

EFFECTOS DE LA REPARACIÓN CON CONDUCTOS DE GUIADO NERVIOSO EN LA SENSIBILIDAD CUTÁNEA DE PACIENTES CON LESIONES NERVIOSAS PERIFÉRICAS, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Trabajo Final de Grado en Medicina
Curso académico 2022-2023



**Autor: Joaquín Vilar Beltrán
Tutora: Cristina Martínez Ramos
Centro: Facultad de Ciencias de la salud**

Castellón de la Plana, 28 de abril de 2023

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. ABSTRACT.....	3
4. EXTENDED SUMMARY.....	4
5. INTRODUCCIÓN.....	7
5.1. Magnitud del problema	7
5.2. Antecedentes y estado actual del tema	7
5.3. Justificación del tema.....	10
5.4. Objetivos.....	11
6.4.1. Objetivo principal.....	11
6.4.2. Objetivos específicos.....	11
6. METODOLOGÍA.....	12
6.1. Criterios de selección de estudios.....	12
6.2. Fuentes de información	12
6.3. Estrategia de búsqueda	12
6.4. Selección de estudios	15
6.5. Extracción de datos	15
6.6. Evaluación del riesgo de sesgo	16
6.7 Síntesis de los resultados.....	17
7. RESULTADOS.....	18
7.1 Selección de estudios.....	18
7.2. Extracción de datos	19
7.3. Evaluación del sesgo	30
8. DISCUSIÓN.....	33
8.1 Limitaciones del proceso de revisión.....	37
8.2 Limitaciones de los estudios incluidos.....	38
8.3 Implicaciones de los resultados	39
9. CONCLUSIÓN.....	39
10. BIBLIOGRAFÍA.....	40

1. ABREVIATURAS

ASSH. - American Society for Surgery of the Hand guidelines

BMRC. - British Medical Research Council

CS. - Células de Schwann

PGA. - Ácido polyglycólico

PHB. - poly[(R)-3-hydroxybutyrate]

NIH The National Institutes of Health

NOS Newcastle-Ottawa scale

SW. - Prueba de monofilamentos de Semmes-Weinstein

s2PD. - Discriminación estática entre dos puntos

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las lesiones de nervio periférico pueden precisar de cirugía para una mejor recuperación, existiendo varias alternativas para lograrlo. Recientemente, han aparecido los conductos como opción prometedora.

OBJETIVO: Evaluar los resultados de los conductos y contrastar las diferencias con las otras intervenciones y entre sus distintos materiales.

METODOLOGÍA: Siguiendo la guía PRISMA, revisamos en PubMed, Scopus, CENTRAL y ClinicalTrials, donde filtramos por “completed recruitment”. La bibliografía debía incluir lesiones traumáticas en nervios de brazos humanos, reparadas por primera vez utilizando conductos, y que evaluaran los resultados mediante la discriminación estática entre dos puntos. Excluimos los estudios que no fuesen analíticos o descriptivos de series de casos, no indicasen resultados o presentasen distancias entre axones lesionados >3cm. Esta búsqueda acabó el 4/3/23, incluyendo 1721 artículos en el gestor de referencias “Zotero”. Evaluamos su riesgo de sesgo mediante “Rob2”, “ROBINS-I”, “Newcastle-Ottawa” y “National Institutes of Health” y sintetizamos sus resultados cualitativamente.

RESULTADOS: Incluimos 890 pacientes en 21 artículos cribados. En ellos, los conductos consiguieron la máxima proporción de resultados ‘excelentes’. Sin embargo, los 4 que compararon con autoinjertos estuvieron sesgados y, de los 7 comparando con sutura, ésta obtuvo mejores porcentajes en uno. El colágeno fue el material más estudiado de los 9 incluidos. Destacó junto al aloinjerto procesado y cordón umbilical.

CONCLUSIÓN: Considerando la heterogeneidad, los conductos lograron resultados esperanzadores. Quizás consigan mayor sensibilidad que las suturas, aunque los autoinjertos presentan mejores resultados en otros análisis. El material seleccionado se inclina hacia caprolactona, colágeno o aloinjerto, aunque el cordón parece prometedor.

Palabras clave: lesión nerviosa periférica, regeneración nerviosa, conducto de guiado nervioso, sutura termino-terminal, autoinjerto, sensibilidad.

3. ABSTRACT

INTRODUCTION: Peripheral nerve injuries may require surgery for a better recovery, with several alternatives available to achieve this. Conduits have lately emerged as a promising option.

OBJECTIVE: To evaluate the results of conduits and compare its differences with the other interventions and among its different materials.

METHODOLOGY: Following PRISMA guidelines, we searched on PubMed, Scopus, CENTRAL, and ClinicalTrials, filtering by "completed recruitment" on the last one. Literature included traumatic injuries on human arm nerves that were repaired for the first time using conduits. Results had to be evaluated using static two-point discrimination. We excluded studies that presented distances between injured axons >3cm, didn't indicate results or weren't interventional, observational, or case-series studies. This research ended on 4/3/23. It included 1721 articles in the reference manager "Zotero". We evaluated their risk of bias using "Rob2", "ROBINS-I", "Newcastle-Ottawa", and "National Institutes of Health", and synthesized their results qualitatively.

RESULTS: We included 890 patients in 21 screened articles. In these studies, conduits achieved the highest proportion of 'excellent' results. However, the four studies that compared with autografts were biased. Moreover, sutures obtained better percentages in one of the seven studies they were compared with conduits. Collagen was the most studied material of the nine included. It stood out along with processed allograft and umbilical cord.

CONCLUSION: Considering the heterogeneity, conduits achieved promising results. They may reach greater sensory than sutures, however, autografts have better results in other analyses. The selected materials lean towards caprolactone, collagen, or allograft, in addition, umbilical cord seems promising.

Keywords: peripheral nerve injury, nerve regeneration, nerve guide conduit, end-to-end suture, autograft, sensory outcome.

4. EXTENDED SUMMARY

INTRODUCTION: Peripheral nerve injuries greatly affect people's quality of life. They can cause significant labor and economic costs and require surgery in severe cases. There are different accepted interventions, with suturing and autografts standing out as the best options. However, in recent decades nerve guidance conduits have emerged, becoming an increasingly plausible option.

Information about this treatment is continuously published. However, no conclusion has been reached yet regarding its effectiveness. Furthermore, it has also not been clearly compared to the results achieved by other existing options. In addition, the fact that there is a wide variety of materials from which it can be made makes obtaining reliable results even more difficult.

OBJECTIVE: To evaluate the sensory outcomes achieved with the use of nerve guidance conduits in patients with primary upper limb injuries caused by trauma. On the other hand, given the current doubts about the effectiveness of conduits compared to other options, it has been decided to compare their results with those of end-to-end neurorrhaphy and autografts. In addition, the different materials have also been compared to determine which ones are most useful today.

METHODOLOGY: In this systematic review, PRISMA guideline was followed to search for literature in the databases of PubMed, Scopus, CENTRAL, and ClinicalTrials, filtered by "completed recruitment". The search started in November 2022 and ended on March 4, 2023. 1721 articles were added to the reference manager "Zotero". To be included in this study, an article had to report traumatic nerve injuries in human arms. It also had to be repaired for the first time using conduits and evaluate the results through static two-point discrimination. Studies that were not analytical or descriptive of the case series type, did not report results, or presented distances between injured axons >3cm were excluded. The risk of bias was assessed using "Rob2," "ROBINS-I," "Newcastle-Ottawa," and "National Institutes of Health," and the results were synthesized qualitatively.

RESULTS: The 21 selected articles included 890 patients, most of them were men and had hand injuries. Most studies were randomized controlled trials. Nerve recovery was classified into 8 different categories based on static two-point discrimination, with results ≤ 6 mm being of greater interest. Conduits achieved the highest proportion of these results among their patients, surpassing sutures and autografts. However, the only study that measured this magnitude denied that significant sensitivities had been achieved with either conduits or autografts. Among the analyses performed, only 2 showed significant differences in favor of conduits compared to sutures. Furthermore, one demonstrated non-inferiority compared to autografts.

Regarding materials, the ones that have achieved the highest success rate among their patients are processed allografts, collagen, caprolactone, and inverted human umbilical cord vessel. The first three have been highlighted in the literature for being the most used and effective. On the other hand, silicone and polyglycolid acid (PGA) stand out for causing the worst complications.

As for the biases in the studies, it should be noted that only 3 of the clinical trials and the cohort study had low risk in all domains. Additionally, 2 of the quasi-experimental studies and 3 case series had low risk in all but 1 domain, for which they did not provide information. Furthermore, there was a significant unjustified loss of follow-up of the patients of several studies, resulting in a high risk of bias. Additionally, most of the articles didn't attach the protocol of their trial, leading to some concerns about the followed procedure.

Lastly, it should be noted that there is heterogeneity among the included articles, mainly due to the way the results are analyzed and the way variables are distributed. Additionally, a peer review of the present study could not be conducted. In addition, we didn't analyze all possible confounding variables described in the literature. Therefore, the information reported in this systematic review cannot be taken as a definitive conclusion.

CONCLUSION: Despite the limitations, mainly caused by the heterogeneity and biases mentioned, it should be noted that conduits significantly increase sensory outcomes in some of the treated patients. They may be able to outperform sutures. However, while they achieved better sensitivities than auto-grafts in the analyzed articles, recent meta-analyses indicate that autologous grafts achieve greater sensitivity gain. On the other hand, data suggest that caprolactone, collagen, or processed allograft are the best materials to choose, discouraging the use of PGA or silicone. In addition, inverted human umbilical cord vessel is a promising option. In conclusion, despite these encouraging results, more clinical trials are still required to confirm the evidence provided.

5. INTRODUCCIÓN

5.1. Magnitud del problema

Las lesiones del nervio periférico son un problema mundial que afectan enormemente a la calidad de vida de los pacientes (1). Se ha descrito que abundan en las extremidades superiores (88.3%) de los hombres (67.7%), destacando en el lado izquierdo, concretamente en los nervios digitales. El 91% son de causa traumática (2), afectando al 2,8% de los pacientes que sufren un traumatismo de cualquier tipo y estimándose una incidencia de unos 300.000 casos nuevos por año en EE. UU. (3). Al predominar en jóvenes y por las complicaciones que conllevan, pueden resultar en más de 30 años de compensación económica, llegando a acarrear una media de más de 100.000 euros por paciente durante este periodo en la población europea (2).

5.2. Antecedentes y estado actual del tema

A diferencia del sistema nervioso central, el periférico es capaz de regenerarse después de que se produzca una lesión. Tras una sección completa de todo el nervio, inician los cambios de regeneración tras las primeras 48-96 horas (4,5).

Por una parte, se dan una serie de cambios locales en la zona de la lesión. Estos eliminan los detritus celulares y reprograman las células Schwann (CS), encargadas en ese momento de envolver a los axones. A partir de ese momento, formarán las rutas de su regeneración, llamadas bandas de Büngner (6). Por lo que respecta a las dos regiones separadas del axón, la más proximal al cuerpo de la neurona sufre una degeneración hacia esa dirección, conocida como reacción retrógrada. Paulatinamente, en ese soma se da un proceso conocido como cromatólisis que promoverá la aparición de múltiples axones para que se extiendan hacia la zona dañada (5). En sus extremos se desarrollarán los conos de crecimiento, encargados de anclarse mediante filopodios a las células de las bandas de Büngner para que les guíen. (4-6). En cuanto a la parte del axón separada de su soma, sigue una degeneración hacia la porción más distal, conocida como reacción anterógrada o

walleriana (7). Las CS restantes de este muñón distal enviarán también prolongaciones hacia los conos de crecimiento (6)

La mayoría de los estudios enfocados en la regeneración nerviosa periférica utilizan a los roedores como modelo (8), probablemente por servir para investigar los procesos moleculares que ocurren en ella (9). Dichos animales, han demostrado una recuperación tanto funcional como morfológica del nervio degenerado. Sin embargo, sus resultados suelen ser más satisfactorios que en los humanos (8), de manera que se precisa de más tiempo para obtener unos datos concluyentes.

En las personas, ante una neurotmesis, la autorregeneración está muy perjudicada y suele precisar de cirugía (10). Esta se realiza para evitar una recuperación lenta y deficiente (11) debida a la capacidad del tejido conectivo de proliferar más rápido que los brotes axonales y formar neuromas (3). Actualmente, existen varias alternativas quirúrgicas para este tratamiento.

Por una parte, está la reparación directa termino-terminal con microsuturas epineurales. Consiste en alinear tanto los fascículos nerviosos internos como los patrones de los vasos sanguíneos (12), consiguiendo que, al no suturar en el interior del tejido de sostén del nervio (perineuro y endoneuro), se reduzca la formación de neuromas y se favorezca la regeneración (3). Es el “gold standard” (12) en el caso de que la distancia entre los extremos axonales (gap) sea menor de 10mm para poder aproximarlos (13) y al hacerlo se sometan a una tensión baja (14,15). Por ello, su principal limitación es que no se puede utilizar en disecciones extensas (16) o con tensiones excesivas, ya que pueden afectar al flujo microvascular y provocar una fibrosis excesiva en el sitio de cicatrización (17).

En aquellos casos en los que no se puede suturar, se consideran como “gold standard” los injertos autólogos. (3,16). Consisten en nervios del propio paciente, no inmunógenos, que proporcionan factores neurotróficos y células de Schwann necesarias para la regeneración (18). Suelen extraerse de nervios sensoriales

prescindibles, destacando el sural. Se invierte su orientación para maximizar la cantidad de axones que se regeneran desde el soma (12), forzándolos a todos ellos a crecer en el interior del injerto hasta contactar con el muñón distal (3). Sus limitaciones son la necesidad de una segunda operación en la zona donante (19), la cual tiene una disponibilidad reducida; y la pérdida de función del nervio donante, siendo su recuperación motora y sensitiva menor de la esperada (20).

