiva." Valorar unificar el apartado de coste-efectividad y estudio de costo económico bajo un mismo epígrafe con un título diferenciador que recoja ambas perspectivas. En el apartado de discusión, resumen etc., aparecen bajo el mismo título (coste-efectividad) mientras que en el resto aparecen de forma separada. Al igual que se recogen las limitaciones de la revisión realizada, creo que sería muy positivo recoger las fortalezas.	Se ha decidido mantener el párrafo en la discusión, aunque se eliminó de los resúmenes. En el Resumen y en la Discusión se ha sustituido el título del epígrafe "Coste-efectividad" por "Coste-efectividad y análisis económico". Se ha mejorado la redacción del apartado V.4., como se sugiere y se han incluido las fortalezas y limitaciones relacionadas con la evaluación del coste-efectividad y aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales.
Conclusiones	RE1: Las conclusiones me parecen claras y directas, estando ligadas a los resultados hallados y los objetivos planteados a la hora de realizar este Informe. Por su parte, el apartado VII. Recomendaciones, me parece acertado y coherente con los hallazgos expresados en este Informe. RE2: En cuanto a las conclusiones, se deben de redactar teniendo en cuenta las consideraciones expresadas en apartados anteriores, dada la importancia en la concordancia con los objetivos. En este sentido además de reformular la primera conclusión, deberían de contemplarse de manera más clara las principales conclusiones con respecto a las consideraciones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales relacionadas con la RMD y a las necesidades de investigación y medidas de resultado estándares analizadas.	RE2: Se ha mejorado la redacción de la primera conclusión en relación a la efectividad y seguridad. En relación con las consideraciones éticas, legales, organizativas, sociales y ambientales relacionadas con la RMD se abordan en la 5ª y 6ª conclusión. Se ha añadido una conclusión relacionada con las necesidades de investigación y medidas de

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	Dichas modificaciones deben de estar en consonancia con el resumen estructurado y el resumen en lenguaje no especializado.	resultado estándares y específicas que se han identificado.
Anexos	RE1: Me parecen adecuados. Algunas consideraciones: - Los gráficos (algoritmos de los Anexos 2 y 3) se ven bien, aunque le falte un poco de nitidez a la letra de menor tamaño (quizás se deba a que parece que el color de la letra es gris, en lugar de negra). - El que se ve algo borroso es el gráfico del Anexo 4. - Sugeriría, al igual que ya lo hice previamente, que la tabla del Anexo 6 siempre mostrase el encabezado de la misma en cada una de las páginas. Facilita al lector siempre no tener dudas sobre lo que representa cada columna de la misma. RE2: Los anexos incluyen información relevante que atestigua la solidez y transparencia del proceso.	RE1: Se ha tratado de mejorar la calidad de las imágenes y para cada tabla se ha incluido el encabezado de cada columna en cada página como se sugiere.
Otros comentarios	RE1: Tal y como señalo en un comentario en el pdf anexo al inicio del apartado de Referencias, creo que este apartado se debiera revisar para ajustarlo a la normativa Vancouver (que es la habitualmente seguida en Ciencias de la Salud). RE2: Atendiendo a los criterios PRISMA, sería recomendable clarificar si existe un registro previo del trabajo de revisión indicando la base de acceso al protocolo con su número de identificación, o declarar que no se ha redactado ningún protocolo y no ha existido registro previo para su realización.	RE1: El informe sigue las normas de estilo y forma, incluyendo el formato de referencias, que establece la RedETS. RE2: Previo al desarrollo del informe se desarrolló un protocolo que abordó cada uno de los dominios evaluados. El protocolo fue desarrollado por los coautores del informe y revisado por los representantes de asociaciones de pacientes, sociedades científicas e industria (ver apartados de “Contribución de los autores, colaboradores y revisores externos” y “Representantes de asociaciones de pacientes, sociedades científicas e industria”). Finalmente, y antes del desarrollo del informe, el protocolo contó con la aprobación del Ministerio de Sanidad.
RE1: Gustavo Rodríguez Fuentes (Universidad de Vigo, Área de Fisioterapia, Departamento de Biología Funcional y de Ciencias de la Salud. Grupo de investigación HealthyFit (GHI22), Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), SERGAS-UVIGO) RE2: María Encarnación Aguilar Ferrándiz (Departamento de Fisioterapia, Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada. Investigadora Principal del grupo Fisioterapia en Atención Primaria del Instituto de Investigación Biosanitaria ibs)		

Revisiones de representantes sociedades científicas (RSC)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	RSC1: Estudio muy detallado y adecuado sobre la bibliografía disponible de los TMR. RSC2: Me parece un informe muy exhaustivo y que refleja la evidencia actual, por el contrario, la falta de estudios robustos merma la iniciativa de instauración de dicha técnica. RSC3: Estudio bien dirigido y sistematizado para valorar la RMD en el ámbito de las amputaciones de las extremidades. RSC4: Muy buena. RSC5: Tras la lectura de la revisión concluyo que es un trabajo serio y riguroso, con una metodología ajustada al objetivo del informe. Además las conclusiones se ajustan de manera adecuada a los datos y se explican de manera estructurada atendiendo a las diferentes dimensiones que se investigaban. RSC6: Muy satisfactorio 9/10. RSC7: El trabajo realizado es excelente.	
Resúmenes	RSC1: Añadir punto sobre el aumento de tiempo quirúrgico. Según el nivel de amputación y la experiencia del equipo puede variar. RSC2: Resumen lenguaje no especializado: Me parece un resumen sencillo de entender para personas que no entiendan conceptos más específicos de la patología y la técnica de intervención. Resumen ejecutivo: Hecho en falta que se nombre más el impacto que tiene el no poder utilizar una prótesis, debido al dolor, sobre las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (aseo, vestido, alimentación, etc.), como de las actividades instrumentales (AIVD) (hacer la comida, realizar compras, limpieza del hogar, etc.). RSC3: El resumen no especializado es claro y describe bien la finalidad del trabajo. El resumen ejecutivo, más amplio, profundiza más y especifica para clarificar objetivo, metodología y resultados. Resume las conclusiones y aporta recomendaciones.	RSC2: Se ha incluido este aspecto en el resumen ejecutivo, acorde a la sugerencia recibida.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC4: Creo que ambos son correctos, en el lenguaje no especializado es muy claro y entendible con personas no relacionadas con el problema. RSC5: Los resúmenes están bien redactados y explicados en sus dos versiones. RSC6: Realizados con claridad de exposición en ambos casos y dando la suficiente información para tener una perspectiva global del informe siendo o no profesional sanitario o sociosanitario a cargo de pacientes, pero también para la comprensión por parte de lectores no formados en ciencias de la salud. RSC7: Los resúmenes son claros.	
Introducción	RSC1: Adecuada. RSC2: Faltaría describir de una forma algo más extensa que en el resumen, el impacto y la repercusión negativa, sobre las ABVD y las AIVD, el dolor y no uso de las prótesis, enlazando con la frase de como afecta en las diferentes esferas de la persona, tanto a nivel emocional, psicológico, familiar, social, laboral y calidad de vida. - Klarich J, Brueckner I. Amputee rehabilitation and preprosthetic care. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014 Feb;25(1):75–91. RSC3: Encuadra el tema con su problemática y describe la técnica con una justificación de su evaluación. Correcta y suficiente. RSC4: Quizás algo extensa, pero correcta. RSC5: La introducción nos permite entender con claridad el sentido de este trabajo y lo que se pretende investigar, así como las necesidades terapéuticas que iniciaron este planteamiento quirúrgico para mejorar la situación de los pacientes con este tipo de amputaciones y complicaciones. RSC6: No existe objeción alguna al redactado actual de la introducción del informe ni a la información contenida en la misma, contando con una valoración positiva. RSC7: La introducción muestra realmente el planteamiento de la posible efectividad de la RMD.	RSC2: Se ha incorporado la referencia ofrecida a la sección de Introducción para ampliar la redacción como se sugiere.
Metodología	RSC1: Adecuada.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC2: La estructura metodológica está bien definida para intentar detectar toda la evidencia posible, pero en cambio, se reduce la posible calidad metodológica de los estudios encontrados. RSC3: Criterios de selección y diseño de estudio adecuados. Fuentes de información y estrategia de búsqueda amplia. Bases de datos bibliográficas consultadas y metodología analítica apropiada. RSC4: Sin poder poner ninguna objeción. RSC5: La metodología del informe es la idónea en relación al objetivo del informe y nos permite evaluar la calidad de los estudios seleccionados, para poder extraer resultados y conclusiones válidas. RSC6: La metodología seguida se considera completa, adecuada y ajustada plenamente para otorgar al informe plena fiabilidad en todos los aspectos valorados de la intervención. RSC7: Está bien secuenciada.	
Resultados	RSC1: Coste efectividad: añadiría la consideración de que esta cirugía es de complejidad baja para cirujanos en unidades especializadas de nervio periférico. Dado que existe CSUREs en plexo braquial y nervio periférico, y dichas unidades pueden ofrecer (desde el punto de vista técnico) dicho procedimiento, no requeriría gasto en formación de nuevos profesionales. Como indica el informe, habría que considerar otros gastos relacionado con el aumento de tiempo quirúrgico. RSC2: Los resultados muestran la baja eficacia de la técnica debido a lo poca rigurosidad de los estudios y la falta de una muestra robusta, pero se refleja de forma transparente dichos resultados. RSC3: Se realiza una adecuada valoración de la calidad de la evidencia de efectividad y seguridad, así como un análisis económico que aporta información sobre los costes de dicho procedimiento. RSC4: Son correctos, pero algo farragoso a la lectura, aunque son necesarios para las conclusiones finales.	RSC1: Se ha incluido esta consideración en el apartado de Discusión.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC5: Los resultados se exponen de manera ordenada, estructurada y con tablas que nos ayudan a entender mejor el proceso de recogida de datos. RSC6: Se coincide en que los resultados encontrados en la valoración de la intervención son moderados en la actualidad aunque prometedores, requiriendo sin duda que se puedan valorar los resultados de los ensayos actualmente en marcha respecto de la intervención así como realizar estudios de coste-efectividad que tengan en cuenta tanto costes en nuestro país como las peculiaridades de financiación de nuestro sistema de salud. RSC7: Los resultados muestran que la RMD puede mitigar gran parte del dolor del neuroma, de la cavidad, de los nervios y del dolor de miembro fantasma.	
Discusión	RSC1: Adecuada. RSC2: En la discusión se refleja de forma clara que actualmente no existe evidencia contrastada para la utilización de la técnica RMD, en comparación a los resultados obtenidos para las variables analizadas, que el coste económico puede que sea elevado, pero no hay evidencia donde basarse para hacer esta afirmación. En el apartado de fortalezas del documento queda de forma escueta y no se refleja de forma clara la posibilidad de esas fortalezas para indicar que puede ser una técnica muy útil en el paciente amputado. RSC3: La discusión es corta pero suficiente y acorde con la escasa bibliografía existente. RSC4: Exhaustiva. RSC5: La discusión se plantea con una visión crítica acerca del proceso de recogida de información y la extracción de resultados, lo que considero que da mayor credibilidad a las conclusiones del informe. RSC6: La discusión se valora como satisfactoria, exhaustiva y recoge todos los aspectos a tener en cuenta para la validación de la intervención y su inclusión como procedimiento financiado dentro de nuestro sistema sanitario español. RSC7: Esta bien realizada.	RSC2: En la Discusión se mencionan las limitaciones del estudio económico asociadas a la falta de estudios de costes para España. Adicionalmente, se ha mejorado la redacción del apartado V.4., como se sugiere y se han incluido las fortalezas y limitaciones relacionadas con la evaluación del coste-efectividad y aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales.