Otra opción existente son los aloinjertos, tejidos de un cadáver de la misma especie normalmente reservado para lesiones devastadoras o segmentarias dado su ilimitada disponibilidad (18). Su principal limitación es la necesidad de inmunosupresión durante 2 años al depender de la interacción del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de tipo II del receptor con las células de Schwann del donante (12,18). Una alternativa parecida pero no utilizada en humanos es el xenoinjerto, que usa tejidos de individuos de otras especies. De ella surgen preocupaciones por posibles reacciones inmunes o transmisión de enfermedades infecciosas (21), aunque recientemente se han visto resultados prometedores en su uso en animales (22,23).

Por último, están los conductos de guiado nervioso, unos armazones a través de los que se da el proceso de regeneración (3). A través de éstos, también difunden los factores de crecimiento secretados por los extremos nerviosos lesionados, consiguiendo reducir la infiltración de tejido cicatricial (24). Existen distintos materiales a partir de los que formarlos. Por una parte, están los sintéticos, que se pueden clasificar en base a si son biodegradables o no (25). Los más usados y que más ventajas aportan son los primeros (26), donde destacan los poliésteres (27). Ejemplos de estos serían la poly-caprolactone (PCL), poly-3-hydroxybutyrate (PHB) o el ácido polyglycolico (PGA) (28). Los no biodegradables, donde destaca la silicona (25), suelen evitarse por causar inflamación crónica (20), que puede ir asociada a compresión nerviosa y fibrosis (29). Por otro lado, están los naturales, que se crean a partir de proteínas de la matriz extracelular. Se degradan rápidamente "in vivo" y tienen baja resistencia mecánica. Aunque el colágeno es el

más utilizado (25), también destacan otros como el quitosano y quitina (de-acetil quitosano) (28). Su combinación con biodegradables les proporciona más resistencia y flexibilidad (26). Cabe mencionar la existencia de materiales naturales procesados en el laboratorio para poder ser utilizados sin necesidad de ningún tipo de inmunoterapia. Esto sería el ejemplo de aloinjertos (30), xenoinjertos (23), arteria del cordón umbilical (31), submucosa del intestino delgado o músculos (32). A parte de las complicaciones de cada tipo de material, su limitación es que sólo se puede utilizar en gaps pequeños. Generalmente, muestran mejores resultados que otros tratamientos cuando estos son <3cm (12). Esto se cree que se debe a que, cuando supera ciertas longitudes, existe una reducción de las concentraciones de factores tróficos y CS que impide la correcta regeneración (21).

En cuanto a la forma de medición de la recuperación sensitiva gracias a estos tratamientos, las más objetivas hoy en día son la prueba de discriminación estática entre dos puntos (s2PD) y la prueba de monofilamentos de Semmes-Weinstein (SW) (33-35). Existe disparidad de opiniones acerca de que ciertos factores, como la edad, pueden afectar a la sensibilidad detectada (36). Por ello, se ha planteado que el método ideal de medida tenga en cuenta los resultados de la mano contralateral a la hora de obtener conclusiones (37). Sin embargo, no todos los estudios utilizan ambas pruebas ni comparan con la extremidad sana. Además, existen distintas categorizaciones de resultados que varían con los estudios, pero todas tienen en común que los resultados 'excelentes' son los que consiguen una discriminación ≤ 6 mm.

5.3. Justificación del tema

Hasta hace unos años, en lesiones <3cm se había establecido que se debía suturar de poder aproximarse los axones sin tensión y juntarse los cabos. En el caso de producir tensión, se usaba un autoinjerto. A parte, en el caso de que no se pudiesen aproximar, la duda residía entre injerto autólogo y el conducto (12). A causa de las limitaciones de los tratamientos comentadas y del "reciente" auge y potencial curativo de los conductos, estos se han vuelto un objetivo constante de

investigación. Debido a ello, en los últimos años se han realizado revisiones que presentan disparidad de opiniones en cuanto a sus opciones terapéuticas y el material de fabricación óptimo. Algunas de estas no llegaban a resultados concluyentes (38), otros presentaban heterogeneidad en la metodología (20) y otros, aunque cumplieren los requisitos anteriores, no cubrían ciertos aspectos de interés como comparar los resultados de los distintos tipos de materiales entre ellos (39).

Debido a los factores mencionados, se realizó una revisión sistemática con la intención de solventar esos inconvenientes y adjuntar la mayor cantidad de evidencia actualizada posible. Con ello en mente, se pretende informar de los resultados obtenidos mediante el uso de conductos y de sus posibles aplicaciones en la terapia de lesiones nerviosas periféricas. Para conseguir este fin, los objetivos de este trabajo fueron los siguientes:

5.4. Objetivos

5.4.1. Objetivo principal

El objetivo del presente estudio es evaluar la sensibilidad conseguida con el uso de conductos de guiado nervioso en pacientes con lesiones primarias de la extremidad superior producidas por traumatismo.

5.4.2. Objetivos específicos

Tras establecer el objetivo principal y en base a la situación planteada en la introducción, se decidieron los siguientes objetivos:

- Comparar los resultados sensitivos de los conductos de guiado nervioso con los de la sutura termino-terminal.
- Comparar los resultados sensitivos de los conductos de guiado nervioso con los del uso de autoinjertos.
- Comparar los resultados sensitivos entre los distintos tipos de conductos de guiado nervioso.

6. METODOLOGÍA

6.1. Criterios de selección de estudios

Inclusión

- En humanos con lesiones en los nervios de los brazos.
- Medición del resultado mediante s2PD.
- Uso de conductos de guiado nervioso.
- Causa traumática con reparación de una primera lesión.

Exclusión

- Gap>3cm.
- No tenga un diseño de estudio analítico o descriptivo de serie de casos.
- Falta de datos de resultados.

6.2 Fuentes de información

Se siguió la guía PRISMA (40) para realizar todo el proceso metodológico. La búsqueda de información se realizó desde el mes de noviembre de 2022 hasta el 4 de marzo de 2023 a través de fuentes bibliográficas de internet. La mayoría fueron de acceso libre y gratuito, menos Scopus, de acceso privado, a la que se pudo acceder empleando la licencia de la Universitat Jaume I. Consistieron en dos bases de datos científicas (Pubmed y Scopus) y en dos bases de datos en las que también se podía acceder a literatura no publicada (Central y ClinicalTrials).

6.3 Estrategia de búsqueda

PubMed

En primer lugar, se realizó la búsqueda en PubMed, cuyos contenidos se extraen principalmente de la base de datos MEDLINE. Dado el reciente auge del tema y que se pretendía abarcar toda la evidencia posible con una sola búsqueda, se utilizó una terminología amplia, dividida en dos bloques: el primero de lesión del nervio periférico y el segundo de conducto nervioso. Dentro de cada uno, se juntaron las

palabras clave con el booleano OR. A parte, se unieron ambos bloques mediante el booleano AND. Esto, junto a las búsquedas de las otras bases de datos, se puede apreciar en la **FIGURA 1**.

Se especificó que todos los términos utilizaran el comando [title/abstract], además de añadirlos como término MeSH en los 2 casos que existían para esta búsqueda. El resultado final de la búsqueda fue de 743 artículos. Además, para conseguir la mayor cantidad de evidencia científica posible, se realizó la búsqueda en 3 plataformas más. En estas, se utilizaron las mismas palabras clave, pero adaptadas a la forma de buscar de cada una.

Scopus

En Scopus, al no aceptar los términos MeSH, se cambiaron en la “búsqueda avanzada” todos los comandos por el de [title/abstract/keyword], considerándolos a todos relevantes como para aparecer en los términos keyword de los artículos.

El resultado final de la búsqueda fue de 941 artículos.

Central (Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados)

En el caso de Central mediante el “gestor de búsqueda” permitía añadir tanto los términos MeSH, al estar indizados en el buscador, como el comando [title/abstract/keyword]. Por ello, se hizo una búsqueda análoga a la de PubMed añadiendo la opción ‘keywords’. El resultado final de la búsqueda fue de 7 artículos, centrados en ensayos clínicos.

Las dos bases anteriores permitían utilizar los mismos operadores booleanos que PubMed, por lo que no hubo cambios en este sentido. Además, para evitar la pérdida de artículos que pudiesen cumplir con los objetivos de la revisión, no se aplicaron filtros o limitaciones en las búsquedas previas.

ClinicalTrials

En cuanto a ClinicalTrials, se centra en la búsqueda de términos sobre la enfermedad a estudio, incluyendo literatura aún no publicada. No permite utilizar ningún tipo de comando y solo proporciona el booleano OR para ir añadiendo los diferentes términos que se refieran a dicha dolencia. Al tener el buscador un límite de caracteres, se eliminaron los términos que no aportaban ningún resultado y las formas en plural, ya que en singular incluían sus resultados por defecto.

Dado que en esta base de datos se presentan estudios que aún no están terminados, se utilizó el filtro de “completed recruitment” para limitar los resultados a aquellos que se pudiesen interpretar en esta revisión sistemática, pasando de 79 a un total de 30.

La cantidad final de artículos obtenidos fue de 1721. No hubo restricción de idioma, pero solo se acabaron incluyendo artículos en inglés. Se traspasaron todos al software de gestión de referencias “Zotero” para poder realizar la selección de estudios.

PubMed	Scopus
<pre> ((((("Peripheral Nerve Injuries"[MeSH Terms]) OR ("Peripheral Nerve Injuries"[Title/Abstract])) OR ("Peripheral Nerve Injury"[Title/Abstract])) OR ("Traumatic nerve injury"[Title/Abstract])) OR ("Nerve Injury repair"[Title/ Abstract])) OR ("Peripheral nerve repair"[Title/Abstract])) OR ("Digital nerve reconstruction"[Title/Abstract])) AND ((((("Tissue scaffolds"[MeSH Terms]) OR ("Tissue scaffolds"[Title/Abstract])) OR ("Nerve Conduit"[Title/ Abstract])) OR ("Nerve Conduits"[Title/Abstract])) OR ("Nerve tube"[Title/Abstract])) OR ("Nerve tubes"[Title/Abstract])) OR ("Entubulation"[Title/Abstract])) OR ("Tubulization"[Title/ Abstract])) </pre>	<pre> TITLE-ABS-KEY (((((((("Peripheral Nerve Injuries") OR ("Peripheral Nerve Injury")) OR ("Traumatic nerve injury") OR ("Nerve Injury repair")) OR ("Peripheral nerve repair")) OR ("Digital nerve reconstruction")) AND (((((((("Tissue scaffolds") OR ("Nerve Conduit") OR ("Nerve Conduits")) OR ("Nerve tube") OR ("Nerve tubes")) OR (Entubulation)) OR (Tubulization)))))) </pre>
Central	Clinical Trial
<pre> ((((([mh "Peripheral Nerve Injuries"]) OR ("Peripheral Nerve Injuries":ti,ab,kw)) OR ("Peripheral Nerve Injury":ti,ab,kw)) OR ("Traumatic nerve injury":ti,ab,kw)) OR ("Nerve Injury repair":ti,ab,kw)) OR ("Peripheral nerve repair":ti,ab,kw)) AND ((((([mh "Tissue scaffolds"]) OR ("Tissue scaffolds":ti,ab,kw)) OR ("Nerve Conduit":ti,ab,kw)) OR ("Nerve Conduits":ti,ab,kw)) OR ("Nerve tube":ti,ab,kw)) OR ("Nerve tubes":ti,ab,kw)) OR (Entubulation:ti,ab,kw)) OR (Tubulization:ti,ab,kw)) </pre>	<pre> "Peripheral Nerve Injury" OR "Traumatic nerve injury" OR "Nerve Injury repair" OR "Peripheral nerve repair" OR "Digital nerve reconstruction" OR "Tissue scaffold" OR "Nerve Conduit" OR "Nerve tube" OR Tubulization </pre>

FIGURA 1. Método de búsqueda bibliográfica en cada base de datos

6.4 Selección de estudios

Para escoger los artículos de este trabajo, se empleó un cribado manual, eliminando primero los que estaban duplicados. Después, se rechazaron aquellos que no entrasen dentro de los objetivos de esta revisión debido al título o resumen. Posteriormente se analizaron en profundidad los estudios restantes, determinando cuales cumplían los criterios de inclusión o exclusión previamente indicados.

Finalmente se realizó una búsqueda activa en la bibliografía de los artículos seleccionados para la revisión, comprobando así si existía algún trabajo válido que no se hubiese detectado previamente.

6.5 Extracción de datos

Con la finalidad de representar de forma más visual e intuitiva los datos de interés extraídos de los artículos seleccionados, se elaboró una tabla estandarizada. La información que podemos encontrar en esta es:

·Título

·Autor, fecha y país.

·Diseño y métodos:

- Tipo de estudio
- Tiempo de seguimiento
- Objetivo

·Características de la población:

- Número de personas, nervios incluidos y zona del brazo
- Sexo
- Edad
- Comorbilidades

·Intervención:

- Tratamientos comparados
- Participantes y número de nervios en cada grupo al inicio y al final
- Gap
- Tiempo hasta la operación
- Complicaciones postquirúrgicas

-Forma de registro de la variable a estudio:

- Unidad de medición y análisis para el s2PD
- Tipo de análisis

-Resultados

- Medida de efecto y análisis
- Categoría 'excelente'

-Riesgo de sesgo

6.6 Evaluación del riesgo de sesgo

Al incluirse distintos tipos de estudios epidemiológicos, se utilizaron diferentes herramientas para evaluar la presencia de errores en los artículos que pudiesen sesgar la información aportada por los mismos. En los casos en los que el propio artículo no dispuso de la información necesaria para rellenar estos cuestionarios, se intentó realizar una búsqueda activa en su respectivo protocolo de estudio.