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Conclusiones	RSC1: Cambiar frase: "recomendándose la formación inicial de neurocirujano, neurotraumatólogo y médico rehabilitador por cada hospital que realice dicho procedimiento." La mayoría de los estudios, incluyendo la descripción inicial de la técnica, son realizados por Cirujanos Plásticos. RSC2: Se deja constancia de forma clara, que por el momento no hay evidencia para poder utilizar la técnica de RMD, pero se deja abierta la posibilidad a reevaluar, y que se está a la espera de analizar nuevos estudios más consistentes, que puedan dar posibilidad a incorporarla en el futuro. RSC3: Conclusiones y recomendaciones claras y concisas. RSC4: Correctas. RSC5: Las conclusiones reflejan de manera rigurosa los resultados expuestos a lo largo del informe. Aún así considero que la parte más inconsistente es la relativa a los costes de formación para la realización de las RMD ya que sólo toma en cuenta una posibilidad de estudios. RSC6: Las conclusiones recogidas en el informe son claras, concisas y abarcan todos los aspectos necesarios para resumir la valoración global de la intervención, reforzando la recomendación final de esperar a la existencia de más datos en ensayos que justifiquen la inclusión de la intervención. RSC7: No se identificó evidencia sobre el coste-efectividad de la RMD en personas con extremidades amputadas.	RSC1: La recomendación sobre el personal sanitario que debe recibir la formación inicial está basada en la opinión de personas expertas, teniendo en cuenta el personal directamente relacionado con la técnica de RMD, ya sea en amputación primaria o en la resección de neuromas. No obstante, esta formación no es exclusiva de los perfiles señalados en el informe, como bien apunta el comentario recibido. RSC5: Las limitaciones del estudio de costes quedan recogidas tanto en la Discusión de la parte de la evaluación económica como en el apartado de Fortalezas y Limitaciones.
Anexos	RSC1: Adecuada. RSC2: Me parece que se justifica toda la elaboración del informe, bien secuenciada y acorde a la estructura del documento, observando de forma más gráfica y accesible toda la información. RSC3: Adecuados y correctos. RSC5: Permiten completar la información recogida a lo largo del informe. RSC6: Se considera que los anexos son bastante completos y ofrecen toda la información requerida para validar el informe.	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
	RSC7: Estoy de acuerdo que dada la falta de datos de la evidencia disponible sobre los potenciales beneficios de la RMD (i.e., reducción del dolor, prevención de neuromas, mejoras funcionales) sería recomendable posponer la decisión sobre su inclusión en cartera de servicios comunes del SNS hasta disponer de una evidencia científica de mayor calidad.	
Otros comentarios	RSC1: Ninguno. RSC2: Ninguno. RSC3: Creo que este estudio recoge y analiza con exactitud la evidencia científica existente sobre el tema tratado y expone con claridad los resultados obtenidos, dejando vía abierta a la posibilidad de revisiones y modificaciones futuras, a medida que dispongamos de más estudios de calidad que avalen su utilización para los pacientes amputados. RSC4: Creo que la revisión está perfecta, pero es muy amplia y su lectura larga por el elevado contenido de referencias. RSC5: Valoro positivamente la intención de los autores del informe por incluir en el proceso a asociaciones de pacientes, sociedades científicas y empresas relacionadas con este abordaje terapéutico. Creo que enriquece el proceso y permite mejorar futuras actualizaciones. RSC6: Se echa en falta una inclusión en el apartado de costes, no solo los de formación y quirófano, sino los derivados del proceso de rehabilitación, tanto en recursos humanos como materiales sobre todo dado que es la parte mas larga de la intervención posterior y siendo clave en el éxito de los resultados en cuanto a la recuperación de la funcionalidad, procedimiento que puede superar el año. RSC7: En la formación inicial de la RMD los especialistas además de neurocirujano, traumatólogo y médico rehabilitador, sería aconsejable tener en cuenta a los cirujanos vasculares.	RSC6: Los aspectos relacionados con la rehabilitación tras la RMD han sido recogidos como parte de los aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales, que enmarcan el proceso asistencial de la persona a la que se le ha realizado la RMD. Sin embargo, al no haber evidencia sobre las diferencias en costes de la rehabilitación de las personas amputadas con o sin la RMD, no se han podido incorporar dichos costes en el estudio económico, quedando centrado en la evaluación de los costes relacionados propiamente con la técnica de RMD. RSC7: La recomendación sobre el personal sanitario que debe recibir la formación inicial está basada en la opinión de personas expertas, teniendo en cuenta el personal directamente relacionado con la técnica de RMD, ya sea en amputación primaria o en la resección de neuromas. No obstante, esta formación no es exclusiva de los perfiles señalados en el informe, como bien apunta el comentario recibido.
RSC1: Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética (SECPRE) (Andrés A. Maldonado) RSC2: Sociedad Científica Nacional de Terapia Ocupacional (SOCINTO) (Enrique Villa Berges) RSC3: Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF) (Carolina de Miguel Benadiba) RSC4: Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT) (José Manuel Méndez López) RSC5: Sociedad Española de Neurología (SEN) (Estefanía Ariadna Cáceres Santana) RSC6: Consejo General de Colegios de Fisioterapeutas de España (CGCFE) (Aurora María Araujo Narváez) RSC7: Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) (Alberto Isla Guerrero)		

Revisiones de representantes de asociaciones de pacientes (RAP)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	No se han recibido comentarios	
Resúmenes	No se han recibido comentarios	
Introducción	No se han recibido comentarios	
Metodología	No se han recibido comentarios	
Resultados	No se han recibido comentarios	
Discusión	No se han recibido comentarios	
Conclusiones	No se han recibido comentarios	
Anexos	No se han recibido comentarios	
Otros comentarios	No se han recibido comentarios	

Revisiones de representantes de la industria (RI)

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Valoración global	No se han recibido comentarios	
Resúmenes	No se han recibido comentarios	
Introducción	RI1: La selección de pacientes indicados para una cirugía de reinervación muscular dirigida (TMR) se trata en varias publicaciones. En la revisión bibliográfica Rask et al 2013 (adjunta a esta comunicación), se evalúan, entre otros aspectos, los criterios de selección de los candidatos más indicados para este procedimiento quirúrgico.	RI1: El estudio de Rask et al. (2023) no cumple con los criterios de inclusión para que pueda ser incluido en el apartado de resultados de los aspectos éticos, legales, organizacionales, sociales y ambientales. No obstante, dada la pertinencia del comentario sobre los perfiles de pacientes idóneos para recibir la RMD, se ha considerado dicho estudio en los apartados de Discusión y Limitaciones para ayudar a esclarecer y reforzar la información presentada en el informe sobre los candidatos a esta intervención.
Metodología	No se han recibido comentarios	

Sección del informe	Comentarios	Respuestas autores
Resultados	No se han recibido comentarios	
Discusión	No se han recibido comentarios	
Conclusiones	No se han recibido comentarios	
Anexos	No se han recibido comentarios	
Otros comentarios	RI1: La amputación de un miembro superior para las que una cirugía de reinervación muscular dirigida sea conveniente con posterioridad es una circunstancia extremadamente poco común. Por tanto, aunque el número de candidatos pueda aumentar en los próximos años, el reducido número de pacientes candidatos dificulta la obtención de resultados significativamente relevantes en los estudios llevados a cabo. No obstante, si se opta por una evaluación individual en base a las condiciones de cada paciente, la revisión bibliográfica mencionada anteriormente y que adjuntamos a este formulario, puede ser útil para decidir si el tratamiento tiene posibilidades de éxito en cada caso.	RI1: Como se comenta anteriormente, se ha revisado y considerado el artículo aportado en los apartados de Discusión y Limitaciones para ayudar a esclarecer y reforzar la información presentada sobre los posibles candidatos a esta intervención. No obstante, en el apartado IV.5.1. se pone en valor la necesidad de realizar estudios de calidad que permitan alcanzar resultados robustos y conclusiones sólidas sobre el efecto general de la RMD. Considerando los estudios en marcha identificados, en su mayoría ensayos controlados aleatorizados (ver apartado IV.6), se sugiere actualizar este informe tras la finalización prevista de dichos estudios. La integración de esos futuros resultados permitirá obtener evidencia más sólida sobre la RMD y su aplicación en diversos perfiles clínicos.
RI1: Ottobock Ibérica S.A. (Eduardo Letosa Zabaleta)		

Anexo 6. Revisiones identificadas en la literatura

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas						
1 ^{er} autor (año)	Objetivo y diseño	Población	Búsqueda bibliográfica	Criterios de selección	Estudios incluidos en la revisión	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
Berger et al. (2023)[60]	Describir la RMD, resultados y complicaciones específicas en personas con amputación de extremidades inferiores RS sin MA	Amputación miembro inferior	Medline, PubMed y Web of Science Hasta 2022	Inclusión: - Estudios de casos (≥2) con RMD en amputación transfemoral o más abajo. - Resultados estratificados si también hubo RMD en amputación de miembro superior. - Sin restricción sobre año de publicación, país de origen o tamaño del estudio. Exclusión: - Disecciones de cadera y hemipelvectomías externas por diferencias en anatomía nerviosa y la técnica quirúrgica. - Otras intervenciones quirúrgicas. - Editoriales, comentarios, resúmenes y RS.	11 estudios, de los cuales 9 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [63,64,66,68,69,73,81,83,84]	Newcastle-Ottawa Scale: La mayoría de los estudios cumplieron con los criterios de alta calidad y 2 estudios (18.1%) cumplieron con los criterios de baja calidad.
Bogdasarian et al. (2021)[54]	Evaluar técnicas quirúrgicas para la prevención de neuromas y de dolor de miembro fantasma RS sin MA	Amputación miembro inferior y/o superior	Medline, Cochrane Collaboration Library y Google Scholar Hasta 2019	Inclusión: - Ensayos prospectivos, retrospectivos, series de casos, revisiones de literatura. - Estudios publicados en inglés. Exclusión: - Estrategias no quirúrgicas o quirúrgicas no dirigidas al tratamiento. - Estudios en animales.	15 estudios, de los cuales 4 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [26,62,63,80]	Riesgo de sesgo no evaluado
de Lange et al. (2022)[55]	Evaluar técnicas quirúrgicas de prevención de	Amputación miembro	Embase, Medline, Web of Science, Scopus,	Inclusión: - Resultados en incidencia o intensidad del dolor neuropático tras prevención	13 estudios, de los cuales 5 cumplen los	National Institutes of Health Quality Assessment Tools: En

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

1 ^{er} autor (año)	Objetivo y diseño	Población	Búsqueda bibliográfica	Criterios de selección	Estudios incluidos en la revisión	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
	neuromas, dolor en el muñón y del miembro fantasma RS sin MA	inferior y/o superior	Cochrane y Google Scholar Hasta 2021	quirúrgica de neuromas durante amputación primaria mayor y/o de dedos. - Estudios de intervención, cohortes, transversales y estudios de series de casos ≥4. - Estudios publicados en inglés. Exclusión: - Técnicas no quirúrgicas. - Estudios en animales, resúmenes de conferencias.	criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [26,62,63,67,71]	general, los estudios mostraron una alta calidad dentro de los límites de su diseño.
EIAbd et al. (2023)[48] ^a	Evaluar la RMD para prevenir o reducir el dolor relacionado con la amputación y su impacto funcional RS sin MA	Amputación miembro superior e inferior	Embase y Medline Hasta 2021	Inclusión: - Pacientes que tuvieron alguna amputación de extremidad. - RMD tanto inmediata como diferida. - Medidas de: dolor, control de la prótesis, calidad de vida, función de las extremidades, discapacidad y complicaciones. Exclusión: - Artículos de revisión o que no estuvieran en inglés, estudios no humanos, publicaciones duplicadas, estudios con la misma población de pacientes, comentarios, estudios técnicos y aquellos que evalúan la revisión de la RMD.	39 estudios incluidos, de los cuales 13 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [23,26,62,64,67,69,71,75,78,80–82,84]	No se informa de la escala utilizada ni resultados obtenidos
Fulton et al. (2022)[22]	Evaluar la RMD en personas amputadas por traumatismos RS sin MA	Amputación miembro inferior	PubMed, Embase y Cochrane 2001-2021	Inclusión: - Estudios primarios sobre RMD en población adulta (≥18 años) por traumatismos. - RMD en la cirugía de amputación o en una cirugía posterior. - RDM en extremidades superiores o inferiores.	13 estudios, de los cuales 5 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos	Joanna Briggs Institute: Dos estudios fueron considerados de baja calidad [71,80], dos de calidad moderada [26,67] y uno de alto riesgo de sesgo [83].

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

1 ^{er} autor (año)	Objetivo y diseño	Población	Búsqueda bibliográfica	Criterios de selección	Estudios incluidos en la revisión	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
				- Estudios publicados en inglés. Exclusión: - Opiniones, editoriales, revisiones, MA o informes técnicos; estudios en animales; estudios de casos con < 5 pacientes; estudios en amputaciones que no fueran en extremidades; amputaciones debidas a enfermedad.	en el mismo [26,67,71,80,83]	
Hagiga et al. (2023)[47] ^a	Evaluar efectividad de la RMD en el tratamiento del dolor relacionado con la amputación RS con MA	Amputación miembro superior e inferior	MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y Embase Hasta marzo de 2022	Inclusión: - Adultos sometidos a la RMD después de una amputación. - Los estudios debían comparar los resultados del dolor antes y después de la cirugía. - Uso de resultados informados por el paciente (PROMS). - Ensayos clínicos u observacionales publicados en inglés. Exclusión: - Informes de casos, series de casos, revisiones, estudios de concepto y actas de conferencias.	5 estudios, los cuales todos cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [23,26,62,67,84]	Downs and Black quality assessment tool: La calidad de los cinco estudios osciló entre el 55.55% y el 68.51%, lo que se categoriza como una calidad aceptable.
Henderso n et al. (2023)[56]	Explorar opciones de músculos objetivo para RMD de extremidades superiores RS sin MA	Amputación miembro superior	Medline Hasta 2021	Inclusión: - Estudios originales que presentaran técnicas quirúrgicas y coaptaciones utilizadas en la RMD. - Informes originales de casos nuevos para una revisión completa. - Estudios anatómicos con recomendaciones para los músculos objetivo ideales. Exclusión:	21 estudios, de los cuales 7 cumplen criterios de inclusión del presente informe [64,67,70,73,75,78,80]	Riesgo de sesgo no evaluado

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

1 ^{er} autor (año)	Objetivo y diseño	Población	Búsqueda bibliográfica	Criterios de selección	Estudios incluidos en la revisión	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
				- Estudios centrados en la RMD de las extremidades inferiores		
Henderso n et al. (2023b)[4 9] ^a	Explorar opciones de músculos objetivo para RMD de extremidades inferiores RS sin MA	Amputación miembro inferior	Medline Hasta 2021	Inclusión: - Cualquier estudio que describiera un nuevo caso o técnica de RMD (originales de nuevos casos e investigaciones anatómicas). - Cualquier etiología de defecto de amputación o dolor relacionado con los nervios. - RMD realizada con o sin un implante osteointegrado. - Técnicas de transferencia nerviosa claramente descritas. - RMD por encima o por debajo de la rodilla. Exclusión: - Carecer de datos originales. - Datos incompletos. - Solo casos ya descritos previamente en la literatura. - RMD solo en extremidad superior. - Artículos de revisión.	17 estudios, de los cuales 7 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [63,64,69,71,73,81,83]	Riesgo de sesgo no evaluado
Langevel d et al. (2022)[57]	Evaluar la efectividad y superioridad clínica de las intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de neuromas periféricos dolorosos	Amputación miembro inferior y/o superior	Embase, Medline, Web of Science, y Cochrane Central Hasta 2020	Inclusión: - Resultados sobre la eficacia de intervenciones quirúrgicas de neuromas periféricos, en extremidades superiores e inferiores con dolor neuropático. - Estudios publicados en inglés. Exclusión: - Estudios sobre prevención o tratamiento no quirúrgico de neuromas. - Neuroma de Morton.	32 estudios, de los cuales 2 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [23,80]	National Institutes of Health Quality Assessment Tools: Ambos estudios presentaron un riesgo moderado de sesgo.