Por una parte, de las herramientas elaboradas por los miembros de la Colaboración Cochrane 7, se utilizaron el RoB 2.0 para estudios analíticos experimentales de tipo ensayo clínico aleatorizado (41) y la ROBINS-I en su versión de tipo cohortes en intervenciones para los estudios analíticos cuasiexperimentales de tipo controlados no aleatorios y ensayos antes-depués (42). Para rellenarlos, se siguieron las directrices publicadas por este equipo.

Por otra parte, el estudio observacional analítico prospectivo de tipo cohortes se analizó mediante la Newcastle-Ottawa scale (NOS) para estudios de cohortes (43), donde también se explicaba en qué basarse para puntuar el estudio. Lo contrario ocurría en “The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)”, la herramienta utilizada para analizar los estudios descriptivos de tipo series de casos (44). Para su evaluación, al no presentar ninguna guía para exponer el riesgo de los estudios, se utilizaron los criterios del estudio de Christine R. Reus, et al (45) como base.

6.7 Síntesis de los resultados

Se realizó una síntesis cualitativa de los principales hallazgos de los estudios resaltando los datos de mayor interés de la información indicada en el apartado de “extracción de datos”. Por otra parte, debido a la heterogeneidad tanto en la metodología como en el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, no se pudo hacer una síntesis cuantitativa de los resultados. Esta es la razón que impidió que se realizase un metaanálisis de los datos obtenidos en la presente revisión sistemática.

7. RESULTADOS

7.1. Selección de estudios

Tras la obtención de todos los artículos en base a la estrategia de búsqueda y con la intención de seleccionar los más adecuados para esta revisión, se siguió una serie de pasos para eliminar aquellos que no cumpliesen con los requisitos preestablecidos. Esto se representa en el diagrama de flujo de la **FIGURA 2**.

En primer lugar, con los 1721 trabajos iniciales, se eliminaron un total de 710 duplicados. A continuación, con los 1011 restantes, se realizó un cribado en base a si el título o la información del resumen concordaba con los objetivos del estudio. De esta forma, se eliminaron 962. Posteriormente, se realizó un tercer cribado de los 49 estudios que quedaron utilizándose los criterios de inclusión y exclusión previamente nombrados, escogiéndose un total de 17 artículos para extraer sus datos. Como último paso, se revisaron las referencias bibliográficas de los trabajos finales por si alguna no se había detectado con la búsqueda inicial. De esta forma, se encontraron 4 artículos más que cumplían con todos los criterios impuestos, de manera que al final del proceso de selección se escogieron 21 artículos.

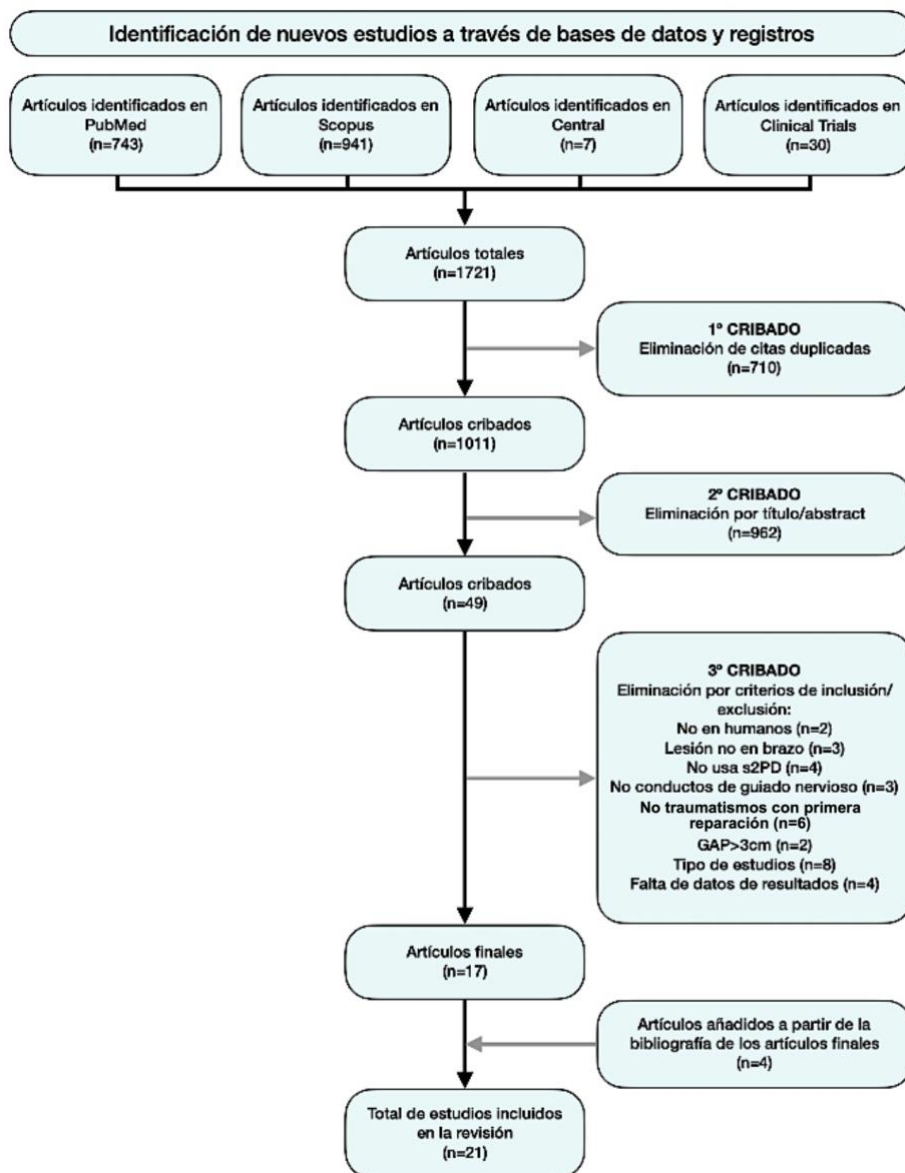


FIGURA 2. Diagrama de flujo de selección de artículos

7.2. Extracción de datos

A continuación, se detalla la información obtenida de los artículos incluidos en base a los criterios previamente indicados. En primer lugar, se encuentra la **TABLA 1**, correspondiente a las características de los estudios y de la población. Tras ella, encontramos las **TABLAS 2 y 3**, que especifican la intervención realizada, la forma de registrar la variable de interés, los resultados obtenidos y la evaluación del riesgo de sesgo de dichos estudios.

TÍTULO	AUTOR, FECHA DE PUBLICACIÓN Y PAÍS	DISEÑO Y MÉTODOS			CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN			
		TIPO DE ESTUDIO	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	OBJETIVO	Nº DE PERSONAS Y NERVIOS INCLUIDOS Y ZONA DEL BRAZO	SEXO	EDAD	COMORBILIDADES
ALEATORIZADOS								
(46) Collagen Conduit Versus Microsurgical Neurolynaphy: 2-Year Follow-Up of a Prospective, Blinded Clinical and Electrophysiological Multicenter Randomized, Controlled Trial	Michel E. H. Boeckstyns et al. 9/2013 EEUU	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado simple Multicéntrico, ciego simple	1, 3, 6, 12, 18 y 24 m	Comparar la reparación de laceraciones agudas de nervios mixtos usando un conducto de colágeno en lugar de la reparación convencional.	Personas 43 Nervios 44 Tercio distal del antebrazo	Al final del estudio. Hombres 22 Mujeres 9	20-64a Media 36a	EXCLUIDOS: Amputación completa de la herida o infectada, consumo de alcohol/tóxicos, tratamiento inmunosupresor o VIH +, enfermedades SNP o sistémicas graves, embarazadas.
(47) A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans.	Robert A. Weber et al. 1/2000 EEUU	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado simple Multicéntrico, ciego simple	3,6,9 y 12 m	Comprobar si la reparación con conductos produce mejores resultados funcionales que sutura termino-terminal o autoinjertos.	Personas 98 Nervios 136 Dedo	Hombres 72 Mujeres 26	17-65a Media 35a	EXCLUIDOS: diabéticos, alcohólicos, recibir tratamiento inmunosupresor, enfermedad vascular de colágeno o gota.
(48) Enhancing the Outcome of Traumatic Sensory Nerve Lesions of the Hand by Additional Use of a Chitosan Nerve Tube in Primary Nerve Repair: A Randomized Controlled Bicentric Trial	Florian Neubrech et al. 8/2018 Alemania	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado simple Multicéntrico, doble ciego	3, 6 y 12 m Solo algunos el último.	Determinar si el uso adicional del conducto de quitosán influye positivamente la recuperación.	Personas 74 Nervios 79 Mano	Hombres 55 Mujeres 19	18-67a Media 47a	EXCLUIDOS: dedo amputado/avascular o infección, enfermedad autoinmune, embarazada, disparidad de sensibilidad pre-lesión, participación en otro ensayo. INCLUIDOS: lesiones arteriales o tener completa pérdida de sensibilidad.
(49) Clinical evaluation of a resorbable wrap-around implant as an alternative to nerve repair: A prospective, assessor-blinded, randomised clinical study of sensory, motor and functional recovery after peripheral nerve repair	Maria A*berg et al. 6/2008 Suecia	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado en bloque Doble-ciego	2 sem y 1, 3, 6, 9, 12 y 18 m	Investigar el PHB como una alternativa a suturar.	Personas 12 Nervios 12 Muñeca y brazo	Hombres 11 Mujeres 1	15-58a Media 31a	INCLUIDOS: lesiones vasculares o tendinosas.
(50) Electrophysiological and imaging outcomes analysis in patients with peripheral nerve injury treated with biodegradable conduit small-gap (2 mm) tubulization: a 5-year follow-up	Zhongdi Liu et al. 5/2017 China	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado en bloque	1, 2, 4 y 6 m y 5 a.	Investigar los resultados de reparar con conducto y sutura en un tiempo de seguimiento largo.	Personas 30 Nervios 30 Muñeca y antebrazo	Al final del estudio Hombres 14 Mujeres 8	26-47a Media 32a	INCLUIDOS: lesiones de corte limpio, con herida limpia, zona bien vascularizada y estabilidad esquelética.
(51) Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year follow-up.	G. Lundborg et al. 1/2004 Suecia	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado simple	3, 6, 12, 24, 36, 48 y 60m	Comparar de forma clínica y neurofisiológica los resultados de la reparación con conductos y sutura termino-terminal.	Personas 30 Nervios 30 Muñeca y antebrazo	Hombres 26 Mujeres 4	12-72a Media 33a	EXCLUIDOS: Lesiones combinadas o en varios niveles, problemas por distinto idioma o psiquiátricos. INCLUIDOS: corte limpio y herida sana.
(52) Closing the Gap: Bridging Peripheral Nerve Defects with a Chitosan-Based Conduit a Randomized Prospective Clinical Trial	Arne Böcker et al. 5/2022 Alemania	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado simple Multicéntrico Doble ciego Control paralelo	3, 6 y 12 m. Solo 21 personas el último.	Determinar la eficacia de conductos de quitosán en la regeneración de nervios de la mano.	Personas 47 Nervios 47 Distal al túnel del carpo	Al final del estudio Hombres 16 Mujeres 6	18-65a Media 40a	EXCLUIDOS: lesiones nerviosas múltiples/avasculares, infección herida, enfermedades que afecten a la recuperación de la herida (Diabetes), embarazo o lactancia, participación en otros ensayos clínicos. INCLUIDOS: completa pérdida de sensibilidad.
(53) A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps	Brian D. Rinker et al. 9/2009 EEUU	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado Doble-ciego	6 y 12 m	Comparar recuperación sensorial, coste y complicaciones con injerto de vena autólogo y conducto de ácido polyglycolico.	Personas 42 Nervios 76 Dedos	Al final del estudio Hombres 29 Mujeres 8	19-76a Media 35a	INCLUIDOS: varias lesiones nerviosas, consumo de tabaco.
(54) Safety and efficacy of a nerve matrix membrane as a collagen nerve wrapping a randomized, single-blind, multicenter clinical trial	Yong-Bin Gao et al. 7/2021 China	Estudio analítico experimental de tipo ensayo clínico aleatorizado en bloque Multicéntrico, ciego simple	2 sem, 1, 3 y 6m	Estudio de no inferioridad para comparar la eficacia y seguridad de la envoltura de colágeno con uno de matriz nerviosa descelularizada de cerdo.	Personas 120 Nervios 120 Antebrazo distal	Al final del estudio Hombres 94 Mujeres 26	18-70a Media 40a	EXCLUIDOS: lesiones nerviosas múltiples, enfermedades neurológicas y otras con posibilidad de producir diabetes, autoinmunes u otras físicas), enfermedad mental, embarazadas o lactantes, en otras investigaciones dentro de un periodo de 3 meses.
ESTUDIOS CUASI-EXPERIMENTALES								
(55) Efficacy and safety of novel collagen conduits filled with collagen filaments to treat patients with peripheral nerve injury: A multicenter, controlled, open-label clinical trial	Masaomi Saeki et al. 3/2018 Japón	Estudio analítico cuasi-experimental de tipo estudio controlado no aleatorio. Multicéntrico	3, 6, 9 y 12 m.	Estudiar la eficacia y seguridad de conductos con colágeno rellenos de filamentos de colágeno y compararlo con injerto autólogo.	Personas 56 + 31 en autoinjerto (6 de registros clínicos de otros hospitales y 25 de datos publicados). Nervios 56+31 Muñeca y dedos	-	14-67a Media 39a	EXCLUIDOS: infección herida, neuropatía, no distinguir 2PD en 20mm/ anestesia en el dedo contralateral, fármacos que alteren la sensibilidad, embarazadas/lactante, participar en otro ensayo, otros considerados por los examinadores. INCLUIDOS: lesiones en varios dedos, división completa o con continuidad pero con parestesia.

TABLA 1.- Características del estudio y la población.