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

1 ^{er} autor (año)	Objetivo y diseño	Población	Búsqueda bibliográfica	Criterios de selección	Estudios incluidos en la revisión	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
	RS sin MA de interés para el informe*			- Neurolisis sin cirugía adyacente. - Revisiones, informes de casos, estudios en animales, resúmenes de conferencias y presentaciones en póster o no disponible a texto completo.		
Mauch et al. (2023)[50] ^a	Evaluar la efectividad de la RMD y otras técnicas quirúrgicas en el dolor tras amputación y como profilaxis del desarrollo de neuromas RS sin MA	Amputación miembro inferior y/o superior	Pubmed y MEDLINE Hasta 2021	Inclusión: - ECAs, EOs prospectivos y retrospectivos, series de casos. - Estudios con puntuaciones de dolor después de la RMD o interfaces regenerativas de nervios periféricos. - Amputación extremidades superiores y/o inferiores - Indicación de RMD o interfaces regenerativas de nervios periféricos como profilaxis en el momento de la amputación o para el tratamiento del dolor en neuromas sintomáticos en amputados y no amputados. - Estudios publicados en inglés. Exclusión: - Artículos de revisión, series de casos, preclínicos, en animales y documentos técnicos sin resultados del dolor	17 estudios, de los cuales 12 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [23,26,62–64,67,71,80–84]	Escala Cochrane RoB-2 para el ECA: riesgo global alto de sesgo. No evaluación del riesgo de sesgo en EOs
McNamar a et al. (2020)[9]	Evaluar la RMD para el tratamiento del dolor crónico y fantasma de extremidades inferiores tras amputaciones por debajo y por encima de la rodilla	Amputación miembro inferior	Pubmed Hasta 2019	Inclusión: - Estudios que informasen de puntuaciones de dolor preoperatorio y postoperatorio o encuestas de función. - Adultos de entre 18 y 99 años. - Estudios publicados en inglés. Exclusión: - No proporcionar puntuaciones de dolor.	5 estudios, de los cuales 4 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [23,26,63,80]	Riesgo de sesgo no evaluado

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

1 ^{er} autor (año)	Objetivo y diseño	Población	Búsqueda bibliográfica	Criterios de selección	Estudios incluidos en la revisión	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
	RS sin MA					
Tham et al. (2022)[20]	Evaluar la eficacia de la RMD en la reducción del dolor y en los resultados funcionales en personas amputadas RS + MA (4 estudios con y sin grupo control [26,64,67,84])	Amputación miembro inferior y/o superior	Medline, Embase, CENTRAL, Science Citation Index y PsycINFO Hasta 2022	Inclusión: - ECAs, estudios de cohortes y series de casos. - Adultos (≥18 años) con amputación y dolor post-procedimiento. - Estudios que comparaban la RMD con otras opciones de tratamiento estándar o sin tratamiento (control) - Estudios con resultados clínicos en puntuaciones de dolor, mejora en la función del miembro, tasas de complicaciones, medicación para el dolor y tasas de reintervención. Exclusión: - Estudios en animales, informes de casos, revisiones narrativas, RS, MA y actas de conferencias.	10 estudios, de los cuales 8 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [23,26,62,64,67,71,76,84]	Escala Cochrane RoB-2 para el ECA: el ECA fue evaluado como alta calidad Escala Cochrane ROBINS-I para EO: fueron evaluados como calidad moderada a muy baja.
Walsh et al. (2023)[59]	Explorar indicaciones y resultados en la mejora del control de prótesis mioeléctricas, dolor por neuroma y de miembro fantasma para personas con RMD RS sin MA	Amputación miembro inferior y/o superior	Embase Hasta 2022	Inclusión: - Estudios clínicos en humanos escritos en inglés. Exclusión: - Serie de casos y estudios con < 3 participantes. - Estudios sin resultados sobre la efectividad de la RMD. - Estudios en los que se aplicara la RMD junto a otros procedimientos adicionales conjuntamente.	13 estudios, de los cuales 11 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [23,26,62,64,67,75,78,80–82,84]	Riesgo de sesgo no evaluado

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

1 ^{er} autor (año)	Objetivo y diseño	Población	Búsqueda bibliográfica	Criterios de selección	Estudios incluidos en la revisión	Riesgo de sesgo de los estudios incluidos
Yuan et al. (2022)[58]	Evaluar la efectividad de la RMD y otras técnicas quirúrgicas en la cirugía de amputación de miembros RS + MA (3 estudios [26,64,67])	Amputación miembro inferior y/o superior	Medline, Embase y CENTRAL Hasta 2021	Inclusión: - Diseño de ECA, cuasi-aleatorios y observacionales comparativos publicados en cualquier idioma. - Adultos (≥18 años) con indicación de amputación mayor de miembro superior o inferior. - Cualquier estrategia de reinervación. - Reinervación como profilaxis en entorno intraoperatorio o inmediatamente postoperatorio. - En estudios con grupo control, se contempló cualquier amputación sin estrategia de reinervación durante o después de la amputación. - Resultados sobre incidencia de neuroma, de dolor de miembro fantasma y/o residual; severidad del dolor e intensidad dolor, comportamiento e interferencia para dolor de miembro fantasma y residual (i.e., PROMIS). Exclusión: - Reinervaciones realizadas como resultado de complicaciones.	11 estudios, de los cuales 7 cumplen los criterios de inclusión del presente informe y son incluidos en el mismo [26,62,64,67,71,81,83]	Escala de la Cochrane ROBINS-I: Los estudios incluidos presentaron un riesgo de sesgo de moderado a crítico.

ECA: Ensayo controlado aleatorizado; EO: Estudio observacional; RMD: reinervación muscular dirigida; RS: revisión sistemática; MA: metaanálisis

*Identificada a través del sistema de alertas automáticas

*MA con 3 estudios sobre efectividad en general de las técnicas quirúrgicas existentes para el tratamiento del neuroma (no para outcomes específicos ni en RMD)

Anexo 7. Estudios excluidos a texto completo

Seguridad y efectividad

Excluidos por intervención (k = 11)
Chang, Brian L; Mondshine, Josh; Fleury, Christopher M; Attinger, Christopher E; Kleiber, Grant M. Incidence and Nerve Distribution of Symptomatic Neuromas and Phantom Limb Pain after Below-Knee Amputation. Plastic and reconstructive surgery. 2022; 149(4)
Hoellwarth, Jason Shih; Al-Jawazneh, Shakib Sameeh; Tetsworth, Kevin; Lu, William; Roberts, Claudia; Al Muderis, Munjed. Amputation With Osseointegration for Patients With Intractable Complex Regional Pain Syndrome: A Report of 3 Cases. JBJS case connector. 2021; 11(1)
Hoyt, Benjamin W; Gibson, Jeffery A; Potter, Benjamin K; Souza, Jason M. Practice Patterns and Pain Outcomes for Targeted Muscle Reinnervation: An Informed Approach to Targeted Muscle Reinnervation Use in the Acute Amputation Setting. The Journal of bone and joint surgery. American volume. 2021; 103(8)
Koch, H. Painful neuroma - Mid-term results of resection and nerve stump transposition into veins. European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca. 2011; 43(6)
Lans, J.; Westenberg, R.F.; Gottlieb, R.E.; Valerio, I.L.; Chen, N.C.; Eberlin, K.R. Long-Term Opioid Use Following Surgery for Symptomatic Neuroma. Journal of Reconstructive Microsurgery. 2022; 38(2)
Lans, Jonathan; Hoftiezer, Yannick; Lozano-Calderon, Santiago A; Heng, Marilyn; Valerio, Ian L; Eberlin, Kyle R. Risk Factors for Neuropathic Pain Following Major Upper Extremity Amputation. Journal of reconstructive microsurgery. 2020; 37(5)
Pet, Mitchell A; Ko, Jason H; Friedly, Janna L; Mourad, Pierre D; Smith, Douglas G. Does targeted nerve implantation reduce neuroma pain in amputees? Clinical orthopaedics and related research. 2014; 472(10)
Roubaud, Margaret; Asaad, Malke; Liu, J; Mericli, Alexander; Kapur, Sahil; Adelman, David; Hanasono, Matthew. "The free fillet flap of the lower extremity: 38 oncologic amputations with 7 examples of the incorporation of Targeted Muscle Reinnervation (TMR) and Regenerative Peripheral Nerve Interfaces (RPNIs)". Plastic and reconstructive surgery. 2023; (1306050)
Tkach, DC; Young, AJ; Smith, LH; Hargrove, LJ; IEEE. Performance of Pattern Recognition Myoelectric Control Using a Generic Electrode Grid with Targeted Muscle Reinnervation Patients. Shirley Ryan AbilityLab. 2012;
Valerio, Ian; Schulz, Steven A; West, Julie; Westenberg, Ritsaart F; Eberlin, Kyle R. Targeted Muscle Reinnervation Combined with a Vascularized Pedicled Regenerative Peripheral Nerve Interface. Plastic and reconstructive surgery. Global open. 2020; 8(3)
Vu, PP; Vaskov, AK; Irwin, ZT; Henning, PT; Lueders, DR; Laidlaw, AT; Davis, AJ; Nu, CS; Gates, DH; Gillespie, RB; Kemp, SWP; Kung, TA; Chestek, CA; Cederna, PS. A regenerative peripheral nerve interface allows real-time control of an artificial hand in upper limb amputees. SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE. 2020; 12(533)
Excluidos por diseño (k = 14)
Barras, Colin. Preserved nerves control robot leg. New Scientist. 2013; 220(2937)
Fracol, Megan E; Dumanian, Gregory A; Janes, Lindsay E; Bai, Jennifer; Ko, Jason H. Management of Sural Nerve Neuromas with Targeted Muscle Reinnervation. Plastic and reconstructive surgery. Global open. 2020; 8(1)
Janes, Lindsay E; Fracol, Megan E; Dumanian, Gregory A; Ko, Jason H. Targeted Muscle Reinnervation for the Treatment of Neuroma. Hand clinics. 2021; 37(3)
Johnson, Christine C; Loeffler, Bryan J; Gaston, R Glenn. Targeted Muscle Reinnervation: A Paradigm Shift for Neuroma Management and Improved Prosthesis Control in Major Limb Amputees. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2021; 29(7)

Lu, David; Myers, Harley; Bruscino-Raiola, Frank. Pedicled Serratus Anterior Flap as an Alternative Muscle Target for Targeted Muscle Reinnervation in Transhumeral Amputees. *The Journal of hand surgery*. 2019; 44(11)

Mathieu, L; Diner, C; Aries, P; Thomas, M; Truffaut, S; de L'escalopier, N. Preemptive targeted muscle reinnervation: the single incision approach should be avoided in trans-tibial traumatic amputation. *Military Medical Research*. 2022; 9(1)

Michno, DA; Woollard, ACS; Kang, NV. Clinical outcomes of delayed targeted muscle reinnervation for neuroma pain reduction in longstanding amputees. *Journal Of Plastic Reconstructive And Aesthetic Surgery*. 2019; 72(9)

Nana, A.D. CORR Insights@: Targeted Muscle Reinnervation Improves Residual Limb Pain, Phantom Limb Pain, and Limb Function: A Prospective Study of 33 Major Limb Amputees. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2020; 478(9)

Peters, Blair R; Russo, Stephanie A; West, Julie M; Moore, Amy M; Schulz, Steven A. Targeted muscle reinnervation for the management of pain in the setting of major limb amputation. *SAGE open medicine*. 2020; 8(101624744)

Richards, John T; Baird, Michael D; Tintle, Scott M; Souza, Jason M; Renninger, Christopher H; Potter, Benjamin K. Peripheral Nerve Management in Extremity Amputations. *The Orthopedic clinics of North America*. 2022; 53(2)

Roubaud, M.S. Targeted Muscle Reinnervation in the Oncologic Population: A Literature Review and Current Practice. *Current Surgery Reports*. 2020; 8(10)

Vial, Brian; Lieb, Margaret; Pysick, Haley; Hettinger, Patrick; Rusy, Lynn; Hoben, Gwendolyn. Challenges and Potential in Targeted Muscle Reinnervation in Pediatric Amputees. *Pediatrics*. 2022; 149(1)

Zhou, P; Kuiken, TA. Eliminating cardiac contamination from myoelectric control signals developed by targeted muscle reinnervation. *PHYSIOLOGICAL MEASUREMENT*. 2006; 27(12)

Zuo, Kevin J; Willand, Michael P; Ho, Emily S; Ramdial, Sandra; Borschel, Gregory H. Targeted Muscle Reinnervation: Considerations for Future Implementation in Adolescents and Younger Children. *Plastic and reconstructive surgery*. 2018; 141(6)

Excluidos por medida de resultado (k = 5)

Chen, Albert; Yao, Jun; Kuiken, Todd; Dewald, Julius P A. Cortical motor activity and reorganization following upper-limb amputation and subsequent targeted reinnervation. *NeuroImage. Clinical*. 2013; 3(101597070)

Farina, Dario; Rehbaum, Hubertus; Holobar, Ales; Vujaklija, Ivan; Jiang, Ning; Hofer, Christian; Salminger, Stefan; van Vliet, Hans-Willem; Aszmann, Oskar C. Noninvasive, accurate assessment of the behavior of representative populations of motor units in targeted reinnervated muscles. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2014; 22(4)

Hebert, Jacqueline S; Chan, K Ming; Dawson, Michael R. Cutaneous sensory outcomes from three transhumeral targeted reinnervation cases. *Prosthetics and orthotics international*. 2016; 40(3)

O'Shaughnessy, Kristina D; Dumanian, Gregory A; Lipschutz, Robert D; Miller, Laura A; Stubblefield, Kathy; Kuiken, Todd A. Targeted reinnervation to improve prosthesis control in transhumeral amputees. A report of three cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2008; 90(2)

Serino, A; Akselrod, M; Salomon, R; Martuzzi, R; Blefari, ML; Canzoneri, E; Rognini, G; van der Zwaag, W; Iakova, M; Luthi, F; Amoresano, A; Kuiken, T; Blanke, O. Upper limb cortical maps in amputees with targeted muscle and sensory reinnervation. *BRAIN*. 2017; 140

Excluidos por población (k = 4)

Cho, A.B.; Paulos, R.G.; De Resende, M.R.; Kiyohara, L.Y.; Sorrenti, L.; Wei, T.H.; Neto, R.B.; Mattar, R. Median nerve fascicle transfer versus ulnar nerve fascicle transfer to the biceps motor branch in C5-C6 and C5-C7 brachial plexus injuries: Nonrandomized prospective study of 23 consecutive patients. *Microsurgery*. 2014; 34(7)

Head, Linden K; Medor, Maria C; Karir, Aneesh; Wolff, Gerald; Boyd, Kirsty U. Impact of Body Mass Index and Comorbidities on Outcomes in Upper Extremity Nerve Transfers. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2021; 37(9)

Shin, Stephanie E; Haffner, Zoe K; Chang, Brian L; Kleiber, Grant M. A Pilot Investigation into Targeted Muscle Reinnervation for Complex Regional Pain Syndrome, Type II. *Plastic and reconstructive surgery*. *Global open*. 2022; 10(12)

Wimalawansa, Sunishka M; Lygrisse, Daniel; Anderson, Spencer R; Eberlin, Kyle R; Westenberg, Ritsaart; Schulz, Steven; West, Julie; Valerio, Ian L. Targeted Muscle Reinnervation in Partial Hand Amputations. *Plastic and reconstructive surgery*. *Global open*. 2021; 9(5)

Excluidos por objetivo (k = 15)

Gherardini, M; Sturma, A; Boesendorfer, A; Ianniciello, V; Mannini, A; Aszmann, OC; Cipriani, C. Feasibility Study on Disentangling Muscle Movements in TMR Patients Through a Myokinetic Control Interface for the Control of Artificial Hands. *IEEE Robotics And Automation Letters*. 2022; 7(3)

Hargrove, Levi J; Lock, Blair A; Simon, Ann M. Pattern recognition control outperforms conventional myoelectric control in upper limb patients with targeted muscle reinnervation. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. *Annual International Conference*. 2013; 2013(101763872)

Hargrove, Levi J; Miller, Laura A; Turner, Kristi; Kuiken, Todd A. Myoelectric Pattern Recognition Outperforms Direct Control for Transhumeral Amputees with Targeted Muscle Reinnervation: A Randomized Clinical Trial. *Scientific reports*. 2017; 7(1)

Hargrove, Levi; Miller, Laura; Turner, Kristi; Kuiken, Todd. Control within a virtual environment is correlated to functional outcomes when using a physical prosthesis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2018; 15(Suppl 1)

Hargrove, Levi; Zhou, Ping; Englehart, Kevin; Kuiken, Todd A. The effect of ECG interference on pattern-recognition-based myoelectric control for targeted muscle reinnervated patients. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. 2009; 56(9)

Huang, He; Zhou, Ping; Li, Guanglin; Kuiken, Todd. Spatial filtering improves EMG classification accuracy following targeted muscle reinnervation. *Annals of biomedical engineering*. 2009; 37(9)

Huang, He; Zhou, Ping; Li, Guanglin; Kuiken, Todd A. An analysis of EMG electrode configuration for targeted muscle reinnervation based neural machine interface. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2008; 16(1)

Kapelner, Tamas; Jiang, Ning; Holobar, Ales; Vujaklija, Ivan; Roche, Aidan D; Farina, Dario; Aszmann, Oskar C. Motor Unit Characteristics after Targeted Muscle Reinnervation. *PloS one*. 2016; 11(2)

Kuiken, Todd A; Li, Guanglin; Lock, Blair A; Lipschutz, Robert D; Miller, Laura A; Stubblefield, Kathy A; Englehart, Kevin B. Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms. *JAMA*. 2009; 301(6)

Loewenstein, Scott N; Cuevas, Christian U; Adkinson, Joshua M. Utilization of Techniques for Upper Extremity Amputation Neuroma Treatment and Prevention. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS*. 2022; 75(5)

Tkach, D C; Young, A J; Smith, L H; Hargrove, L J. Performance of pattern recognition myoelectric control using a generic electrode grid with targeted muscle reinnervation patients. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. *Annual International Conference*. 2012; 2012(101763872)

Tkach, Dennis C; Young, Aaron J; Smith, Lauren H; Rouse, Elliott J; Hargrove, Levi J. Real-time and offline performance of pattern recognition myoelectric control using a generic electrode grid with targeted muscle reinnervation patients. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2014; 22(4)

Wurth, SM; Hargrove, LJ. A real-time comparison between direct control, sequential pattern recognition control and simultaneous pattern recognition control using a Fitts' law style assessment procedure. *JOURNAL OF NEUROENGINEERING AND REHABILITATION*. 2014; 11

Young, Aaron J; Smith, Lauren H; Rouse, Elliott J; Hargrove, Levi J. A comparison of the real-time controllability of pattern recognition to conventional myoelectric control for discrete and simultaneous movements. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*. 2014; 11(101232233)

Zhou, P; Lowery, MM; Englehart, KB; Huang, H; Li, GL; Hargrove, L; Dewald, JPA; Kuiken, TA. Decoding a new neural-machine interface for control of artificial limbs. *Journal Of Neurophysiology*. 2007; 98(5)

Excluidos por tipo de publicación (k = 10)

Bowen, Byers; Wee, Corinne E.; Kalik, Jaclyn A.; Phieffer, Laura S.; Ly, Thuan V.; Scharschmidt, Thomas; Mayerson, Joel L.; Pollock, Raphael E.; Valerio, Ian L. Targeted Reinnervation for the Amputee: A Multi-Cohort Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016; 223

Chang, B.L.; Attinger, C.E.; Akbari, C.M.; Kleiber, G. Targeted Muscle Reinnervation Reduces Pain and Improves Ambulation in Patients Undergoing Below-Knee Amputation: A Single-Institution Matched Cohort Study. *Journal of Vascular Surgery*. 2020; 72(1)

Hehr, J.D.; Bowen, B.; Alexander, J.H.; Mioton, L.M.; Jordan, S.W.; West, J.M.; Scharschmidt, T.; Mayerson, J.L.; Dumanian, G.A.; Valerio, I.L. Targeted Reinnervation in the Amputee Patient Updates for Multiple Cohorts on Pain Outcomes and Narcotic Use Trends. *Journal of the American College of Surgeons*. 2018; 227(4)

Jung, W.F.; Marano, A.A.; Black, G.; Rozbruch, S.R.; Otterburn, D.M. Improved Physical Function and Pain Scores after Lower Extremity Osseointegrated Implant Placement: a Closer Look at Complications and Patient-reported Outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2021; 233(5)

Lu, V.; Zhou, A.; Krkovic, M. Intra-muscular interposition of nerve endings to minimise neuropathic and residual pain in lower limb amputations. *British Journal of Surgery*. 2022; 109

Mioton, LM; Dumanian, GA; Chees-Borough, J; Valerio, I. Targeted muscle reinnervation successfully treats neuroma pain and phantoms in major limb amputees: a randomized clinical trial. *Clinical neurosurgery*. Conference: 2018 congress of neurological surgeons annual meeting, CNS 2018. United states. 2018; 65(Supplement 1)

Ryan, C.A.; Bhanja, D.; McNutt, S.; Daggubati, L.C.; Rizk, E.B. Evaluating the Evidence: A Systematic Review of Targeted Muscle Reinnervation for Post-Amputation Phantom and Residual Limb Pain. *Clinical Neurosurgery*. 2022; 68(SUPPL 1)

Shin, S.; Haffner, Z.; Chang, B.; Kleiber, G. Targeted Muscle Reinnervation for the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome in the Lower Extremity. *Postgraduate Medicine*. 2022; 134

Swift, J.D.; Compston, A.M.; Stanislovaitis, A.; O'Brien, A.L. Flipping rehab upside down: Case comparison of patients with tibial turn-up-plasty and targeted muscle reinnervation. *Rehabilitation Oncology*. 2021; 39(2)

Taylor, K.; Bucknor, A.; Cubison, T. Early experience of a novel technique: Targeted muscle reinnervation for lower limb amputations. *British Journal of Surgery*. 2020; 107(SUPPL 3)

Coste-efectividad

Excluido por diseño (k = 1)

Deeyor ST, Kisana HM, Hui CH, Stecher C, Hustedt JW. Targeted Muscle Reinnervation Does Not Increase the Risk of Postsurgical Complication or Overall Cost. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022 Aug 24;10(8):e4488

Aspectos éticos, de pacientes, sociales, legales y organizacionales

Excluidos por intervención (k = 2)

Felder, John M; Pripotnev, Stahs; Ducic, Ivica; Skladman, Rachel; Ha, Austin Y; Pet, Mitchell A. Failed Targeted Muscle Reinnervation: Findings at Revision Surgery and Concepts for Success. *Plastic and reconstructive surgery*. Global open. 2022; 10(4)

Wijk, U; Carlsson, I. Forearm amputees' views of prosthesis use and sensory feedback. *Journal Of Hand Therapy*. 2015; 28(3)

Excluidos por diseño (k = 20)

Agnew, Sonya Paisley; Ko, Jason; De La Garza, Mauricio; Kuiken, Todd; Dumanian, Gregory. Limb transplantation and targeted reinnervation: a practical comparison. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2012; 28(1)

Aternali, Andrea; Katz, Joel. Recent advances in understanding and managing phantom limb pain. *F1000Research*. 2019; 8(101594320)

Bowen, J Byers; Wee, Corinne E; Kalik, Jaclyn; Valerio, Ian L. Targeted Muscle Reinnervation to Improve Pain, Prosthetic Tolerance, and Bioprosthetic Outcomes in the Amputee. *Advances in wound care*. 2017; 6(8)

Bumbasirevic, Marko; Lesic, Aleksandar; Palibrk, Tomislav; Milovanovic, Darko; Zoka, Milan; Kravic-Stevovic, Tamara; Raspopovic, Stanisa. The current state of bionic limbs from the surgeon's viewpoint. *EFORT open reviews*. 2020; 5(2)

Carlsen, Brian T; Prigge, Pat; Peterson, Jennifer. Upper extremity limb loss: functional restoration from prosthesis and targeted reinnervation to transplantation. *Journal of hand therapy: official journal of the American Society of Hand Therapists*. 2014; 27(2)

Cheesborough, Jennifer E; Smith, Lauren H; Kuiken, Todd A; Dumanian, Gregory A. Targeted muscle reinnervation and advanced prosthetic arms. *Seminars in plastic surgery*. 2015; 29(1)

Dougherty, P.J. Research and future developments in upper and lower limb prostheses. *Current Orthopaedic Practice*. 2013; 24(2)

Farina, Dario; Castronovo, Anna Margherita; Vujaklija, Ivan; Sturma, Agnes; Salminger, Stefan; Hofer, Christian; Aszmann, Oskar. Common Synaptic Input to Motor Neurons and Neural Drive to Targeted Reinnervated Muscles. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2017; 37(46)

Fitzgibbons, Peter; Medvedev, Gleb. Functional and Clinical Outcomes of Upper Extremity Amputation. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2015; 23(12)

Fracol, M.E.; Janes, L.E.; Jordan, S.W.; Dumanian, G.A.; Ko, J.H. Targeted muscle reinnervation in amputees: A review of current techniques. *Techniques in Orthopaedics*. 2020

Geary, Michael; Gaston, Raymond Glenn; Loeffler, Bryan. Surgical and technological advances in the management of upper limb amputees. *The bone & joint journal*. 2021; 103-B(3)

Jacob, JA. Advanced Prosthetics Provide More Functional Limbs. *JAMA-Journal Of The American Medical Association*. 2015; 313(22)

Lanier, Steven T; Jordan, Sumanas W; Ko, Jason H; Dumanian, Gregory A. Targeted Muscle Reinnervation as a Solution for Nerve Pain. *Plastic and reconstructive surgery*. 2020; 146(5)

Oh, Christine; Carlsen, Brian T. New Innovations in Targeted Muscle Reinnervation: A Critical Analysis Review. *JBJS reviews*. 2019; 7(6)

Phair, John; Choinski, Krystina; Inglesby, Dani C; Diamond, Shawn; Sultan, Steven M. Targeted muscle reinnervation: A narrative review of a novel tool for the management of neuropathic pathology in major lower extremity amputations. *Vascular*. 2022; 101196722

Rogers, Miranda J; Daryoush, Joshua R; Kazmers, Nikolas H. Contemporary Review: Targeted Muscle Reinnervation for Foot and Ankle Applications. *Foot & ankle international*. 2022; 43(12)