TÍTULO	AUTOR, FECHA DE PUBLICACIÓN Y PAÍS	DISEÑO Y MÉTODOS			CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN			
		TIPO DE ESTUDIO	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	OBJETIVO	Nº DE PERSONAS Y NERVIOS INCLUIDOS Y ZONA DEL BRAZO	SEXO	EDAD	COMORBILIDADES
(56) Nerve regeneration conduit from inverted human umbilical cord vessel in the treatment of proper palmar digital nerve sections	L. Ardouin et al. 10/2022 Francia	Estudio analítico cuasi-experimental de tipo ensayo antes-después Multicéntrico	1, 3, 6 y 12 m	Evaluar la seguridad y eficacia para la regeneración de nervio digital a partir de un conducto de vaso de cordón umbilical humano invertido.	Personas 25 Nervios 26 Dedos	Hombres 19 Mujeres 6	19-65a Media 38a	EXCLUIDOS: enfermedad vascular/que compromete la curación/trastorno motor o sensorial, consumo drogas o alcohol. INCLUIDOS: Sensibilidad prequirúrgica 2PD >15mm.
(57) Electrophysiological outcomes analysis in peripheral nerve injury patients treated with biodegradable conduit small-gap (2 mm) tubulization	Mingtai Ma et al. 2/2016 China	Estudio analítico cuasi-experimental de tipo ensayo antes-después	1, 2, 4 y 6 m y 5 a.	Evaluar el efecto de la tubulización e investigar la tendencia del cambio electrofisiológico.	Personas 14 Nervios 14 Muñeca y antebrazo	Hombres 6 Mujeres 8	24-61a Media 28a	INCLUIDOS: lesiones de corte limpio, con herida limpia, zona bien vascularizada y estabilidad esquelética.
COHORTES								
(58) Nerve wrap after end-to-end and tension-free neurolymph attenuates neuropathic pain: A prospective study based on cohorts of digit replantation.	Xiaozhong Zhu et al. 1/2018 China	Estudio analítico observacional de tipo cohortes	3, 6 m.	Comprobar la afectación de recuperación sensorial y dolor de envoltura y sutura.	Personas 101 Nervios 101 Dedos	Hombres 90 Mujeres 11	>17a Media 39a	EXCLUIDOS: lesión o enfermedad arterial/nerviosa, fallo orgánico. INCLUIDOS: consumo tabaco.
SERIE DE CASOS								
(59) Early clinical experience with collagen nerve tubes in digital nerve repair	Brandon D. Bushnell et al. EEUU 3/2008	Estudio descriptivo tipo serie de casos	Mínimo 12 m.	Indicar la experiencia temprana con conductos de colágeno.	Personas 12 Nervios 12 Dedos	Hombres 8 Mujeres 4	18-50a Media 33a	EXCLUIDOS: infección de la herida, inestabilidad del paciente, pueda suturarse. INCLUIDOS: daño en otros nervios digitales, fracturas abiertas, laceraciones de tendones extensores y flexores.
(60) Reconstruction of digital nerves with collagen conduits	John S. Taras et al. 6/2011 EEUU	Estudio descriptivo tipo serie de casos prospectivo	Mínimo 12 m.	Comprobar que los conductos de colágeno son una buena opción para la reparación de nervios que no pueden ser tratados con sutura.	Personas 19 Nervios 22 Dedos	Hombres 10 Mujeres 9	>17a Media 47a	EXCLUIDO: daño vascular, fracturas abiertas, neuropatías periféricas, quimio/radioterapia o tratamiento que afecte al crecimiento de vasos o nervios, dolor neuropático que se repara después de 3 meses, puede suturarse.
(61) Type I Collagen Nerve Conduits for Median Nerve Repairs in the Forearm	Thomas Dienstknecht et al. 3/2013 EEUU	Estudio descriptivo tipo serie de casos	Mínimo 14 m	Evaluar pacientes con daño del nervio mediano en el antebrazo distal tratados con conductos de colágeno tipo 1.	Personas 9 Nervios 9 Antebrazo distal	Hombres 8 Mujeres 1	10-41a Media 25a	-
(62) Sensory recovery after primary repair of palmar digital nerves using a Revolnerv® collagen conduit: A prospective series of 27 cases	A. Arnaout et al. 6/2014 Francia	Estudio descriptivo tipo serie de casos prospectivo	1, 3 y 6 m	Evaluar las ventajas del conducto para la regeneración y para proteger las suturas en laceraciones irregulares.	Personas 35 Nervios 27 al final Palma de mano	Al final del estudio Hombres 20 Mujeres 4	13,5-71 a Media 38a	EXCLUIDOS: completa amputación del dedo, herida del nervio digital dorsal, infección activa o riesgo de tenerla, colgajo o injerto en el dedo. INCLUIDOS: lesión de arterial o consumo de tabaco.
(63) Clinical Evaluation After Peripheral Nerve Repair With Caprolactone Neurotube	Gabriel Costa Serrão de Araújo et al. 3/2017 Brasil	Estudio descriptivo tipo serie de casos	Entre 5 y 40 meses.	Evaluar los resultados de neurotubos compuestos por caprolactona en lugar de injertos.	Personas 14 Nervios 14 Palma de la mano y muñeca	Hombres 3 Mujeres 11	25-61a Media 44a	-
(64) Collagen Nerve Conduits and Processed Nerve Allografts for the Reconstruction of Digital Nerve Gaps: A Single-Institution Case Series and Review of the Literature	Nadia Rbia et al. 1/2019 Dinamarca	Estudio descriptivo tipo serie de casos retrospectivo	12 meses mínimo.	Realizar una serie de casos y revisión de la literatura de los resultados de NeuraGen y Avance para evaluar sus diferencias en la recuperación e indicar su función exacta como sustitutos del autoinjerto en gap cortos.	Personas 37 Nervios 37 Dedos	Hombres 34 Mujeres 3	≥ 18a Media 40a	EXCLUIDOS: comorbilidades que afecten al crecimiento de estructuras nerviosas, seguimiento <12m, datos de sensibilidad faltantes, reparación de lesiones crónicas o retrasada > 3 sem. . INCLUIDOS: solo 1 dedo afectado con una lesión completa.
(65) Outcomes of Short-Gap Sensory Nerve Injuries Reconstructed with Processed Nerve Allografts from a Multicenter Registry Study.	Brian D. Rinker et al. 4/2015 EEUU	Estudio descriptivo tipo serie de casos retrospectivo Multicéntrico	6 meses mínimo.	Revisar una base de datos de aloinjerto procesado y comparar con resultados históricos de autoinjertos y conductos.	Personas 24 Nervios 37 Dedos	Hombres 21 Mujeres 3	23-81a Media 43a	-
(66) Allograft Reconstruction for Digital Nerve Loss	John S. Taras et al. 1/2013 EEUU	Estudio descriptivo tipo serie de casos prospectivo	12 meses mínimo.	Investigar los resultados de utilizar aloinjerto procesado en gap ≤30mm.	Personas 17 Nervios 21 Dedos	Al final del estudio: Hombres 10 Mujeres 4	18-76a Media 39	EXCLUIDOS: pueden suturarse.

Continuación de la TABLA 1

ARTÍCULO	INTERVENCIÓN					FORMA DE REGISTRO DE LA VARIABLE A ESTUDIO		RESULTADOS		RIESGO DE SESGO	
	TRATAMIENTOS COMPARADOS	PARTICIPANTES EN CADA GRUPO (N° DE NERVIOS)		GAP	TIEMPO HASTA LA OPERACIÓN	COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS	UNIDAD DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS DEL s2PD*	TIPO DE ANÁLISIS	MEDIDA DE EFECTO Y ANÁLISIS		CATEGORÍA 'EXCELENTE'
		INICIO	FINAL								
ALEATORIZADOS											
(46)	1.Conducto: Colágeno tipo I (Integra LifeSciences)+ sutura 2.Control: Sutura termino-terminal	23 21	19 13	Máximo 20 mm	Máximo 72h	No hubo.	En el mes 24, puntúa el dedo afectado con el test de Rosen* y lo divide entre la puntuación del contralateral para crear un resultado entre 0-1. Para el análisis tiene en cuenta el tipo de nervio (cubital/1 o mediano/2)	ANOVA de dos factores p<0,5	La media + desviación típica: -Conducto: 1.-0.09 ± 0.04 2.- 0.32 ± 0.06 -Sutura: 1.-0.08 ± 0.06 2.- 0.35 ± 0.08 No hubo diferencia significativa (no aportan p valor)	-	HIGH
(47)	1.Conducto: Ácido polyglycólico (PGA) (Neurotube) gap final 5mm 2.Control: -Cuando gap <4mm= Sutura -Entre 5-7= Según el cirujano, en todos sutura -De 8-30mm= Autoinjerto de nervio sural o el cutáneo antebraquial medial o lateral	(62) (74)	(46) (56)	<30mm	0-más de 20d (no especifica cantidad)	-Conducto: 3 pérdidas por rechazo	En el mes 12 (o el último de seguimiento para los que no llegaron) analiza en base a las categorías del BMRC**.	Fisher P<0.05 Análisis regresión logística para el Odds ratio de los 'excelentes' de las variables compensación por trabajador, tiempo de operación, edad, gap, sexo, localización y mecanismo de lesión	No hubo diferencias significativas en ningún grupo: -conducto-sutura gap <4mm (p=0.31) -conducto-sutura gap 5-7mm (p=0.27) -conducto-autoinjerto gap 8-29mm (p=0.19)	-	HIGH
(48)	1.Conducto: Chitosan (Reaxon) + sutura 2.Control: Sutura termino-terminal	37 (41) 37 (38)	37 (41) 37 (38)	0mm	Máximo 72h	-Sutura: 1 dolor persistente regional complejo, 1 infección que requirió revisión quirúrgica.	A los 6m, mide en mm	Prueba t de dos colas P ≤ 0.05	La media y rango: -Conducto 6.3mm (1-15mm) -Sutura 8mm (2-20mm) El resultado fue significativo (p=0.029)	-	LOW
(49)	1.Conducto: poly[(R)-3-hydroxybutyrate] (PHB) + pegamento de fibrina 2.Control: Sutura termino-terminal	6 6	5 6	0mm	Inmediato-1sem	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	En base a la puntuación de BMRC**, compara los resultados de la 2ª semana con los del mes 18 de la mano lesionada y la sana para crear un porcentaje de mejoría.	Wilcoxon rank sum test P ≤ 0.05	Conducto: 2 mejoraron un 60% y 3 un 40% Sutura: 4 mejoraron un 40%, 1 un 20% y 1 un 0% No diferencias significativas (p=0.15), aunque considerado poca probabilidad de estar causado por casualidad (p entre 0.05-0.2), pudiendo llegar a ser ventajosa.	Conducto: 1/5 (20%) Sutura: 0	LOW
(50)	1.Conducto: de-acetyl chitin (de la universidad de Pekin) gap final 2mm 2.Control: sutura termino-terminal	15 15	12 10	2mm	-	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	A los 3 y 6m, 2 y 5a, lo analizaron por porcentaje de pacientes que habían dado 'bueno o excelente' en base al BMRC modificado por Zhu Jiakai and Shen Ningjiang**.	Chi-cuadrado p<0.05	Conducto: 33.3%, 71.4%, 83.3% y 91.7% Sutura: 13.3%, 23%, 50% y 80% Hubo resultados significativos a los 6m (p=0.03), después se igualan.	Conductos: 2/12 (16.6%) Sutura: 0	HIGH
(51)	1. Conducto: Silicona gap final 3-5mm 2.Control: sutura termino-terminal	17 13	16 12	3-5mm	<48h	-Conducto.- 8 re-intervenciones para extraer el conducto por disconformidad	A los 5a clasifica en base a Mackinnon****, pero analiza en base a la puntuación entre 0-1 del test de Rosen*.	Mann Whitney U-test p<0.05	La media y rango intercuartílico de lo analizado Conducto: 0 (0-0.17) Sutura: 0 (0-0.33) No diferencias significativas (no aportan p valor)	Conductos: 1/16 (6.2%) Sutura: 0	SOME CONCERNS
(52)	1.Conducto: Chitosan (sponsor Medovent) 2.Control: Injerto autólogo de nervio cutáneo antebraquial medial o lateral	24 23	15 7	<30mm	Inmediato-6m	-Conducto.- 1 re-intervención para resolver una fistula.	Tanto a los 6 como 12m, analiza por mm. Clasifica con ASH*****, siendo significativo a partir de "bueno".	Mann-Whitney U Test p < 0.05.	La media y desviación típica Conducto: 10.7 ± 1.2 mm (6m) y 10.9 ± 1.3 mm (12m). Injerto: 11.0 ± 2.0 mm (6m) y 7.9 ± 1.1 mm (12m). No hubo diferencias significativas entre los dos: 6 m (p = 0.91) y 12 m (p = 0.14).	Conductos: 0 Injerto: 0	HIGH.
(53)	1.Conducto: Ácido polyglycólico (PGA) (Neurotube) 2.Control: Injerto autólogo de vena	(41) (35)	(36) (32) 37 en total	4-25mm.	Inmediato-17d	-Conducto.- 2 rechazos y una infección. -Injerto.- 1 infección.	A los 6m analiza por mm.	T-Student. p<0.05	La media y desviación típica: Conducto: 8.3 ± 2 mm Vena: 8.5 ± 1.8mm No hubo diferencias significativas (no aporta p valor)	-	SOME CONCERNS
(54)	1.Conducto: Colágeno I + sutura 2.Experimental: Matriz de nervio de cerdo + sutura	60 60	49 51	0mm	Hasta 90d	-Matriz.- Necrosis que requirió de re-intervención.	A los 6m, utiliza el porcentaje de resultados "bueno o excelente" en base al BMRC**.	Wilcoxon rank sum test de dos colas P ≤ 0.05 Estudio de no-inferioridad con límite inferior en -10.	Conducto: 11 excelentes, 36 buenos (94.44%) Matriz: 13 excelentes, 38 buenos (98.00%) No diferencias significativas (p=0.411) Diferencia de recuperación 3.56% (95% IC entre -3,68 y 10.79), considerándose no inferior.	Conducto: 11/51 (21.5%) Matriz: 13/49 (26.5%)	LOW

TABLA 2.- Variables relacionadas con la intervención realizada, forma de registro de la variable a estudio, resultados y evaluación del riesgo de sesgo.

ARTÍCULO	TRATAMIENTOS COMPARADOS	INTERVENCIÓN				COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS	FORMA DE REGISTRO DE LA VARIABLE A ESTUDIO		RESULTADOS		RIESGO DE SESGO
		PARTICIPANTES EN CADA GRUPO (N° DE NERVIOS)		GAP	TIEMPO HASTA LA OPERACIÓN		UNIDAD DE MEDICIÓN Y ANÁLISIS DEL s2PD*	TIPO DE ANÁLISIS	MEDIDA DE EFECTO Y ANÁLISIS	CATEGORÍA 'EXCELENTE'	
		INICIO	FINAL								
ESTUDIOS CUASI-EXPERIMENTALES											
(55)	1.Conducto: Colágeno I y III con filamentos de colágeno (sponsor Nipro) 2.Control: Injerto autólogo de nervio	49 7 + 31	49 7 + 31	2-30mm	<12m desde el traumatismo	Injerto.- 1 dolor persistente	A los 12m, analiza en base a las categorías de JSHI****. Siendo un resultado significativo a partir de "bueno".	Fisher p<0.5 Considera una recuperación significativa si es ≥ 80% Estudio de no-inferioridad, con límite inferior en -25%	75% (36/49) conducto (95% CI: 60%–86%) 73.7% (5/7 y 23/31) autólogo. (95% CI: 57%–87%) No hubo diferencias significativas (p=0.9) y la recuperación de la sensibilidad no se consideró significativa al no llegar al 80% Diferencia de rango de recuperación: 1.3% (95% CI: -20%–22%), considerándose no inferior	Conducto: 18/49 (36.7%) Injerto: 2/38 (5.2%)	SERIOUS
(56)	1.Conducto: vaso del cordón umbilical invertido (IHUCV).	25 (26)	23 (24)	2-20mm	0-1m	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	Después de 12m clasifica en base a Mackinnon****	Estadística descriptiva	95.8% fueron S3+ y S4, 13 tuvieron S4 (54.17%).	Conducto:13/24 (54.17%)	LOW
(57)	1.Conducto: de-acetyl chitin (de la universidad de Pekin)	14	14	2mm	-	No hubo.	A los 4 y 6m y 5a, indica el porcentaje de pacientes que habian dado "bueno o excelente" en base al BMRC modificado por Zhu Jiakai and Shen Ningjiang**.	Estadística descriptiva	50.0% (7/14), 78.6% (11/14) y 85.7% (12/14).	Conducto: 4/14 (28.5%)	LOW
COHORTES											
(58)	1.Conducto: colágeno I como envoltura+ sutura (49) 2.Control: Sutura (52)	49 52	49 52	0mm	-	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	A los 6m, analiza en base a la clasificación de Mackinnon****.	Pearson's Chi-cuadrado p<0.05	Conducto: 20 Excelente, 25 Bueno, 4 Pobre Sutura: 23 Excelente, 25 Bueno, 4 Pobre No hubo diferencias significativas (p=0.94)	Conducto: 20/49 (40.8%) Sutura: 23/52 (44.2%)	LOW
SERIE DE CASOS											
(59)	1.Conducto: Colágeno tipo I (Neuragen)	12	9	10-20mm	-	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	Tras mínimo 12m, indican la clasificación de ASH+*****.	Estadística descriptiva	Excelente en 4 (44%), bueno en 4 (44%) y 1 razonable (11%).	Conducto: 4/9 (44%)	GOOD
(60)	1.Conducto: Colágeno tipo I (Neuragen)	19 (22)	19 (22n)	<20mm	1-19d	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	Tras mínimo 12m, indica la clasificación en base a la tabla del estudio de Weber et.al modificada*****.	Estadística descriptiva	Excelente en 13, bueno en 3, razonable en 6 nervios	Conducto: 13/22 (59%)	GOOD
(61)	1.Conducto: Colágeno tipo I (Neuragen)	9	9	10-20mm	<18h	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	Tras mínimo 14m, indican la puntuación en mm.	Estadística descriptiva	3 pacientes <6mm, 4 entre 6-10 y 2 que >10mm	Conducto: 3/9 (33.3%) en base a la clasificación de ASH+***	GOOD
(62)	1.Conducto: Colágeno (Revolnerv) + sutura	35	24 (27)	0mm	<24h	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	A los 6m clasifica por BMRC*, pero también indica los resultados en base a ASH+*****	Estadística descriptiva	La media y desviación típica: 10.3 ± 3.76. 85% S3+ (17/27) o S4 [6/27, siendo 3 excelentes (<6mm)]	Conducto: 6/27 (22.2%)	GOOD
(63)	1.Conducto: Caprolactona (Neurolac)	14	9	<25mm	33-1012d	No hubo	Con un periodo de seguimiento variable, indica la puntuación en mm.	Estadística descriptiva	Media: 6mm. 4 fueron <6mm, 5 entre 7-9.	Conducto: 4/9 (44.4%)	FAIR
(64)	1.Conducto: Colágeno I (NeuraGen) 2.Conducto: Aloinjerto procesado (Avance)	19 18	19 18	<25mm	<3sem	Conducto colágeno.- 1 neuroma y 1 infección.	Después de 12m, analiza en base a la clasificación de Mackinnon****.	Chi-cuadrado p<0.05	Media y desviación típica: 14 ± 4.9 mm conductos y 18.4 ± 9.3 para aloinjerto. Conducto.- Excelente 48%, Bueno 26%, Pobre 26% Aloinjerto.- Excelente 39%, Bueno 55%, Pobre 6% No hubo diferencias significativas (P =0.608, 0.074 y 0.091)	Conducto: 9/19 (48%) Aloinjerto: 7/18 (39%)	GOOD
(65)	1. Conducto: Aloinjerto procesado (Avance)	24	24	5-15mm	Hasta 215d	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	Después de 6m, indica la clasificación en base a Mackinnon****.	Estadística descriptiva	Media y desviación típica: 7.1 ± 2.9 mm 16 con S4 y 15 con S3+, en total el 84%. Un 92% llegó a tener S3 o más.	Conducto: 16/24 (66.6%)	FAIR
(66)	1. Conducto: Aloinjerto procesado (Avance)	17 (21)	14 (18)	5-30mm	-	No se notificaron relacionadas con el tipo de intervención.	Después de 12m, en base a clasificación de Taras*****.	Estadística descriptiva	Media y rango: 7.1 mm (5-8 mm). Del estático: Excelente 6 (33%), Bueno 2 (12%), Razonable 10 (55%).	Conducto: 6/18 (33%)	GOOD

Continuación de la TABLA 2

*Test de Rosen	**British Medical Research Council Scale Assessments (BMRC) para s2PD Estático	***BMRC modificada por Zhu Jiakai and Shen Ningjiang	****Mackinnon
Mide 3 dominios de resultados: sensibilidad, motor, dolor/malestar. Cada uno incluye una serie de pruebas, en las que, en base a sus resultados pueden conseguir un total de 1, basándose este test en una puntuación entre 0-3. La clasificación de s2PD se basa en ASHH*** .	S0, 1 y 2.- Discriminan como S3 y pueden no sensibilidad cutánea/del dolor S3.- Recuperación del dolor y sensación de tacto con desaparición de la respuesta excesiva >15mm (Pobre) S3+.- Como S3 pero la localización del estímulo es buena y hay una recuperación imperfecta del 2PD (7-12 mm).- 7-15mm (Bueno) S4.- Recuperación completa 2-6mm (Excelente)	Califica nervios mixtos en base a lo siguiente: Antebrazo medio-bajo y muñeca / Localización superior u otro nervio Excelente M5S3A3/ 5S3A3 o superior Bueno M4S3A2 o superior /M3S3A2 o superior A nivel sensitivo, con tener un S3 (7-15mm) ya puede ser considerado excelente. M= evaluación motora. A= función autonómica.	Mismas medidas de S4, S3+ y S3 que BMRC, añadiendo S2+ y S1+, que tampoco sirven para aportar datos sobre discriminación sensitiva

Abreviaturas: s2PD.- Discriminación estática entre dos puntos.

*****American Society for Surgery of the Hand guidelines (ASSH)	*****Japanese Society for Surgery of the Hand (JSSH)		*****Tabla del estudio de Weber et.al. modificada	*****Tabla del estudio de Taras et.al.
0.- >15 mm (pobre) 1.- 11-15 mm (razonable) 2.- 6-10 mm (bueno) 3.- <6 mm (excelente)	Pobre= S1 tanto en dedo sano como afectado Bueno, si no pobre= S2 del dedo sano con S1 del afectado solo si este último es 16mm Bueno= Todo lo que sea S2 del afectado o S3 que mida 10mm Excelente= Tanto S3 que mida 6mm como S4.	S1 16 - 20mm S2 11-15 mm S3 6-10 mm S4 ≤ 5 mm	1º movimiento, 2º estático Excelente ≤4 mm o ≤6 mm Bueno 5-7 mm o 7-8 mm. Razonable ≤8 mm y >8 mm. Pobre >8 y 8 mm	1º movimiento, 2º estático Excelente ≤4 mm o ≤6 mm Bueno 5-7 mm o 7 mm. Razonable 8 mm y 8 mm. Pobre >8 y >8 mm.

TABLA 3.- Explicación de las categorías destacadas en el apartado de unidad de medición y análisis del s2PD de la TABLA 2.

Destacando en un inicio lo que se puede observar en la **TABLA 1**, en este estudio se analizaron un total de 21 artículos, publicados entre el año 2000 (47) y 2022 (41,45), siendo 8 de procedencia estadounidense (46,47,53,59-61,65,66) y 7 europea (48,49,51,52,56,62,64). En cuanto al diseño del estudio, 9 han seguido un modelo analítico experimental de ensayo clínico aleatorizado (46-54) y 3 de estudio analítico cuasiexperimental, siendo uno de tipo estudio controlado no aleatorio (55) y los otros dos de ensayo antes-después (56,57). Además, hubo 1 observacional prospectivo de tipo cohorte (58) y 8 descriptivos de serie de casos (59-66). El tiempo de seguimiento en la mayoría de estos artículos fue de 12m (47,48,52,53,55,56, 59,60,64,66). Por otra parte, en 4 de ellos fue de 6m (54,58,62,65), en 3 de 5 años (50,51,57) y el resto mostraron tiempos dispares a los demás (46,49,61,63).

Centrándonos en las características de la población, el tamaño muestral al inicio de los estudios fue de 890 participantes. Sin embargo, al final de estos el número de personas disminuyó a 770 debido a circunstancias que los excluyeron como infecciones que obligaron a reintervenir, amputación de dedos... No obstante, la mayoría se debió a una pérdida del seguimiento no justificada ni equiparada entre las dos intervenciones, lo que provocó un alto riesgo en el dominio de falta de resultados en varios estudios (46,47,50,52).

Por otra parte, la cantidad de nervios intervenidos en todos los artículos, salvo en uno que no los registró (51), fue de 954. Estos se localizaron en la zona de la mano en 14 estudios (47,48,52,53,55,56,58-60,62-66). A parte, en 6 artículos (49, 50, 51, 55,57,63) se analizaron los traumatismos de la muñeca junto a los de otra localización. Por ello, hubo un mayor número de zonas de la extremidad superior estudiadas que de artículos incluidos. De esta forma, también hubo 6 estudios que estudiaron el antebrazo (46,50,51,54,57,61) y 1 el brazo (49).

Por otro lado, el rango de edad de estas poblaciones se situaba entre 10 y 81 años, siendo el rango de la media entre 28 y 47 años. En base al sexo reportado en los estudios, ya fuese al inicio o al final de estos, de los pacientes incluidos al inicio de

los estudios, 568 fueron hombres, 171 mujeres y se desconoció el sexo de 151. Esto último, se debió a que en uno de ellos no se reportó el sexo en ningún momento (55) y en 7 solo el de los pacientes que quedaron al final del estudio (46,50,52-54,62, 66).

Por último, en cuanto a las comorbilidades, hubo 7 artículos que no excluyeron ninguna (49,50,53,57,61,63,65). Del resto, padecer enfermedades que pudiesen comprometer a la regeneración nerviosa fue lo más excluido (46,47,52,54-56,58,60,64). Además, también destacó el descarte de infecciones de la herida (46,47,52,55,59,62) y de las embarazadas (46,48,52,54,55) o de las lesiones vasculares (51,52,54,58,60), aunque esto último también apareció como criterio de inclusión en 3 (48,49,62). Del resto de comorbilidades incluidas sólo coincidieron las heridas sanas con corte limpio en 3 de ellos (50,51,57), el resto fueron distintas entre ellas.

Los datos referentes a la intervención se observan en la **TABLA 2**. Se puede apreciar que hubo 8 artículos en los que el gap que presentaron todos los pacientes fue $<10\text{mm}$ (48-51, 54,57,58,62). En contraposición, hubo 2 que solo presentaron espacios $\geq 10\text{mm}$ (59,61). Sin embargo, en el resto hubo cifras tanto superiores como inferiores. Por otra parte, el tiempo hasta la operación fue inferior a una semana en 6 artículos (46,48,49,51,61,62). El resto se operó con un lapso que variaba desde menos de 3 semanas (53,60,64) hasta 1012 días (63). Además, se añadió un artículo que no especificaba el máximo tiempo transcurrido hasta el tratamiento (47) y 5 que no lo informaron como tal (50,57-59,66).