Ryan, Devon J; Ayalon, Omri; Hacquebord, Jacques. Targeted Muscle Reinnervation (TMR) and Other Considerations in Upper Extremity Amputation. *Bulletin of the Hospital for Joint Disease*. 2022; 80(1)

Salminger, Stefan; Sturma, Agnes; Roche, Aidan D; Mayer, Johannes A; Gstoettner, Clemens; Aszmann, Oskar C. Outcomes, Challenges, and Pitfalls after Targeted Muscle Reinnervation in High-Level Amputees: Is It Worth the Effort?. *Plastic and reconstructive surgery*. 2019; 144(6)

Stoneback, J.W.; Donaldson, N.; Ignatiuk, A.; Iorio, M.L. Multidisciplinary team-based amputee care: Level sparing surgical techniques and treatment of chronic pain. *Techniques in Orthopaedics*. 2021

Tintle, Scott M; LeBrun, Christopher; Ficke, James R; Potter, Benjamin K. What Is New in Trauma-Related Amputations. *Journal of orthopaedic trauma*. 2016; 30 Suppl 3(jh4, 8807705)

Excluidos por medida de resultado (k = 10)

Bates, Taylor J; Fergason, John R; Pierrie, Sarah N. Technological Advances in Prosthesis Design and Rehabilitation Following Upper Extremity Limb Loss. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2020; 13(4)

Bergmeister, Konstantin D; Salminger, Stefan; Aszmann, Oskar C. Targeted Muscle Reinnervation for Prosthetic Control. *Hand clinics*. 2021; 37(3)

Eberlin, Kyle R; Ducic, Ivica. Surgical Algorithm for Neuroma Management: A Changing Treatment Paradigm. *Plastic and reconstructive surgery. Global open*. 2018; 6(10)

Forbes, Major Kirstie E; Cobb, Mr Will; Jeevaratnam, Major Johann; King, Mr Ian; Cubison, Lt Col Tania. Amputation Revision Surgery - Refining the surgical approach. Ten years of experience and 250 cases, impressions, outcomes, and thoughts for the future. *Injury*. 2021; 52(11)

Ghoseiri, K; Allami, M; Soroush, MR; Rastkhadiv, MY. Assistive technologies for pain management in people with amputation: a literature review. *Military medical research*. 2018; 5

Poyntz, Stephanie A; Hacking, Nicholas M; Dalal, Milind; Fowler, Stephen. Peripheral Interventions for Painful Stump Neuromas of the Lower Limb: A Systematic Review. *The Clinical journal of pain*. 2018; 34(3)

Roche, AD; Lakey, B; Mendez, I; Vujaklija, I; Farina, D; Aszmann, OC. Clinical Perspectives in Upper Limb Prostheses: An Update. *Current surgery reports*. 2019; 7(3)

Simon, A.M.; Turner, K.L.; Miller, L.A.; Dumanian, G.A.; Potter, B.K.; Beachler, M.D.; Hargrove, L.J.; Kuiken, T.A. Prosthesis hand grasp control following targeted muscle reinnervation in individuals with transradial amputation. *medRxiv*. 2022

Stubblefield, Kathy A; Miller, Laura A; Lipschutz, Robert D; Kuiken, Todd A. Occupational therapy protocol for amputees with targeted muscle reinnervation. *Journal of rehabilitation research and development*. 2009; 46(4)

Tintle, Scott M; Baechler, Martin F; Nanos, George P 3rd; Forsberg, Jonathan A; Potter, Benjamin K. Traumatic and trauma-related amputations: Part II: Upper extremity and future directions. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 2010; 92(18)

Excluidos por tipo de publicación (k = 5)

Carloni, R.; Zucchelli, A.; Prinsen, E.; Leijendekkers, R. Towards Smart and Intuitive Osseointegrated Transfemoral Prostheses Embodying Dynamic Behaviours. *Prosthetics and Orthotics International*. 2021; 45(6)

Carty, M.J.; Talbot, S.G. Reinventing extremity amputation in the era of vascularized composite allotransplantation. *SAGE Open Medicine*. 2018; 6

Ernst, J.; Schilling, A.F. Clinical translation of innovative prostheses and orthoses. *Biomedizinische Technik*. 2018; 63

Kelley, M.; Benz, H.; Engdahl, S.; Bridges, J.F.P. PMD42 identifying the benefits and risks of emerging integration methods for upper limb prosthetic devices: an environmental scan. *Value in Health*. 2019; 22

Kuiken, T.; Miller, L.; Turner, K. A comparison of direct control and pattern recognition control in transhumeral TMR subjects. *Prosthetics and Orthotics International*. 2015; 39

Anexo 8. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos (efectividad y seguridad)

Riesgo de sesgo del ECA incluido. Escala RoB-2

Estudio: Dumanian et al. (2019)		
Study design ☒ Individually-randomized parallel-group trial ☐ Cluster-randomized parallel-group trial ☐ Individually randomized cross-over (or other matched) trial		
Specify which outcome is being assessed for risk of bias: Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (p.e., RR = 1.52 (IC95%0.83 to 2.77) and/or a reference (p.e., to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.		
		Dolor, neuroma, resultados funcionales y complicaciones No diferencias significativas entre RMD secundaria con cirugía de resección del neuroma y control (cirugía de resección del neuroma en solitario).
Is the review team's aim for this result...? ☒ to assess the effect of <i>assignment to intervention</i> (the 'intention-to-treat' effect) ☐ to assess the effect of <i>adhering to intervention</i> (the 'per-protocol' effect)		
Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply) ☒ Journal article(s) with results of the trial ☐ Trial protocol ☐ Statistical analysis plan (SAP) ☐ Non-commercial trial registry record (p.e., ClinicalTrials.gov record) ☐ Company-owned trial registry record (p.e., GSK Clinical Study Register record) ☐ "Grey literature" (p.e., unpublished thesis) ☐ Conference abstract(s) about the trial ☐ Regulatory document (p.e., Clinical Study Report, Drug Approval Package) ☐ Research ethics application ☐ Grant database summary (p.e., NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Personal communication with trialist ☐ Personal communication with the sponsor		
Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process		
Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	La asignación aleatoria se generó utilizando tablas de números aleatorios	Yes
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	La asignación se llevó a cabo por medio de sobres sellados	Yes
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No hubo diferencias en las medidas clínicas entre los grupos en línea base	Probably No
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)		
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los pacientes estaban cegados a su intervención durante 1 año después de la cirugía.	Probably no

2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Dadas las características de la intervención el personal que la realizó la intervención no pudo estar cegado a la condición de los participantes	Yes
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	Tres pacientes fueron inicialmente asignados a la atención estándar y luego cambiaron al grupo de RMD durante el estudio	Yes
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo	Probably no
2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	No applicable
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo	Yes
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Los datos estuvieron disponibles para todos o prácticamente todos los participantes	Yes
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica	No applicable
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica	No applicable
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados parece haber sido el apropiado	Probably no
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados es el mismo en todos los grupos	Probably no
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Los evaluadores no estuvieron cegados a la asignación	Yes
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Los participantes estuvieron cegados a la intervención y el resto de medidas son objetivas, por lo que parece poco probable que los participantes/evaluadores pudieran influir en los resultados	Probably no
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica	No applicable
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	El protocolo del estudio está disponible para contrastar si se llevaron a cabo los análisis previstos (NCT02205385)	Yes
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple outcome measurements (p.e., scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Parece que se realizaron análisis de comparaciones entre grupos con los mismos instrumentos	Probably yes
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Parece que los resultados se analizaron atendiendo al plan de análisis previo al inicio del estudio	Probably yes
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo bajo	Low
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto	Some concerns

Riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos. Escala ROBINS-I

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage	
Specify the review question	
Participants	Personas con indicación o amputación mayor de extremidades superiores y/o inferiores
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación o RMD secundaria
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD
Outcomes	Medidas autoinformadas: Dolor. Medidas objetivas: tasa de neuromas, complicaciones, uso de fármacos, tiempo hasta uso protésico
List the confounding domains relevant to all or most studies: Causas de la amputación; Dolor basal; Consumo de fármacos; Tiempo desde amputación; Nivel anatómico de amputación; Edad; Sexo	
List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes: Ninguna	
ROBINS-I tool (Stage II): Studies	
• Alexander et al. (2019) • Bowen et al. (2019) • Chang et al. (2021) • Chang et al. (2023) • Huffman et al. (2022) • O'Brien et al. (2021) • Shammas et al. (2022) • Valerio et al. (2019)	

Alexander et al. (2019)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	individually randomized	
Participants	Personas con indicación o amputación mayor de extremidades superiores y/o inferiores	
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación o RMD secundaria	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
X to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention		
☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Dolor y tasa de neuromas		
Specify the numerical result being assessed: Reducción estadísticamente significativa en dolor ($p < 0.05$; Tabla 4 y Supporting Information Table) y menor tasa de neuromas (Figura 2 y table 3) en el grupo de RMD.		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Si, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding: 1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	Estudio retrospectivo con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	Se analizaron a los participantes con seguimientos mayores a 1 año	PY
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	Se analizaron a los participantes con seguimientos mayores a 1 año y datos completos	PY
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	El tiempo de seguimiento es diferente en ambos grupos	PY
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No se realizan análisis para corregir este sesgo	PN
Risk of bias judgement	Selection into the study was related (but not very strongly) to intervention and outcome; and This could not be adjusted for in analyses	Serious

3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Hay más de un 10% de pérdidas	N
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If N/PN to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If N/PN to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	No information is reported about missing data or the potential for data to be missing	NI
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: PN	Y ; PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: NI	Y ; NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Utilizan diferentes escalas para medir dolor	PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	Medidas autoinformadas: The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants) and The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants. Medidas objetivas: The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Serious / Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2. ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Bowen et al. (2019)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	individually randomized	
Participants	Personas con indicación o amputación mayor de extremidades inferiores	
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación o RMD secundaria	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Dolor y tasa de neuromas		
Specify the numerical result being assessed: Mejora significativa del grupo de RMD frente al control en ambos outcomes (apartado "Results")		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	Estudio retrospectivo con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		

3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/IPY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No información	NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/IPY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/IPY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	No information is reported about missing data or the potential for data to be missing	NI
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: PN	Y ; PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: NI	Y ; NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Utilizan diferentes escalas para medir dolor	PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	Medidas autoinformadas: The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants) and The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants. Medidas objetivas: The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Serious / Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome measurements within the outcome domain?		PN
7.2. ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. ... different subgroups?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Chang et al. (2021)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	individually randomized	
Participants	Personas con indicación de amputación mayor de extremidades inferiores	
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
X to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention		
☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Dolor, tasa de neuromas, uso de fármacos, capacidad de deambulación, complicaciones y mortalidad		
Specify the numerical result being assessed: Reducción estadísticamente significativa en dolor, tasa de neuromas y complicaciones ($p < 0.05$), así como menor consumo de fármacos y mayor capacidad de deambulación en el grupo de RMD frente al control (figuras 1-4). No diferencias significativas en mortalidad ($p < 0.05$).		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Si, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding: 1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.	Estudio retrospectivo con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA

Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/IPY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/IPY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/IPY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: PN	Y ; PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: NI	Y ; NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Utilizan diferentes escalas para medir dolor	PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	Medidas autoinformadas: The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants) and The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants. Medidas objetivas: The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Serious / Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome measurements within the outcome domain?		PN
7.2. ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3. ... different subgroups?	No información	NI

Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
Chang et al. (2023)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con indicación de amputación mayor de extremidades inferiores	
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Dolor, uso de fármacos, capacidad de deambulación, complicaciones y mortalidad		
Specify the numerical result being assessed: Reducción estadísticamente significativa en dolor ($p < 0.05$), así como menor consumo de fármacos y mayor capacidad de deambulación en el grupo de RMD frente al control (resultados). No diferencias significativas en mortalidad ni en complicaciones ($p < 0.05$).		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Si, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/IPY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/IPY, go to question 1.3.	Estudio retrospectivo con control histórico	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/IPY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/IPY to 1.4. Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/IPY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/IPY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA

2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: PN	Y ; PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Medidas autoinformadas: Y ; Medidas objetivas: NI	Y ; NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Utilizan diferentes escalas para medir dolor	PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	Medidas autoinformadas: The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants) and The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants. Medidas objetivas: The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Serious / Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome measurements within the outcome domain?		PN

7.2 ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different subgroups?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
Huffman et al. (2022)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con indicación de amputación mayor de extremidades inferiores	
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
X to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention		
☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Dolor y tasa de neuromas		
Specify the numerical result being assessed: Reducción estadísticamente significativa en dolor ($p < 0.05$; Tabla 4 y Supporting Information Table) y menor tasa de neuromas (Figura 2 y table 3) en el grupo de RMD.		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/IPY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/IPY, go to question 1.3.	Estudio retrospectivo	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/IPY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/IPY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/IPY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	Se eligieron retrospectivamente participantes con todas las variables de resultado disponibles	Y

2.2. If Y/IPY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No información	NI
2.3 If Y/IPY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Un criterio de inclusión fue tener datos completos	Y
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		PN
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (es poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		

7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
O'Brien et al. (2021)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con indicación de amputación mayor de extremidades superiores	
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Dolor		
Specify the numerical result being assessed: Puntuaciones significativamente más bajas en el grupo de RMD ($p < 0.05$)		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/IPY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2 Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/IPY, go to question 1.3	Estudio con grupo control transversal	PN
1.3 Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/IPY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	No hay análisis de ajuste por confusores, propensity score u otros análisis	N
1.5. If Y/IPY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
1.6 Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7 Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	No utilizan métodos para controlar por time-varying confounders: no hay inverse probability weighting	PN
1.8. If Y/IPY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	At least one known important domain was not appropriately measured, or not controlled for	Serious
2) Bias in selection of participants into the study		