Tras la intervención, la mayor cantidad de estudios que presentaron complicaciones fueron los que usaron conductos (47,51-54,64), mientras que solo uno de sutura (46) y dos de injerto (53,55) presentaron complicaciones. Estas, se limitaron en cada uno a un caso de infección y otro de dolor persistente. Por parte de los conductos, destacaron los formados por silicona con 8 re-intervenciones para su retirada (51) y el PGA con 5 fragmentaciones (47,53) y una infección (53). El xenoinjerto procesado

(54), el quitosano (48,54) y el colágeno (64) también presentaron alguna complicación, pero en menor cantidad y gravedad.

Cabe señalar que el desenlace de todos los tratamientos resumidos se midió en base al s2PD. Cuatro estudios se limitaron a indicar sus resultados en milímetros (48,53,61,63). Dos de estos artículos aportaron información que pudo clasificarse en base a los criterios de la American Society for Surgery of the Hand guidelines (ASSH) (61) y al British Medical Research Council (BMRC) (63). En los 17 estudios restantes, se utilizaron 8 tipos de categorías para estadificar sus datos, incluidas las dos precitadas. Las características de todas ellas se pueden apreciar en la **TABLA 3**. Pese a ello, en todos menos en 2, que no aportaron los datos de los pacientes (46,47), se pudo saber cuántos presentaron resultados ≤ 6 mm en s2PD, pudiendo categorizarse como ‘excelentes’ en base a un mismo criterio.

Por otra parte, los resultados de todos los estudios en los que hubo comparación entre distintos tratamientos (46-55,58,64) se analizaron mediante análisis bivariados. Además, en 2 de ellos se realizó un análisis de no-inferioridad (54,55) y en uno se estableció un criterio para considerar la recuperación de la sensibilidad como significativa (55). Hay que señalar que solo uno realizó un análisis de regresión logística (47), donde el mecanismo de lesión fue la única variable significativa. El resto de los artículos, donde sólo hubo un tipo de tratamiento, se limitaron a describir estadísticamente sus resultados (56,57,59-63,65,66).

Por último, hablar sobre los tratamientos comparados en cada intervención. Nos hemos basado en los objetivos de esta revisión para agrupar los diferentes “tipos de intervención” en distintos apartados. Además, sus resultados se han presentado en base al tipo de estudio realizado.

1. Evaluación de la sensibilidad conseguida con los conductos

En esta revisión se utilizaron un total de 9 componentes de conducto distintos, destacando en la mayoría de los artículos el colágeno (46,54,55,58-62,64). Por otra

parte, en 3 operaron con aloinjertos procesados (64-66) y en 2 con PGA (47,53), chitosan (48,52) o chitin (50,57). Cabe señalar que solo en uno se habló de PHB (49), silicona (51), xenoinjerto procesado (54), vaso de cordón umbilical (56) o caprolactona (63). De estos, en los análisis sólo el chitosan (48) y el chitin (50) consiguieron resultados significativamente mejores que la sutura en algún momento de su estudio. Además, no se consideró inferior el colágeno al autoinjerto (44). En el resto de los estudios, 10 dieron resultados no significativos (46,47,49,51-55,58,64) y los demás no se compararon con otro procedimiento.

Considerando que una mejoría aceptable de la sensibilidad es aquella conseguida con resultados ≤ 6 mm en el s2PD, la proporción de pacientes operados con conductos que obtuvo esta categoría 'excelente' en cada estudio presentó un rango bastante amplio. Teniendo en cuenta todos los estudios incluidos, esta proporción varió desde un 0% (52) hasta un 66.6% (65). A la hora de compararlo con otras intervenciones para evaluar la validez de los resultados obtenidos, la sutura consiguió un rango de porcentaje de pacientes con discriminación de la sensibilidad "excelente" entre 0% y 44.2%, mientras que el autoinjerto de 0% a 5.2%.

2. Conducto de guiado nervioso vs sutura termino-terminal

Hubo 6 ensayos clínicos aleatorizados que lo estudiaron (46-51). En uno se analizaron dos grupos de pacientes por separado porque presentaban diferente gap (47), de manera que se compararon 7 grupos en total. Dos de ellos mostraron resultados significativos a favor de los conductos (48,50), uno, poca probabilidad de que estos tuviesen una ventaja debida al azar (49) y el resto no fueron significativos. Además, solo hubo resultados 'excelentes' de los que usaron conductos de PHB, chitin y silicona (49-51), obteniendo proporciones que fueron desde el 5% al 20% de la totalidad de los pacientes. Por otra parte, el estudio de cohortes (58) no mostró diferencias significativas en el análisis. En cuanto a resultados ≤ 6 mm en s2PD, la proporción obtenida mediante la sutura fue mayor a la de los conductos de colágeno, del 44.2% frente al 40.8%.

3. Conducto de guiado nervioso vs autoinjerto

Se seleccionaron 3 ensayos clínicos aleatorizados (47,52,53), de los cuales uno utilizó como autoinjerto una vena (53) y los otros dos un nervio. Solo uno demostró diferencias significativas a favor del conducto (47), pero ninguno aportó cifras 'excelentes'. Por otra parte, un estudio controlado no aleatorio (55) comparó el uso de conducto de colágeno con el de autoinjerto de nervio, sin que hubiese diferencias significativas. Además, también lo hizo mediante un estudio de no-inferioridad, en el que negó que la hubiese. En este caso, un 36.7% de las personas tratadas con conductos obtuvo resultados 'excelentes', mientras que el 5.2% lo hizo con los autoinjertos. Sin embargo, consideró que ninguno de los tratamientos consiguió una recuperación significativa.

4. Comparación entre conductos de guiado nervioso

Resaltando primero los estudios que han contrastado distintos materiales, un ensayo clínico aleatorizado (54) estudió la posible diferencia entre conducto de colágeno y xenoinjerto procesado sin que esta fuera significativa. De hecho, el 26.5% de los operados con conductos de colágeno alcanzaron la categoría investigada y los intervenidos mediante xenoinjerto el 21.5%, aportando resultados similares. Por otra parte, una serie de casos (64) también utilizó el colágeno, pero comparándolo con un aloinjerto procesado de nervio, obteniendo el primero un 48% de medidas 'excelentes' frente al 39% del aloinjerto.

Por otra parte, de aquellos estudios que tuvieron un único grupo de intervención y que no realizaron ningún análisis, solo se puede destacar las proporciones de resultados 'excelentes'. De esta forma, en dos ensayos de antes-después en los que se utilizó vaso de cordón umbilical invertido (56) y chitin (57), se puede destacar un 54.17% y un 28.5%, respectivamente. Por otra parte, en las series de casos, hubo 4 que vieron la evolución conseguida con los conductos de colágeno (59-62), obteniendo proporciones que abarcaban desde el 22% hasta el 59% de sus pacientes. Dos informaron del progreso de aloinjerto procesado (65,66), presentando los resultados más dispares de este material en todo el trabajo (66% y

33% respectivamente). Por último, la caprolactona (63) benefició a un 44.4% de sus pacientes.

Añadiendo a los resultados anteriores los obtenidos en las comparaciones con otro tipo de intervenciones, se puede establecer un orden en base a la mejor proporción de resultados 'excelentes' conseguida en cualquier estudio. De esta manera, el material en primer lugar sería el aloinjerto procesado con 66.6% (65), el segundo el colágeno con 59% (60) y el tercero el cordón umbilical invertido con 54.17% (56), consiguiendo los tres un porcentaje >50%. A este le seguiría la caprolactona con un 44.4% (63), presentando una gran diferencia con el 28.5% conseguido con el chitin (57), el 20% del PHB (49) y el 6.2% de la silicona (51). Los que utilizaron PGA no presentaron resultados en sus estudios. Uno de los que usó chitosan no los presentó y en el otro ningún paciente consiguió un resultado excelente (52).

7.3. Evaluación del sesgo

Para poder apreciar los resultados de la evaluación de riesgo de sesgo de una forma más visual, se expresaron mediante unas tablas realizadas manualmente. Cabe destacar que, aunque en las escalas se haga una valoración global del sesgo de un estudio, no se recomienda sumar las puntuaciones de los dominios porque ello implica, erróneamente, la "ponderación" del riesgo de cada uno respecto al del resto (67). Además, para exponer la revisión de una forma más clara, el significado y justificación de cada dominio de las herramientas se presenta en sus correspondientes anexos.

Los estudios analizados por la herramienta RoB-2 (**ANEXO-1**) fueron divididos en base al tipo de evaluación de los datos. Como vemos en la **TABLA 4** apartado A, dentro de los evaluados "por intención de tratar", 3 presentaron algunas preocupaciones en el dominio del proceso de aleatorización (36,40,42), debido a que hubo una diferencia del número de pacientes >5% entre los grupos comparados. También presentaron preocupaciones dos estudios en el dominio de selección de los resultados al no informar sobre el protocolo utilizado (40,42),

pudiendo haber seguido una metodología distinta a la preestablecida a medida que se fue desarrollando el estudio. Esto también pasó en dos estudios evaluados ‘por protocolo’ (35,39), grupo en el que destacaron los riesgos por falta de datos comentados anteriormente. Por último, hay que destacar que en tres casos todos sus dominios fueron de bajo riesgo (37,38,43). En base a la herramienta ROBINS-I (**ANEXO-2**), cabe destacar que ninguno de los estudios que presentó bajo riesgo en la mayoría de sus dominios (45,46) tuvo aleatorización. Esto se debió a la falta de grupo de comparación al ser ensayos antes-después, razón por la que se niega la disponibilidad del dominio de clasificación de intervenciones. El único que presentó dominios de serio riesgo (44) los obtuvo por permitir a los pacientes elegir su propia operación, lo cual llevó a añadir más pacientes al estudio posteriormente. Esto afectó tanto en la selección de pacientes como en la clasificación de sus intervenciones.

A. Herramienta RoB 2

Intention-to-treat		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study ID	Robert A. Weber et al. (47)	!	+	-	+	-	-
	Florian Neubrech et al. (48)	+	+	+	+	+	+
	G. Lundborg, B. Rosén et al.(51)	!	+	+	+	!	!
	Brian D. Rinker et al. (53)	!	+	+	+	!	!

Per-protocol		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study ID	Michel E. H. Boeckstyns et al.(46)	+	+	-	+	!	-
	Maria A*berg et al. (49)	+	+	+	+	+	+
	Zhongdi Liu et al. (50)	!	+	-	!	!	-
	Arne Böcker et al. (52)	+	+	-	+	+	-
	Yong-Bin Gao et al. (54)	+	+	+	+	+	+

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk
D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

B. Herramienta ROBINS-I

ESTUDIOS CUASI-EXPERIMENTALES

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Masaomi Saeki et al. (55)	+	-	-	+	+	!	+	-
L. Ardouin et al. (56)	+	+	NA	+	+	+	+	+
Mingtai Ma et al. (57)	+	+	NA	+	+	+	+	+

D1 Confounding	+	Low risk
D2 Selection of participants into the study	!	Moderate risk
D3 Classification of interventions	-	Serious risk
D4 Deviations from intended intervention	⊗	Critical risk
D5 Missing data	NA	Not Available
D6 Measurement of outcomes		
D7 Selection of the reported result		

TABLA 4. A.- Evaluación del sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta Rob2. **B.-** Evaluación del sesgo de los estudios analíticos cuasiexperimentales mediante la herramienta ROBINS-I.

Por otra parte, tal y como se observa en la **TABLA 5** el estudio analizado por la escala NOS (47) (**ANEXO-3**) dio bajo riesgo al presentar todos los requisitos exigidos por la herramienta. Esto no ocurrió en la clasificación NIH (**ANEXO-4**), donde la mayoría de los estudios de series de casos fueron clasificados como “buenos” (48-51,53,55), pero solo uno presentando todos los ítems (53). Al basarse en los criterios del estudio de Christine R Reus, et al (35), solo los que no implementaron un mismo método de medida válido entre los participantes (52,54) fueron los evaluados como “fair”.

A. Escala NEWCASTLE - OTTAWA

ESTUDIOS DE COHORTES											
	Selección				Comparabilidad		Resultados			Puntuación	Resumen
	1	2	3	4	1	1	2	3			
Xiaozhong Zhu et al. (58)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9	Bajo riesgo de sesgo

- Bajo riesgo de sesgo (≥ 6 puntos)
- Elevado riesgo de sesgo (≤ 5 puntos)

B. Calificación NIH para estudios de serie de casos (intervencionales)

	Brandon D. Bushnell et al. (59)	John S. Taras et al. (60)	Thomas Dienstknecht et al. (61)	A. Amaout et al. (62)	Gabriel Costa Serrão de Araújo et al. (63)	Nadia Rbia et al. (64)	Brian D. Rinker et al. (65)	John S. Taras et al. (66)
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Were the cases consecutive?	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No
4. Were the subjects comparable?	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
5. Was the intervention clearly described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
8. Were the statistical methods well-described?	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Not Reported	Yes	No	No
9. Were the results well-described?	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Quality Rating (Good, Fair, Poor)	Good	Good	Good	Good	Fair	Good	Fair	Good

Las preguntas 1, 6, 7 deben estar presentes para evaluar como:

- “Good”.- Si están las tres
- “Fair”.- Si hay dos
- “Poor”.- Solo hay una

TABLA 5.- A.- Evaluación del sesgo del estudio analítico observacional de cohortes mediante la escala NEWCASTLE–OTTAWA. **B.-** Evaluación del sesgo de los estudios descriptivos de series de casos mediante la clasificación NIH.

8. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado previamente, las lesiones de nervio periférico son un problema que afecta a un elevado número de personas. Daña seriamente su calidad de vida y ocasiona un gran coste, tanto laboral como monetario. A pesar de que se conocen los mecanismos de regeneración nerviosa, no hay un consenso sobre el tratamiento quirúrgico óptimo (18,68,69).

En esta revisión sistemática, se plantea exponer los resultados del uso en el quirófano de los conductos de guiado nervioso para opinar sobre su utilidad en el tratamiento de los daños nerviosos periféricos. Esto último se pretende conseguir mediante la comparación con los resultados de los otros tratamientos vigentes y entre los resultados de los distintos materiales de los que pueden estar formados los conductos. Con esta finalidad, se han añadido 21 artículos con 5 tipos de estudio diferentes. Aunque se pretendiese evitar, se ha dado una situación de heterogeneidad entre ellos, principalmente debido a la forma de analizar los resultados y de distribuir las variables.

Por una parte, los resultados analizados se han basado en varias clasificaciones. Como éstas tenían en cuenta distintos criterios para indicar la calidad de la recuperación (confrontar con el dedo sano, considerando el dolor o la función motora...), hay estudios que no permiten comparar solo entre los resultados del s2PD de la extremidad lesionada. Sumado a lo anterior, estas clasificaciones utilizan distintos “rangos de mediciones” para evaluar los resultados, de forma que lo considerado como “bueno” o “pobre” puede no representar lo mismo. No obstante, todas coinciden en que la categoría “excelente” presenta distancias ≤ 6 mm. Gracias a ello, se pudo establecer una medida homogénea para poder comparar los resultados entre los pacientes.

Por último, en 20 de estos estudios hay variables que no se han analizado para comprobar si actuaron como factores de confusión. Sin embargo, al haberse incluido de distinta forma en los artículos, pueden haber determinado la diferencia de

resultados. Por ejemplo, se ha visto que el tiempo de seguimiento tiene una débil correlación negativa con la mejoría de la sensibilidad cuando se mide tras años de la operación (70). Esto concuerda con el progreso visto en el estudio de G. Lundborg et al, donde dos tipos de procedimientos llegaron a tener resultados similares tras varios años (51), y con un estudio de esta revisión que midió durante 5 años (50). Sin embargo, ninguno de los incluidos en esta revisión que midieron durante tanto tiempo ha obtenido proporciones altas de resultados “excelentes”. Esto indica que puede ser que los estudiados a los 6 o 12m pudiesen haber producido mejores resultados, pero no que es lo único de lo que dependen los mismos. Por otra parte, la edad es una variable en discusión. Hay una tendencia a pensar que los resultados empeoran con el paso de los años, ya sea por una reducción de los receptores sensoriales (69), o por una menor capacidad de regeneración (71). Estos suelen empeorar a partir de los 37-40 años (70-72). Por lo tanto, aunque el rango de los pacientes de esta revisión supere este límite, solo hay 4 estudios que la pasan sin excederse (48,60,63,65), por lo que es probable que los resultados no se hayan visto influidos. También se ha asociado un menor gap con una mayor recuperación sensorial al haber una menor distancia para regenerarse. De esta forma, se han visto mejorías significativas cuando este era $<13\text{mm}$ (73). En base a ello, 8 artículos podrían haberse visto beneficiados (48-51,54,57,58,62). Sin embargo, la intervención con colágeno, que es la que más se realizó en otros estudios donde el gap era mayor a este límite, obtuvo mejores resultados en estudios con un gap $>13\text{mm}$. Esto lleva a pensar que podría no haber influido en los resultados, pero, al ser estudios tan heterogéneos, pueden haber influido otros factores en dicha recuperación. Finalmente, también existe controversia en cuanto al tiempo hasta la operación. Aunque se han visto buenos resultados operando años después de que se produjese la lesión (63,70), también se ha destacado una diferencia significativa en aquellos que fueron reparados en los primeros 15 días (69). A pesar de que en base a esto 6 estudios se pudieron ver beneficiados (46,48,49,51,61,62), sus resultados estuvieron entre los peores registrados de toda la revisión.

Hay que tener todos los anteriores inconvenientes en mente a la hora de evaluar la sensibilidad conseguida mediante el uso de conductos. La máxima proporción de resultados 'excelentes' conseguidos en un estudio fue del 66.6% de los tratados, lo cual supera tanto a la máxima obtenida con la sutura como la del autoinjerto. Sin embargo, aunque este porcentaje procede de una serie de casos de calidad razonable, existen otros estudios de mayor calidad cuyos conductos también han superado el 50% de resultados ≤ 6 mm en sus pacientes y, por lo tanto, el de las otras intervenciones (56,60). A esto hay que sumar que se haya establecido tanto diferencias significativas con la sutura (48,50) como la no-inferioridad frente al injerto. Todo ello apoya la idea de que la sensibilidad conseguida mediante los conductos puede llegar a ser mayor que la obtenida con los otros tratamientos vigentes. Sin embargo, que la mayoría de los análisis examinados mostrasen resultados no significativos hace cuestionarse esta afirmación. Al mismo tiempo, cabe valorar la validez de los conductos como método para mejorar la sensibilidad. Basándonos en el requisito establecido por Masaomi Saeki et al. para considerar la recuperación como significativa (55), se debe conseguir una tasa de recuperación del 80% de los pacientes, aceptando como válido todo resultado ≤ 15 mm. Aunque indicó que no se llegó a tales requisitos por parte del conducto ni del injerto, sí que consiguieron cifras muy cercanas. Por tanto, cabe señalar que los beneficios que aporta el uso de conductos tienen, al menos, una magnitud similar a la del resto de tratamientos.

Una vez resaltado el objetivo principal, cabe mencionar la comparación de los resultados entre distintas intervenciones. Se ha descrito en la literatura que el uso de conductos parece superar en eficacia a la sutura termino-terminal (18,74). Esto coincidió con lo concluido en un estudio de la presente revisión (50), aunque cabe tener en consideración que casi todos sus dominios presentaron riesgo de sesgo medio o alto. Por otra parte, comparando estas intervenciones en base a la cantidad de resultados "excelentes" conseguidos, tanto el metaanálisis de Zachary J. Herman et al. (39) como lo comentado previamente en la evaluación de la sensibilidad apoyan esta hipótesis. En contraposición, otro artículo examinado en esta revisión,

donde se comparaban ambos tratamientos, muestra una ligera superioridad por parte de la sutura. Por lo tanto, siguen existiendo discrepancias y faltarían muchos estudios por hacer para llegar a una conclusión clara.

Por otra parte, existen datos contradictorios en la comparación de conductos frente a los autoinjertos. Esto se debe a que, por una parte, tanto en este estudio como en el ensayo de G. Lundborg et al (75), la revisión sistemática de J. Braga Silva (18) y el metaanálisis de Mei Yang (76) se observó que no había diferencias significativas entre ambos. Sin embargo, el metaanálisis de Z.J.Herman et al. mostró una superioridad del autoinjerto tanto al analizar la diferencia entre resultados 'buenos y excelentes' como al señalar el porcentaje de 'excelentes' de cada uno (39). Además, en el metaanálisis de J. Braga Silva realizado 5 años después de la revisión previamente nombrada, se muestran resultados que apoyan a los autoinjertos. No obstante, indicó que precisaba de estudios de mayor calidad para aportar una conclusión fiable (38). En contraposición, en este estudio los autoinjertos estuvieron entre los que presentaron una menor proporción de 'excelentes', lo cual se pudo deber al gran riesgo de sesgo que presentó en la selección de pacientes y su clasificación en las intervenciones. Además, ninguno de los artículos incluidos en esta revisión que investiguen los autoinjertos tiene todos sus dominios con bajo riesgo de sesgo. Esto nos obliga a tomar cierta cautela a la hora de interpretar sus resultados, considerando que hay discrepancias sobre el tema con una tendencia a mejores sensibilidades por parte de los autoinjertos en los metaanálisis más recientes (38,39).

Por último, a la hora de comparar los diferentes conductos entre ellos, tanto el colágeno como la caprolactona, el cordón umbilical invertido y el aloinjerto procesado destacaron por ser los materiales que mejores resultados habían presentado en algún estudio (56,60,63,65). Sin embargo, resaltar que las series de casos que aportaron los mejores resultados de caprolactona y aloinjerto fueron consideradas de calidad razonable. A pesar de ello, todos los materiales nombrados, menos el cordón umbilical, coinciden con los destacados en el estudio

de J. Braga Silva, donde se indica que son los más estudiados y que dan mejores opciones. Además, este estudio desaconseja la silicona y el PGA por presentar más complicaciones (18). Esto coincide con que en nuestros estudios ambos hayan sido los que más y peores complicaciones han producido. Por parte de la silicona, puede asociarse a ser un material no biodegradable, lo cual no puede aplicarse a la PGA al reducir el riesgo de compresión nerviosa y fibrosis asociada (77). Sin embargo, tiende a producir una expulsión del conducto por parte del propio cuerpo. Su peor recuperación funcional se destacó en el estudio en ratas de Waitayawinyu et al., que también comentó que el colágeno era un material con mejores resultados (78). Cabe destacar que los aloinjertos presentaron resultados muy similares a los de los conductos de colágeno, pero ni en la literatura (39) ni en este estudio se vieron diferencias significativas en los análisis. No obstante, hubo discrepancias en los resultados 'excelentes', donde la literatura mostró una superioridad del aloinjerto (39) y en la presente revisión mejores porcentajes en el colágeno. Esto último coincide con las conclusiones obtenidas en el estudio con ratas de Elizabeth L. Whitlock BA et al. (79).

8.1 Limitaciones del proceso de revisión

Una gran limitación durante el proceso de revisión es que, al ser un trabajo de final de grado, se ha realizado todo de forma individual, haciendo imposible la revisión por pares del proceso de búsqueda, selección de estudios, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo. Por otra parte, al existir ciertas plataformas de bases de datos de pago, no se ha podido realizar una búsqueda completa de toda la información. Además, dentro de las plataformas examinadas, existe la posibilidad de que algunos artículos no se hayan intentado publicar por no presentar las diferencias esperadas en los resultados, existiendo de forma inherente un posible sesgo de publicación. Por parte de los artículos sí publicados, el número de revisiones actualmente disponibles es bastante reducido. Por ello, es posible que los estudios que apoyan mis resultados se basen, en cierta parte, en la misma información que mi revisión, limitando así la disparidad de opiniones. Estos datos se podrían haber ampliado al añadir a los criterios de inclusión los estudios en ratas.

Sin embargo, se podrían haber sesgado los resultados al tratarse de otra especie, razón por la cual se decidió excluirla.

En cuanto a la información analizada en los artículos incluidos, no se estudiaron algunas posibles variables de confusión que podrían haber determinado las diferencias observadas entre los tratamientos. Ejemplos de estas variables serían el tiempo de operación, el mecanismo de lesión, la uniformidad de las intervenciones o el tipo de nervio afectado y su diámetro.

Por último, los metaanálisis mencionados, al analizar muestras homogéneas, incluyeron artículos que solo estudiaban las suturas o autoinjertos para así tener un mayor tamaño muestral del que comparar. Esta revisión, al no poder comparar numéricamente la sensibilidad alcanzada, se basa en los resultados aislados de los estudios o en mencionar el rango que han llegado a abarcar. Esto limita mucho la capacidad de llegar a una conclusión fiable, dejando entrever ligeramente cual puede ser la realidad de la situación actual.

8.2 Limitaciones de los estudios incluidos

En cuanto a las limitaciones de los estudios incluidos, resaltar como gran condicionante la heterogeneidad previamente explicada. Mencionar también el abandono injustificado de muchos pacientes, que ha provocado un bajo número de estudios que no tenga sesgos a destacar. Además, el tener pocos pacientes en la muestra final puede provocar que no se encuentren diferencias entre los resultados. Por otra parte, se ha demostrado una fiabilidad menor del s2PD que del SW a la hora de representar la sensibilidad, en especial en extremidades sanas (37). Asimismo, la reproducibilidad de ambas es bastante pobre (80), lo que es probable que haya producido cierta variabilidad en los resultados. Teniendo esto en cuenta, hay estudios que recomiendan no utilizarlos como método de medición de la sensibilidad, sino como diagnóstico (37). Hay que añadir la posibilidad de que, al ser las interpretaciones subjetivas, existan resultados falsamente indicados, sobre todo en aquellos artículos en los que los pacientes no estuvieron cegados.

8.3 Implicaciones de los resultados

En base a lo discutido, de cara a la práctica clínica, cabe indicar que no ha habido resultados concluyentes que indiquen la superioridad de los conductos, pero son una opción que ha demostrado ser equiparable al resto, por lo que se debe tener en cuenta como opción. Dentro de los propios conductos, la caprolactona, el colágeno y el aloinjerto procesado son los materiales que parecen aportar los mejores resultados. Además, el cordón umbilical invertido ha presentado cifras muy prometedoras, pero precisa de más estudios para poder aportar una conclusión más firme.

De cara a futuras investigaciones, dados los problemas debidos a la heterogeneidad comentada, sería recomendable crear una estructura de investigación estándar para este tipo de procedimientos. Ésta, debería ser clara tanto en cuanto a las variables que engloban al paciente como a la forma de medición, categorización e interpretación de los resultados. Por parte de la medición, hasta el momento que se encuentre un método óptimo, sería aconsejable utilizar el SW dada la ligera mejor descripción de los resultados que aporta. Por último, una vez establecidos los mejores materiales de conductos, se puede investigar mejor sus características fisicoquímicas, morfológicas y mecánicas para que puedan aportar mejores resultados: canales múltiples, control de la permeabilidad e incorporación de factores de crecimiento, células de soporte o matriz extracelular... Existe un campo que tiene mucho potencial por explorar.

9. CONCLUSIÓN

La presente revisión proporciona una visión global del estudio de las lesiones de nervio periférico. En ella, se ha concluido que los conductos demuestran resultados prometedores a favor de una regeneración positiva, aumentando la sensibilidad de manera significativa en parte de los pacientes tratados.