2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3 If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Un criterio de inclusión fue tener datos completos	Y
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		PN
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	Se excluye a dos participantes del grupo de reinervación por recurrencia del cáncer	PN
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medida autoinformada	Y
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Medida autoinformada	Y
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI

Risk of bias judgement	The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants) and The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants	Serious
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1 ... multiple outcome measurements within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple analyses of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different subgroups?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious
Shammas et al. (2022)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con indicación de amputación mayor de extremidades inferiores	
Experimental intervention	RMD en la cirugía de amputación	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of assignment to intervention		
☐ to assess the effect of starting and adhering to intervention		
Specify the outcome: Complicaciones y mortalidad		
Specify the numerical result being assessed: No se encontraron diferencias significativas entre grupos en complicaciones ni en mortalidad (p > 0.05)		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, go to question 1.3.	Estudio retrospectivo	PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Sí, se realiza un análisis propensity score matching	Y
1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		Y
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Utilizan métodos para controlar por time-varying confounders	PY

1.8. If Y/IPY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		PY
Risk of bias judgement	Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for and Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding	Moderate
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/IPY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3 If Y/IPY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/IPY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/IPY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	No se reportan pérdidas	PY
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/IPY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?	No aplica	NA
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/IPY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	Data were reasonably complete	Low
6) Bias in measurement of outcomes		

6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medidas objetivas (poco probable que el conocimiento de la asignación influya en el resultado de estas medidas)	PN
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No información	NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The methods of outcome assessment were comparable across intervention groups; The outcome measure is only minimally influenced by knowledge of the intervention received by study participants; and any error in measuring the outcome is only minimally related to intervention status	Moderate
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at low or moderate risk of bias for all domains	Moderate
Valerio et al. (2019)		
Specify a target randomized trial specific to the study		
Design	Individually randomized	
Participants	Personas con indicación o amputación mayor de extremidades superiores y/o inferiores	
Experimental intervention	RMD secundaria	
Comparator	Cirugía de amputación sin RMD	
Is your aim for this study...?		
☒ to assess the effect of <i>assignment</i> to intervention ☐ to assess the effect of <i>starting and adhering</i> to intervention		
Specify the outcome: Dolor		
Specify the numerical result being assessed: Puntuaciones significativamente más bajas en el grupo de RMD ($p < 0.05$)		
Signalling questions	Description	Response
1) Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If N/PN to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered	Sí, hay un potencial riesgo por confusores	PY
If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		PN
1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)	No aplica	NA
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?	Análisis de inverse probability of treatment weighting	Y

1.5. If Y/PY to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?	Se llevaron a cabo análisis de ajuste	Y
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?	No ajustan por variables post-intervención	PN
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?	Utilizan métodos para controlar por time-varying confounders	PY
1.8. If Y/PY to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		PY
Risk of bias judgement	Confounding expected, all known important confounding domains appropriately measured and controlled for and Reliability and validity of measurement of important domains were sufficient, such that we do not expect serious residual confounding	Moderate
2) Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If N/PN to 2.1: go to 2.4	No parece que hayan seleccionado a los participantes del estudio en base a características observadas después del inicio de la intervención	PN
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?	No aplica	NA
2.3. If Y/PY to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?	No aplica	NA
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	Parece que en todos los casos, el seguimiento empieza en el momento de la intervención con respecto a cada participante	PY
2.5. If Y/PY to 2.2 and 2.3, or N/PN to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?	No aplica	NA
Risk of bias judgement	All participants who would have been eligible for the target trial were included in the study; and for each participant, start of follow up and start of intervention coincided	Low
3) Bias in classification of interventions		
3.1. Were intervention groups clearly defined?	El protocolo de aplicación de la intervención está bien definido	Y
3.2. Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		Y
3.3. Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		PN
Risk of bias judgement	Intervention status is well defined; and Intervention definition is based solely on information collected at the time of intervention	Low
4) Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?	No parece que existan desviaciones en la intervención prevista respecto a la práctica clínica habitual	PN
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups and likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		
Risk of bias judgement	Any deviations from intended intervention reflected usual practice	Low
5) Bias due to missing data		
5.1. Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Hay más de un 10% de pérdidas	N
5.2. Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No información	NI
5.3. Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No información	NI

5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		N
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?	Se llevó a cabo imputación de datos perdidos	Y
Risk of bias judgement	The analysis addressed missing data and is likely to have removed any risk of bias.	Low
6) Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Medida autoinformada	Y
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Medida autoinformada	Y
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		PY
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measure was subjective (i.e. vulnerable to influence by knowledge of the intervention received by study participants) and The outcome was assessed by assessors aware of the intervention received by study participants	Serious
7) Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		PN
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		PN
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No información	NI
Risk of bias judgement	The outcome measurements and analyses are consistent with an a priori plan; or are clearly defined and both internally and externally consistent; there is no indication of selection of the reported analysis from among multiple analyses; and there is no indication of selection of the cohort or subgroups for analysis and reporting on the basis of the results	Moderate
Overall bias		
Risk of bias judgement	The study is judged to be at serious risk of bias in at least one domain, but not at critical risk of bias in any domain	Serious

Anexo 9. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios incluidos (aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales)

Tabla 1. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios cualitativos con el instrumento CASPe		
PREGUNTAS	Kelley 2019	Zheng 2019
1. ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	Sí	Sí
2. ¿Es congruente la metodología cualitativa?	Sí	Sí
3. ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	Parcialmente	Sí
4. ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	No	Parcialmente. Muestreo por conveniencia (pacientes atendidos en un solo centro de Michigan)
5. ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	Parcialmente	Sí
6. ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexibilidad)?	No	No
7. ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	Parcialmente. Se solicitó consentimiento informado a los entrevistados pero el estudio no contó con aprobación de un Comité de ética de investigación	Sí, el estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional local. y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	No	Sí
9. ¿Es clara la exposición de los resultados?	No	Sí
10. ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	Parcialmente, teniendo en cuenta el contexto de reclutamiento	Parcialmente, teniendo en cuenta el contexto de reclutamiento

Tabla 2. Valoración de las limitaciones metodológicas de los estudios mixtos MMAT

Category of study designs	Methodological quality criteria	Sturma 2022 Responses		
		Yes	No	Can't tell
Screening questions (for all types)	S1. Are there clear research questions?	X		
	S2. Do the collected data allow to address the research questions?	X		
	<i>Further appraisal may not be feasible or appropriate when the answer is 'No' or 'Can't tell' to one or both screening questions</i>			
1. Qualitative	1.1. Is the qualitative approach appropriate to answer the research question?			
	1.2. Are the qualitative data collection methods adequate to address the research question?			
	1.3. Are the findings adequately derived from the data?			
	1.4. Is the interpretation of results sufficiently substantiated by data?			
	1.5. Is there coherence between qualitative data sources, collection, analysis and interpretation?			
2. Quantitative randomized controlled trials	2.1. Is randomization appropriately performed?			
	2.2. Are the groups comparable at baseline?			
	2.3. Are there complete outcome data?			
	2.4. Are outcome assessors blinded to the intervention provided?			
	2.5. Did the participants adhere to the assigned intervention?			
3. Quantitative non- randomized	3.1. Are the participants representative of the target population?			
	3.2. Are measurements appropriate regarding both the outcome and intervention (or exposure)?			
	3.3. Are there complete outcome data?			
	3.4. Are the confounders accounted for in the design and analysis?			
	3.5. During the study period, is the intervention administered (or exposure occurred) as intended?			
4. Quantitative descriptive	4.1. Is the sampling strategy relevant to address the research question?			
	4.2. Is the sample representative of the target population?			
	4.3. Are the measurements appropriate?			
	4.4. Is the risk of nonresponse bias low?			
	4.5. Is the statistical analysis appropriate to answer the research question?			
5. Mixed methods	5.1. Is there an adequate rationale for using a mixed methods design to address the research question?	X		
	5.2. Are the different components of the study effectively integrated to answer the research question?	X		
	5.3. Are the outputs of the integration of qualitative and quantitative components adequately interpreted?	X		
	5.4. Are divergences and inconsistencies between quantitative and qualitative results adequately addressed?			X
	5.5. Do the different components of the study adhere to the quality criteria of each tradition of the methods involved?	X		

Tabla 3. Valoración de las limitaciones metodológicas de estudios de cohortes con la ficha de lectura crítica de Osteba

PREGUNTAS	Alexander 2019	Engdahl 2015	Engdahl 2017
Pregunta de investigación			
¿El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida?	Sí	Sí	Sí
Método			
¿El método del estudio ha permitido minimizar los sesgos?	Sí	Parcialmente	Parcialmente
Resultados			
¿Los resultados están correctamente sintetizados y descritos?	Parcialmente	Sí	Sí
Conclusiones			
¿Las conclusiones están justificadas?	Parcialmente	Sí	Sí
Conflicto de interés			
¿Está bien descrita la existencia o ausencia de conflicto de interés? Si consta, especifica la fuente de financiación?	Se señala que no hay conflicto de interés, pero no se especifica la fuente de financiación	Sí, se señala que no hay conflicto de interés y se especifica la fuente de financiación	Sí, se señala que no hay conflicto de interés y se especifica la fuente de financiación
Validez externa			
¿Los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto que interesan?	Incertidumbre	Incertidumbre	Incertidumbre
Evaluación de la calidad del estudio	Media	Media	Media

Anexo 10. Información adicional estudios sobre aspectos éticos, legales, organizativos, sociales y ambientales

El protocolo de rehabilitación estructurado desarrollado por Sturma et al. (2021) [93] y (2022) [94] abarca todas las fases del proceso de rehabilitación, incluyendo el tiempo previo a la cirugía:

- 1. Momento de la amputación.
- 2. Entrenamiento pre-quirúrgico.
- 3. Intervenciones post-quirúrgicas (RMD) tempranas.
- 4. Entrenamiento de señales.
- 5. Entrenamiento protésico.
- 6. Visitas de seguimiento habituales.

Los siguientes gráficos representan los hitos que marcan el comienzo de una nueva etapa y el conjunto de las etapas del proceso de rehabilitación del protocolo validado por expertos:



Fig. 2. Milestones and stages of rehabilitation.



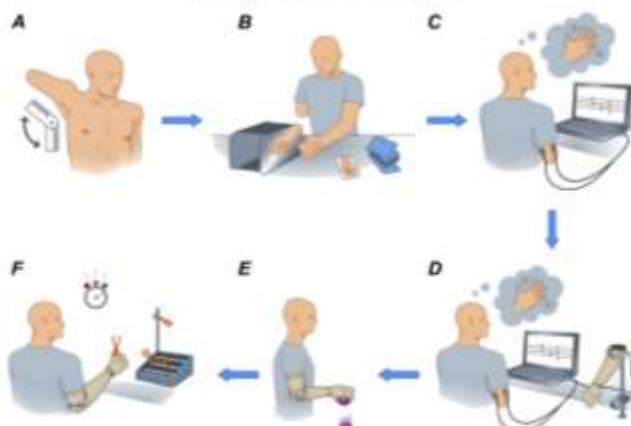


Fig. 3. Illustration of major steps involved in the rehabilitation of upper limb amputees with TMR. (A) An accurate assessment and discussion with the person with amputation allows choosing individuals who might benefit most from the procedure. (B) Initial muscle reinnervation, activation of the sensory motor cortex can be enhanced. (C) As soon as TMR signals are available, these can be trained with haptics and/or subsequently with a fully-robotic prosthesis. (D) Later, the prosthesis is fitted and the therapy focuses on tasks with the device. (E) Finally, functional uses can be used to assess and monitor functions. TMR = electromyography; TMR = targeted muscle reinnervation.

Fuente: reproducida de Sturma et al. (2021) [93] y (2022) [94].

Aunque depende del tiempo desde la reinervación, la capacidad de aprendizaje motor y la disponibilidad del paciente, se estima que el proceso de rehabilitación puede durar entre 9 y 15 meses. Se recomienda enfáticamente incluir solo a pacientes que expresan un gran interés en el procedimiento y solo realicen la cirugía con fines funcionales cuando se anticipe el procedimiento de rehabilitación completo. Es necesario considerar las comorbilidades físicas y psicológicas y ofrecer un tratamiento adecuado (p. ej., psicoterapia) además de las intervenciones descritas. En los pacientes que reciben RMD inmediatamente después de la amputación, es posible que se necesite una evaluación más detallada de las condiciones psicológicas que se desarrollan con el tiempo. Además, aunque no todos los pacientes desean o puedan recibir un ajuste protésico, el protocolo orienta cómo realizar la RMD para que sea viable en la mejora del neuroma o del dolor del miembro fantasma.

Anexo 11. Inventario ambiental de la tecnología evaluada

Tabla 1. Recursos necesarios para realizar la RMD y la rehabilitación de personas usuarias de prótesis externas, según etapa:					
Pre-quirúrgica	Quirúrgica	Post-amputación	Pre-rehabilitación	Rehabilitación	Seguimiento
1. Fármacos	1. Técnica microquirúrgica: estimulador de nervios*. 2. Horas de quirófano: 1 hora adicional aproximadamente a un procedimiento de amputación primaria o 1-2 horas para realizar procedimiento secundario. 3. Cuidados post-operatorios	A los pacientes con RMD tardía se les hace un seguimiento estrecho en el periodo postoperatorio temprano. Pueden requerir: 1. Analgésicos opioides 2. Neuromoduladores: gabapentina y pregabalina se utilizan comúnmente en el tratamiento del dolor neuropático, incluido el dolor de miembro fantasma 3. Apoyo psicosocial	1. App y software 2. Terapia cognitiva y de espejo 3. Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.	1. Prótesis mioeléctrica externa 2. Sesiones con ortopedista, fisioterapeuta y terapeuta ocupacional. 3. Entrenamiento en biorretroalimentación EMG (MyoTraining). 4. En pacientes oncológicos se ralentiza la rehabilitación postoperatoria, pudiendo causar aumento de dolor y necesidad de medicación	1. Sesiones de fisioterapia y terapia ocupacional cada 2 meses y posteriormente control anual

Anexo 12. Características de los estudios incluidos en necesidades de investigación y medidas de resultado estándares

Tabla 1. Principales características de los estudios identificados. Necesidades de investigación y medidas de resultado estándares, en la evaluación del impacto en la salud de pacientes amputados relacionadas con el control del dolor			
Autor principal (año)	Objetivo	Diseño / Tipo de Estudio	Población
Bosanquet et al. (2021)[97]	Identificar y desarrollar las prioridades de investigación sobre la amputación mayor de miembro inferior	Metodología Delphi de consenso de la James Lind Alliance	N = 854 (481 profesionales sanitarios y 373 pacientes y/o cuidadores)
Ostler et al. (2022)[98]	Examinar y sintetizar críticamente el estado actual del conocimiento sobre la medición de resultados en la rehabilitación de personas usuarias de prótesis externas e identificar áreas problemáticas	Revisión narrativa	Pacientes con amputación de miembros inferiores
Ostler et al. (2023)[99]	Explorar los dominios de resultados que son importantes para los pacientes amputados, principalmente desde una perspectiva de rehabilitación holística	Grupos focales y entrevistas	N = 37 pacientes con amputación de miembros inferiores en los últimos 5 años

Anexo 13. Marco GRADE de la evidencia a la recomendación

PREGUNTA

¿Debería usarse la reinervación muscular dirigida en personas con amputación de extremidades?	
Población	Personas con amputación mayor (por encima del tobillo y/o muñeca) en alguna de sus extremidades (miembro superior y/o inferior), unilateral o bilateralmente
Intervención	Reinervación muscular dirigida (RMD) primaria (en el momento de la amputación) o secundaria (en personas ya amputadas)
Comparación	Atención habitual entendida como: a) cirugía de amputación sin RMD; b) resección simple del neuroma sin RMD; c) tratamiento farmacológico para el control del dolor
Desenlaces principales (variables críticas)	Dolor residual (i.e., dolor del muñón); Calidad de vida; Dolor del miembro fantasma; Tasa de aparición de neuromas; Funcionalidad; Salud mental (ansiedad, depresión, estrés, etc.)
Perspectiva	Sistema Nacional de Salud
Contexto	Hospitalario
Panel y conflicto de interés	Profesionales sanitarios y metodólogos sin conflicto de interés.

EVALUACIÓN

¿El problema es grave? ¿El problema es una prioridad?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí	Aproximadamente el 25% de las personas con una extremidad amputada experimentarán dolor crónico en la zona de la amputación [1]. Este dolor puede ser de diferente naturaleza: 1) posterior a la amputación en el lugar de la cirugía; 2) dolor en el área adyacente al muñón, conocido como	

X Sí ○ Varía ○ No lo sé	dolor del miembro residual o del muñón [2,3]; y 3) dolor del miembro fantasma, presente entre el 30%-80% de las personas con alguna extremidad amputada [4-7]. El dolor crónico es una de las principales razones por las que las personas con extremidades amputadas no utilizan sus prótesis externas con normalidad. La reinervación muscular dirigida (RMD) consiste en transferir quirúrgicamente los nervios cortados por a la amputación -y que controlaban los movimientos de la extremidad amputada- a otras ramas nerviosas motoras cercanas, para que puedan participar en el control de otros músculos diana cercanos [8]. Tras esta reinervación muscular se hace posible una “reconexión” de los nervios motores que fueron cortados por la amputación de la extremidad con los músculos de otras zonas intactas [9], disminuyendo el dolor y haciendo posible que la persona pueda usar y controlar mejor la prótesis externa que le colocarán más adelante. La RMD cuenta con cierta evidencia desde 2004 [10] que respalda su uso como una alternativa para mejorar el control de las prótesis mioeléctricas externas en personas con extremidad superior amputada [11-13], así como para el tratamiento y prevención del dolor en personas con extremidad superior o inferior amputadas [8,13]. Por ello, la RMD puede realizarse en el momento de la amputación (RMD primaria), pudiendo prevenir la formación de neuromas y evitando así cirugías posteriores para extirparlos [23], o en una segunda cirugía para extirpar el neuroma y redirigir las fibras nerviosas (a partir de ahora, RMD secundaria). 1. Dumanian G. Targeted Muscle Reinnervation on Pain and Prosthesis User and Neuroma - NCT02316262 [Internet]. [Accedido 7-03-2023]. Disponible en: https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02316262 2. Montoya P, Larbig W, Grulke N, Flor H, Taub E, Birbaumer N. The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. <i>Pain</i>. 1997 ago;72(1-2):87-93. 3. Hill A. Phantom Limb Pain: A Review of the Literature on Attributes and Potential Mechanisms. <i>J. Pain Symptom Manage</i>. 1999 feb 1;17(2):125-42. 4. Villaseñor J, Escobar V, Sánchez A, Quintero I. Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento. <i>Rev. Espec. Medico Quir</i>. 2014 ene 1;19(2):62-8. 5. McNamara CT, Iorio ML. Targeted Muscle Reinnervation: Outcomes in Treating Chronic Pain Secondary to Extremity Amputation and Phantom Limb Syndrome. <i>J. Reconstr. Microsurg</i>. 2020 may;36(4):235-40. 6. Erlenwein J, Diers M, Ernst J, Schulz F, Petzke F. Clinical updates on phantom limb pain. <i>Pain Rep</i>. 2021 ene 15;6(1):e888. 7. Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. <i>Pain</i>. 2019 ene;160(1):45-52. 8. Janes LE, Fracol ME, Dumanian GA, Ko JH. Targeted Muscle Reinnervation for the Treatment of Neuroma. <i>Hand Clin</i>. 2021 ago;37(3):345-59. 9. Valerio IL, Dumanian GA, Jordan SW, Mioton LM, Bowen JB, West JM, et al. Preemptive Treatment of Phantom and Residual Limb Pain with Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation. <i>J. Am. Coll. Surg</i>. 2019 mar;228(3):217-26. 10. Kuiken TA, Dumanian GA, Lipschutz RD, Miller LA, Stubblefield KA. The use of targeted muscle reinnervation for improved myoelectric prosthesis control in a bilateral shoulder disarticulation amputee. <i>Prosthet. Orthot. Int</i>. 2004 dic;28(3):245-53. 11. Tham J-L, Sood A, Saffari TM, Khajuria A. The effect of targeted muscle reinnervation on post-amputation pain and functional outcomes: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur. J. Plast. Surg</i>. 2022 nov 23. 12. Valerio E, Lautenslager L, Vonu P, Mustafa C, Chim H, Satteson E. Efficacy of targeted muscle reinnervation for treating and preventing postamputation pain - a systematic review. <i>Plast. Aesthetic Res</i>. 2022;9:62. 13. Fulton ZW, Boothby BC, Phillips SA. Targeted Muscle Reinnervation for Trauma-Related Amputees: A Systematic Review. <i>Cureus</i>. 2022;14(8):e28474. doi:10.7759/cureus.28474	
---	--	--

Efectos deseables						
¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?						
Juicio	Evidencia de investigación				Consideraciones adicionales	
○ Trivial - X Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No lo sé	De las variables clasificadas como críticas, se han identificado dos EO [1,2] que evaluaron la funcionalidad tras la RMD. No se encontró evidencia sobre calidad de vida, la tasa de neuromas ni salud mental en los estudios evaluados.				La medida de funcionalidad procede de EO con riesgo de sesgo serio.	
	Desenlaces	Con no RMD	Con RMD	Diferencia		Efecto relativo (95% CI)
	Calidad de vida - no medido	-	-	-		-
	Funcionalidad seguimiento: rango 3 meses a 18,5 meses	Capacidad de deambulación: ○ Chang et al. (2021): significativamente mayor en el grupo de RMD (p < 0.01) en personas con amputación por debajo de la rodilla. ○ Chang et al. (2023): no diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) en personas con personas con amputación por encima de la rodilla.				
	Salud mental (ansiedad, depresión, estrés...) - no medido	-	-	-		-
1. Chang BL, Mondshine J, Attinger CE, Kleiber GM. Targeted Muscle Reinnervation Improves Pain and Ambulation Outcomes in Highly Comorbid Amputees. Plastic & Reconstructive Surgery. 2021 ago;148(2):376-86. 2. Chang BL, Hill AL, Mondshine J, Harbour PW, Episalla NC, Attinger CE, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation in Above-Knee Amputations in Patients with Unsalvageable Limbs from Limb-Threatening Ischemia or Infection. J Reconstr Microsurg. 2023 may 4;a-2086-0395						
Efectos indeseables						
¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?						
Juicio	Evidencia de investigación				Consideraciones adicionales	

Grande Moderado X Pequeño Trivial Varia No lo sé	De las variables clasificadas como críticas para los efectos indeseables, se han identificado un ECA (N = 30) [3] y cuatro EO [1,2,4,5] que evaluaron dolor (residual y de miembro fantasma) y dos EO [6,7] que evaluaron la tasa de neuromas. Se ha considerado un efecto pequeño a una SDM entre 0.30-0.49 (que equivale a una puntuación directa entre 3-5 en el cuestionario PROMIS), moderado entre 0.50-0.79 y fuerte de 0.80 o mayor (puntuación de 8 en el PROMIS).	Las medidas de dolor evaluadas con el sistema PROMIS proceden de un único estudio (diseño ECA) evaluado con riesgo de sesgo incierto. Las medidas de dolor como nº de personas y tasa de neuromas proceden de EO con riesgo de sesgo serio. Adicionalmente, se realizaron varios metaanálisis (MA) con 4 EO que evaluaron el dolor residual, observándose una reducción significativa en el grupo de RMD en las escalas: - PROMIS intensidad (DM= -10.36; IC95%: -15.86, -4.87; I²= 81%), - PROMIS conducta (DM= -9.71; IC95%: -16.71, -2.71; I²= 81%) - PROMIS interferencia (DM= -8.76; IC95%: -14.35, -3.16; I²= 80%)
---	--	--

Desenlaces	Con no RMD	Con RMD	Diferencia	Efecto relativo (95% CI)
Dolor residual_PROMIS intensidad evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	La media dolor residual_PROMIS intensidad era 0	La media dolor residual_PROMIS intensidad en el grupo de intervención fue 5 menor (10,9 menor a 0,9 más alto)	MD 5 menor (10.9 menor a 0.9 más alto)	-
Dolor residual_PROMIS conducta evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	La media dolor residual_PROMIS conducta era 0	La media dolor residual_PROMIS conducta en el grupo de intervención fue 0,2 más alto. (4,63 menor a 5,03 más alto)	MD 0.2 más alto (4.63 menor a 5.03 más alto)	-
Dolor residual_PROMIS interferencia evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	La media dolor residual_PROMIS interferencia era 0	La media dolor residual_PROMIS interferencia en el grupo de intervención fue 0,6 menor (6,09 menor a 4,89 más alto)	MD 0.6 menor (6.09 menor a 4.89 más alto)	-
Dolor residual_Escala numérica evaluado con: Escala numérica del dolor seguimiento: 1 día	La media dolor residual_Escala numérica era 0	La media dolor residual_Escala numérica en el grupo de intervención fue 0,92 Desviación estándar SD menor (1,68 menor a 0,16 menor)	DME 0.92 SD menor (1.68 menor a 0.16 menor)	-
Dolor residual_eventos seguimiento: rango 9.6 meses a 23.1 meses	724 por 1000	376 por 1000 (239 a 608)	347 menos por 1000 (485 menos a 116 menos)	RR 0.52 (0.33 a 0.84)
Dolor de miembro fantasma_PROMIS intensidad evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	La media dolor de miembro fantasma_PROMIS intensidad era 0	La media dolor de miembro fantasma_PROMIS intensidad en el grupo de intervención fue 7,8	MD 7.8 menor (14.24 menor a 1.36 menor)	-

		menor (14,24 menor a 1,36 menor)			- Escala numérica del dolor (N = 558) (DM= - 2.76; IC95%: -3.43, - 2.08; I²= 0%).
Dolor miembro fantasma_PROMIS conducta evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	La media dolor miembro fantasma_PROMIS conducta era 0	La media dolor miembro fantasma_PROMIS conducta en el grupo de intervención fue 1,3 menor (7,87 menor a 5,27 más alto)	MD 1.3 menor (7.87 menor a 5.27 más alto)	-	Resultados similares se obtuvieron en los MA para el dolor de miembro fantasma, a través del PROMIS
Dolor miembro fantasma_PROMIS interferencia evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	La media dolor miembro fantasma_PROMIS interferencia era 0	La media dolor miembro fantasma_PROMIS interferencia en el grupo de intervención fue 2,4 menor (9,1 menor a 4,3 más alto)	MD 2.4 menor (9.1 menor a 4.3 más alto)	-	- Intensidad (DM= - 9.81; IC95%: -13.02, - 6.60; I²= 52%)
Dolor miembro fantasma_Escala numérica seguimiento: 1 día	La media dolor miembro fantasma_Escala numérica era 0	La media dolor miembro fantasma_Escala numérica en el grupo de intervención fue 1,5 menor (3,38 menor a 0,38 más alto)	DME 0.55 SD menor (1.29 menor a 0.18 más alto)	-	- Conducta (DM= - 8.82; IC95%: -11.39, - 6.24; I²= 52%)
Dolor miembro fantasma_eventos seguimiento: 1 año	704 por 1000	373 por 1000 (274 a 514)	331 menos por 1000 (429 menos a 190 menos)	RR 0.53 (0.39 a 0.73)	- Interferencia (DM= - 9.49; IC95%: -13.82, - 5.16; I²= 67%)
Tasa de neuromas seguimiento: 1 año	○ Alexander et al. (2019): los síntomas del neuroma ocurrieron significativamente con menos frecuencia y menor intensidad en el grupo de RMD a los 14.7 meses promedio (p > 0.05). ○ Bowen et al. (2019): En un tiempo promedio de 18 meses desde la RMD, se observó una tasa de neuromas sintomáticos significativamente menor en comparación con el grupo control.				
1. Chang BL, Mondshine J, Attinger CE, Kleiber GM. Targeted Muscle Reinnervation Improves Pain and Ambulation Outcomes in Highly Comorbid Amputees. Plastic & Reconstructive Surgery. 2021 ago;148(2):376-86. 2. Chang BL, Hill AL, Mondshine J, Harbour PW, Episalla NC, Attinger CE, et al. Primary Targeted Muscle Reinnervation in Above-Knee Amputations in Patients with Unsalvageable Limbs from Limb-Threatening Ischemia or Infection. J Reconstr Microsurg. 2023 may 4;a-2086-0395 3.Dumanian GA, Potter BK, Mioton LM, Ko JH, Cheesborough JE, Souza JM, et al. Targeted Muscle Reinnervation Treats Neuroma and Phantom Pain in Major Limb Amputees: A Randomized Clinical Trial. Annals of Surgery. 2019 ago;270(2):238-46.Valerio et al., (2019). Preemptive treatment of phantom and residual limb pain with targeted muscle reinnervation at the time of major limb amputation. J Am Coll Surg 4. O'Brien AL, Jordan SW, West JM, Mioton LM, Dumanian GA, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Upper-Extremity Amputation for the Treatment of Pain Severity and Symptoms. The Journal of Hand Surgery. 2021 ene;46(1):72.e1-72.e10. 5. Valerio IL, Dumanian GA, Jordan SW, Mioton LM, Bowen JB, West JM, et al. Preemptive Treatment of Phantom and Residual Limb Pain with Targeted Muscle Reinnervation at the Time of Major Limb Amputation. J Am Coll Surg. 2019 mar;228(3):217-26					

- Escala numérica del dolor (N = 558) (DM= -2.76; IC95%: -3.43, -2.08; $I^2= 0\%$).

Resultados similares se obtuvieron en los MA para el dolor de miembro fantasma, a través del PROMIS

- Intensidad (DM= -9.81; IC95%: -13.02, -6.60; $I^2= 52\%$)
- Conducta (DM= -8.82; IC95%: -11.39, -6.24; $I^2= 52\%$)
- Interferencia (DM= -9.49; IC95%: -13.82, -5.16; $I^2= 67\%$)
- Escala numérica (DM= -1.60; IC95%: -3.16, -0.05; $I^2= 76\%$).

	6. Alexander JH, Jordan SW, West JM, Compston A, Fugitt J, Bowen JB, et al. Targeted muscle reinnervation in oncologic amputees: Early experience of a novel institutional protocol. Journal of Surgical Oncology. 2019 sep;120(3):348-58. 7. Bowen JB, Ruter D, Wee C, West J, Valerio IL. Targeted Muscle Reinnervation Technique in Below-Knee Amputation. Plastic & Reconstructive Surgery. 2019 ene;143(1):309-12																						
Certeza de la evidencia ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?																							
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales																					
X Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	La calidad global de la evidencia para las variables clasificadas como críticas es muy baja <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th><th>Importancia</th><th>Certeza de la evidencia (GRADE)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dolor residual_PROMIS intensidad evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Dolor residual_PROMIS conducta evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Dolor residual_PROMIS interferencia evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^{a,b}</td></tr> <tr> <td>Dolor residual_Escala numérica evaluado con: Escala numérica del dolor seguimiento: 1 día</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,c}</td></tr> <tr> <td>Dolor residual_eventos seguimiento: rango 9.6 meses a 23.1 meses</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕○○○ Muy baja^d</td></tr> <tr> <td>Calidad de vida - no medido</td><td>CRÍTICO</td><td>⊕⊕○○ Baja^{a,c}</td></tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)	Dolor residual_PROMIS intensidad evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Dolor residual_PROMIS conducta evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Dolor residual_PROMIS interferencia evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}	Dolor residual_Escala numérica evaluado con: Escala numérica del dolor seguimiento: 1 día	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	Dolor residual_eventos seguimiento: rango 9.6 meses a 23.1 meses	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^d	Calidad de vida - no medido	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	
Desenlaces	Importancia	Certeza de la evidencia (GRADE)																					
Dolor residual_PROMIS intensidad evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}																					
Dolor residual_PROMIS conducta evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}																					
Dolor residual_PROMIS interferencia evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}																					
Dolor residual_Escala numérica evaluado con: Escala numérica del dolor seguimiento: 1 día	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}																					
Dolor residual_eventos seguimiento: rango 9.6 meses a 23.1 meses	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^d																					
Calidad de vida - no medido	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}																					

	Dolor de miembro fantasma_PROMIS intensidad evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,e}
	Dolor miembro fantasma_PROMIS conducta evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,e}
	Dolor miembro fantasma_PROMIS interferencia evaluado con: PROMIS seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}
	Dolor miembro fantasma_Escala numérica seguimiento: 1 día	CRÍTICO	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}
	Dolor miembro fantasma_eventos seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,e}
	Tasa de neuromas seguimiento: 1 año	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{f,g}
	Funcionalidad seguimiento: rango 3 meses a 18,5 meses	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{b,f}
	Salud mental (ansiedad, depresión, estrés,...) - no medido	CRÍTICO	⊕○○○ Muy baja ^{a,b}
a. Solo 1 estudio b. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (optimal information size) y el C95% supera el umbral de decisión tanto el límite inferior como el superior (DM = 0.3), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 2 niveles. c. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (optimal information size) y el IC95% supera el umbral de decisión por el límite inferior (DM = 0.3), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel. d. La medida principal es autoinformada. Además, dos de los estudios no realizaron análisis para ajustar el riesgo de sesgo relacionado con variables de confusión e. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (optimal information size) y el IC95% supera el umbral de decisión tanto el límite inferior como el superior (DM = 0.5), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 3 niveles. f. No se realizaron análisis para ajustar el riesgo de sesgo relacionado con variables de confusión, por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel. g. Tamaño muestral no supera el tamaño óptimo de información (optimal information size), por lo que la calidad de la evidencia se reduce 1 nivel.			

Valores		
¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
X Hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes ○ Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes ○ No hay variabilidad o incertidumbre importante	Los pacientes consideran que alcanzar un nivel de desempeño moderadamente avanzado, justificaría la RMD. En algunos estudios se observó que, a pesar de que entre el 58% y 63% de los pacientes consultados tenía interés en la RMD, la valoración del riesgo inherente de la cirugía fue variable [1, 2]. Aquellos con historial de cirugías extensas o quienes habían alcanzado una buena calidad de vida, estaban menos interesados en asumir el riesgo quirúrgico, mientras que otros, especialmente los jóvenes, consideraban que los beneficios potenciales justificarían dicho riesgo y el tiempo de recuperación [1-4]. 1. Engdahl SM, Chestek CA, Kelly B, Davis A, Gates DH (2017) Factors associated with interest in novel interfaces for upper limb prosthesis control. PLoS ONE 12(8): e0182482. 2. Engdahl SM, Christie BP, Kelly B, Davis A, Chestek CA, Gates DH. Surveying the interest of individuals with upper limb loss in novel prosthetic control techniques. J Neuroeng Rehabil. 2015;12:53 3. Zheng JY, Kalpakjian C, Larraga-Martinez M, Chestek CA, Gates DH. Priorities for the design and control of upper limb prostheses: A focus group study. Disabil Health J. 2019;12(4):706-711 4. Kelley, Heather Benz, Susannah Engdahl & John F P Bridges (2019) Identifying the benefits and risks of emerging integration methods for upper limb prosthetic devices in the United States: an environmental scan, Expert Review of Medical Devices, 16:7, 631-641.	
Balance de efectos		
¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación	Ver apartados anteriores	

○ No favorece la intervención ni la comparación - X Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No lo sé		
Recursos necesarios ¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Costes extensos - X Costes moderados ○ Costes y ahorros despreciables ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ No lo sé	Incorporar el procedimiento de RMD en la cirugía de amputación o resección simple del neuroma desde la perspectiva hospitalaria supone un incremento de costes. El análisis de costes realizado señala un coste mínimo de 6000 €, en concepto de formación inicial de tres profesionales sanitarios por hospital, y un coste incremental medio por intervención de RMD de 2246.83 €, pudiendo variar entre 327.66 € y 5349.60 €, en función del incremento de tiempo en quirófano necesario para realizar la RMD.	
Certeza de la evidencia de recursos necesarios ¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costes)?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales

X Muy baja ○ Baja ○ Moderado ○ Alta ○ Ningún estudio incluido	El análisis de costes se ha centrado en dos tipos de costes. Por un lado, se han considerado los costes relacionados con la formación específica en el procedimiento de RMD. Para su estimación solo han estado disponibles los datos proporcionados por parte de una empresa que ofrece este tipo de formación. Por otro lado, se han considerado los costes relacionados con el incremento de tiempo en quirófano que supone la realización del procedimiento de RMD en cirugía de amputación o resección simple del neuroma. Si bien se ha encontrado evidencia de estos tiempos en solo tres estudios, estos abordan varios tipos de cirugía diferentes (desarticulación del hombro y amputaciones transmurales, desarticulación de cadera, amputación por debajo de la rodilla), y han permitido incorporar de forma efectiva en el análisis la variabilidad en este parámetro temporal.	Se contempla la posibilidad de que algunos recursos relevantes no hayan sido incorporados en el análisis, lo que podría conducir a una subestimación de los costes presentados. El hecho de que la RMD no se está llevando a cabo actualmente en España, limita la obtención de información específica del contexto local y genera una incertidumbre acerca de las estimaciones de costes.
Coste-efectividad ¿El coste-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la	No se ha identificado ninguna evidencia sobre el coste-efectividad de la RMD en personas con extremidades amputadas. No se ha podido desarrollar un modelo de coste-efectividad “de novo” para España por no disponer de la información mínima necesaria.	

comparación ○ No favorece la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorece la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía X Ningún estudio incluido		
Equidad ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente ningún impacto ○ Probablemente incrementaría X Incrementaría ○ Varía ○ No lo sé	La RMD podría incrementar la equidad asociada con el acceso a las prótesis mioeléctricas externas al mejorar el uso de las mismas (debido a la disminución del dolor y la mejora de la funcionalidad).	

Aceptabilidad		
¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no - X Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	Respecto al interés general de los pacientes en las técnicas de control de prótesis mioeléctricas externas, la mayoría respondió positivamente a la RMD [1-4]. En general, los usuarios de prótesis externas, profesionales clínicos, ingenieros de la industria protésica y gestores del sector salud valoraron que la RMD mitiga gran parte del dolor de la cavidad, los nervios y el dolor del miembro fantasma [4]. 1. Engdahl SM, Chestek CA, Kelly B, Davis A, Gates DH (2017) Factors associated with interest in novel interfaces for upper limb prosthesis control. PLoS ONE 12(8): e0182482. 2. Engdahl SM, Christie BP, Kelly B, Davis A, Chestek CA, Gates DH. Surveying the interest of individuals with upper limb loss in novel prosthetic control techniques. J Neuroeng Rehabil. 2015;12:53 3. Zheng JY, Kalpakjian C, Larraga-Martinez M, Chestek CA, Gates DH. Priorities for the design and control of upper limb prostheses: A focus group study. Disabil Health J. 2019;12(4):706-71 4. Kelley, Heather Benz, Susannah Engdahl & John F P Bridges (2019) Identifying the benefits and risks of emerging integration methods for upper limb prosthetic devices in the United States: an environmental scan, Expert Review of Medical Devices, 16:7, 631-641.	
Viabilidad		
¿Es factible la intervención?		
Juicio	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no - X Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No lo sé	La principal barrera que afecta la adopción de la RMD es la carencia de conocimientos generales sobre la RMD por parte de los profesionales implicados. Un protocolo de rehabilitación estructurado que abarque todas las fases del proceso de rehabilitación resulta útil para orientar la implementación de la RMD, mejorar el control protésico y las comorbilidades asociadas con las causas de la amputación.	

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
¿El problema es grave?	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
Efectos deseables	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varía	No sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
Valores	Hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes	No hay incertidumbre ni variabilidad importantes			
Balance de efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No sé
Recursos necesarios	Costes extensos	Costes moderados	Costes y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No sé
Certeza de la evidencia de recursos necesarios	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			Ningún estudio incluido
Coste-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

Equidad	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente incrementaria	Incrementaria	Varía	No sé
Aceptabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
Viabilidad	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

TIPO DE RECOMENDACIÓN

Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación débil en contra de la intervención	Recomendación ni a favor ni en contra de la intervención o el comparador	Recomendación débil a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
☐	☐	☒	☐	☐