Además, en cuanto a los objetivos secundarios:

- Existe evidencia que apoya la posibilidad de que los conductos alcancen mayores sensibilidades que las suturas.
- No hay datos fiables acerca de la comparación entre conducto y autoinjerto, aunque estudios recientes indican mejores resultados por parte de los autoinjertos.
- La información revisada respalda el uso de caprolactona, colágeno o aloinjerto procesado. Por otra parte, desaconseja el uso de silicona y PGA. Además, existe un futuro prometedor con el uso del cordón umbilical invertido.

A pesar de estos resultados esperanzadores, debido a la heterogeneidad comentada y las discrepancias que rodean a la medición de la sensibilidad, se requieren todavía más ensayos clínicos que confirmen las evidencias aportadas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee SY, Thow SY, Abdullah S, Ng MH, Mohamed Haflah NH. Advancement of Electrospun Nerve Conduit for Peripheral Nerve Regeneration: A Systematic Review (2016–2021). Int J Nanomedicine [Internet]. diciembre de 2022 [citado 26 de abril de 2023];Volume 17:6723-58. Disponible en: <https://www.dovepress.com/advancement-of-electrospun-nerve-conduit-for-peripheral-nerve-regenera-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
2. Aman M, Zimmermann KS, Thielen M, Thomas B, Daeschler S, Boecker AH, et al. An Epidemiological and Etiological Analysis of 5026 Peripheral Nerve Lesions from a European Level I Trauma Center. J Pers Med [Internet]. 8 de octubre de 2022 [citado 26 de abril de 2023];12(10):1673. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/10/1673>
3. Garrido-Gómez, Juan, Hernández-Cortés, Pedro, Carriel Araya, Víctor, García García, Salomé, Sáez Moreno, José Antonio, Alaminos Mingorance, Miguel, et al. Tratamiento de las lesiones de los nervios periféricos. Tendencias actuales del tratamiento quirúrgico. 2012 [Internet]. 97/2012/nº785:Pág.045-055. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/36406>

4. Dahlin LB, Danielsen N, Ochi M, Lundborg G. Axonal growth in mesothelial chambers: Effects of a proximal preconditioning lesion and/or predegeneration of the distal nerve stump. *Exp Neurol* [Internet]. marzo de 1988 [citado 26 de abril de 2023];99(3):655-63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014488688901823>
5. Geremia NM, Pettersson LME, Hasmatali JC, Hryciw T, Danielsen N, Schreyer DJ, et al. Endogenous BDNF regulates induction of intrinsic neuronal growth programs in injured sensory neurons. *Exp Neurol* [Internet]. mayo de 2010 [citado 26 de abril de 2023];223(1):128-42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488609002854>
6. Mtui, Estomih, MD; Gruener, Gregory, MD, MBA, MHPE; Dockery, Peter, BSc, PhD; Nervios periféricos - Fitzgerald. *Neuroanatomía clínica y neurociencia - ClinicalKey Student*. En: Fitzgerald *Neuroanatomía clínica y neurociencia* [Internet]. 8.^a ed. Elsevier; p. 110-8. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978841382043900009X>
7. Gartner, Leslie P., PhD; *Tejido nervioso - Texto de histología - ClinicalKey Student*. En: *Tejido nervioso - Texto de histología* [Internet]. 5.^a ed. Elsevier; p. 181-215. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491138075000095>
8. DeLeonibus A, Rezaei M, Fahradyan V, Silver J, Rampazzo A, Bassiri Gharb B. A META-ANALYSIS of functional outcomes in rat sciatic nerve injury models. *Microsurgery* [Internet]. marzo de 2021 [citado 26 de abril de 2023];41(3):286-95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/micr.30713>
9. Griffin JW, Pan B, Polley MA, Hoffman PN, Farah MH. Measuring nerve regeneration in the mouse. *Exp Neurol* [Internet]. mayo de 2010 [citado 26 de abril de 2023];223(1):60-71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488610000051>

10. Rotshenker S. Wallerian degeneration: the innate-immune response to traumatic nerve injury. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2011 [citado 26 de abril de 2023];8(1):109. Disponible en: <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-8-109>
11. Mietto BS, Mostacada K, Martinez AMB. Neurotrauma and Inflammation: CNS and PNS Responses. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [citado 26 de abril de 2023];2015:1-14. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2015/251204/>
12. Grinsell D, Keating CP. Peripheral Nerve Reconstruction after Injury: A Review of Clinical and Experimental Therapies. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [citado 26 de abril de 2023];2014:1-13. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/698256/>
13. Hoyng SA, de Winter F, Tannemaat MR, Blits B, Malessy MJA, Verhaagen J. Gene therapy and peripheral nerve repair: a perspective. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 15 de julio de 2015 [citado 26 de abril de 2023];8. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnmol.2015.00032/abstract>
14. Trehan SK, Model Z, Lee SK. Nerve Repair and Nerve Grafting. *Hand Clin* [Internet]. mayo de 2016 [citado 26 de abril de 2023];32(2):119-25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749071215001535>
15. Yi C, Dahlin LB. Impaired nerve regeneration and Schwann cell activation after repair with tension. *NeuroReport* [Internet]. 6 de octubre de 2010 [citado 26 de abril de 2023];21(14):958-62. Disponible en: <https://journals.lww.com/00001756-201010060-00011>
16. Pabari A, Yang SY, Seifalian AM, Mosahebi A. Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. diciembre de 2010 [citado 26 de abril de 2023];63(12):1941-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1748681509008626>

17. Driscoll PJ, Glasby MA, Lawson GM. An in vivo study of peripheral nerves in continuity: biomechanical and physiological responses to elongation. *J Orthop Res [Internet]*. marzo de 2002 [citado 26 de abril de 2023];20(2):370-5. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1016/S0736-0266%2801%2900104-8>
18. Ray WZ, Mackinnon SE. Management of nerve gaps: Autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol [Internet]*. mayo de 2010 [citado 26 de abril de 2023];223(1):77-85. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014488609001228>
19. Yang M, Rawson J, Zhang E, Arnold P, Lineaweaver W, Zhang F. Comparisons of Outcomes from Repair of Median Nerve and Ulnar Nerve Defect with Nerve Graft and Tubulization: A Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg [Internet]*. octubre de 2011 [citado 26 de abril de 2023];27(08):451-60. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1281526>
20. Braga Silva J, Marchese GM, Cauduro CG, Debiasi M. Nerve conduits for treating peripheral nerve injuries: A systematic literature review. *Hand Surg Rehabil [Internet]*. abril de 2017 [citado 26 de abril de 2023];36(2):71-85. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468122917300038>
21. Dy CJ, Aunins B, Brogan DM. Barriers to Epineural Scarring: Role in Treatment of Traumatic Nerve Injury and Chronic Compressive Neuropathy. *J Hand Surg [Internet]*. abril de 2018 [citado 26 de abril de 2023];43(4):360-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363502317321123>
22. Holzer P, Chang EJ, Rogers K, Tarlton J, Lu D, Gillespie N, et al. Large-gap peripheral nerve repair using xenogeneic transplants in rhesus macaques. *Xenotransplantation [Internet]*. marzo de 2023 [citado 26 de abril de 2023];30(2):e12792. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/xen.12792>
23. Li T, Sui Z, Matsuno A, Ten H, Oyama K, Ito A, et al. Fabrication and Evaluation of a Xenogeneic Decellularized Nerve-Derived Material: Preclinical

- Studies of a New Strategy for Nerve Repair. *Neurotherapeutics* [Internet]. enero de 2020 [citado 26 de abril de 2023];17(1):356-70. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-019-00794-5>
24. Schmidt CE, Leach JB. Neural Tissue Engineering: Strategies for Repair and Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng* [Internet]. agosto de 2003 [citado 26 de abril de 2023];5(1):293-347. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.bioeng.5.011303.120731>
 25. Kaplan B, Levenberg S. The Role of Biomaterials in Peripheral Nerve and Spinal Cord Injury: A Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 23 de enero de 2022 [citado 26 de abril de 2023];23(3):1244. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/3/1244>
 26. Lavorato A, Raimondo S, Boido M, Muratori L, Durante G, Cofano F, et al. Mesenchymal Stem Cell Treatment Perspectives in Peripheral Nerve Regeneration: Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 8 de enero de 2021 [citado 26 de abril de 2023];22(2):572. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/572>
 27. Houshyar S, Bhattacharyya A, Shanks R. Peripheral Nerve Conduit: Materials and Structures. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 21 de agosto de 2019 [citado 26 de abril de 2023];10(8):3349-65. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.9b00203>
 28. Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater* [Internet]. abril de 2020 [citado 26 de abril de 2023];106:54-69. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706120300817>
 29. Yousefi F, Lavi Arab F, Nikkhah K, Amiri H, Mahmoudi M. Novel approaches using mesenchymal stem cells for curing peripheral nerve injuries. *Life Sci* [Internet]. marzo de 2019 [citado 26 de abril de 2023];221:99-108. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320519300657>

30. Safa B, Buncke G. Autograft Substitutes. *Hand Clin* [Internet]. mayo de 2016 [citado 26 de abril de 2023];32(2):127-40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749071215001638>
31. Gontika I, Katsimpoulas M, Antoniou E, Kostakis A, Stavropoulos-Giokas C, Michalopoulos E. Decellularized Human Umbilical Artery Used as Nerve Conduit. *Bioengineering* [Internet]. 21 de noviembre de 2018 [citado 26 de abril de 2023];5(4):100. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2306-5354/5/4/100>
32. Arda MS, Koçman EA, Özkara E, Söztutar E, Özatik O, Köse A, et al. Can a Small Intestine Segment Be an Alternative Biological Conduit for Peripheral Nerve Regeneration? *Balk Med J* [Internet]. 26 de mayo de 2017 [citado 26 de abril de 2023];34(3):246-54. Disponible en: <http://www.balkanmedicaljournal.org/pdf.php?&id=1695>
33. Bell-Krotoski JA, Fess EE, Figarola JH, Hiltz D. Threshold Detection and Semmes-Weinstein Monofilaments. *J Hand Ther* [Internet]. abril de 1995 [citado 26 de abril de 2023];8(2):155-62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894113012803140>
34. Moberg E. Two-point discrimination test. A valuable part of hand surgical rehabilitation, e.g. in tetraplegia. *Scand J Rehabil Med*. 1990;22(3):127-34.
35. Thomas PR, Saunders RJ, Means KR. Comparison of digital nerve sensory recovery after repair using loupe or operating microscope magnification. *J Hand Surg Eur Vol* [Internet]. julio de 2015 [citado 26 de abril de 2023];40(6):608-13. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753193414556006>
36. Schmauss D, Megerle K, Weinzierl A, Agua K, Cerny M, Schmauss V, et al. Microsurgeons do better - tactile training might prevent the age-dependent decline of the sensibility of the hand. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 26 de abril de 2023];20(4):392-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns.12144>

37. Bulut T, Tahta M, Sener U, Sener M. Inter- and intra-tester reliability of sensibility testing in healthy individuals. *J Plast Surg Hand Surg* [Internet]. 4 de mayo de 2018 [citado 26 de abril de 2023];52(3):189-92. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2000656X.2017.1415913>
38. Braga Silva J, Leal BLM, Magnus GA, de Souza Stanham V, Mattiello R, Wolff CG. Comparison of nerve conduits and nerve graft in digital nerve regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Hand Surg Rehabil* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 26 de abril de 2023];40(6):715-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468122921002425>
39. Herman ZJ, Ilyas AM. Sensory Outcomes in Digital Nerve Repair Techniques: An Updated Meta-analysis and Systematic Review. *HAND* [Internet]. marzo de 2020 [citado 26 de abril de 2023];15(2):157-64. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1558944719844346>
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 27 de abril de 2023];74(9):790-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893221002748>
41. 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* [Internet]. 28 de agosto de 2019 [citado 27 de abril de 2023];i4898. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4898>
42. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. 12 de octubre de 2016 [citado 27 de abril de 2023];i4919. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i4919>
43. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*

[Internet]. septiembre de 2010 [citado 27 de abril de 2023];25(9):603-5. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10654-010-9491-z>

44. National Heart, Lung, and Blood Institute. Study Quality Assessment Tools [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
45. Reus CR, Phé V, Dechartres A, Grilo NR, Chartier-Kastler EJ, Mozer PC. Performance and Safety of the Artificial Urinary Sphincter (AMS 800) for Non-neurogenic Women with Urinary Incontinence Secondary to Intrinsic Sphincter Deficiency: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* [Internet]. marzo de 2020 [citado 27 de abril de 2023];6(2):327-38. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240545691830302X>
46. Boeckstyns MEH, Sørensen AI, Viñeta JF, Birgitta Rosén, Navarro X, Archibald SJ, et al. Collagen Conduit Versus Microsurgical Neuroorrhaphy: 2-Year Follow-Up of a Prospective, Blinded Clinical and Electrophysiological Multicenter Randomized, Controlled Trial. *J Hand Surg* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 29 de marzo de 2023];38(12):2405-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036350231301335X>
47. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, Mass DP. A Randomized Prospective Study of Polyglycolic Acid Conduits for Digital Nerve Reconstruction in Humans: *Plast Reconstr Surg* [Internet]. octubre de 2000 [citado 31 de marzo de 2023];106(5):1036-45. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006534-200010000-00013>
48. Neubrech F, Sauerbier M, Moll W, Jessica Seegmüller, Heider S, Harhaus L, et al. Enhancing the Outcome of Traumatic Sensory Nerve Lesions of the Hand by Additional Use of a Chitosan Nerve Tube in Primary Nerve Repair: A Randomized Controlled Bicentric Trial. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. agosto de 2018 [citado 12 de febrero de 2023];142(2):415-24. Disponible en: <http://journals.lww.com/00006534-201808000-00022>

49. Åberg M, Ljungberg C, Edin E, Millqvist H, Nordh E, Theorin A, et al. Clinical evaluation of a resorbable wrap-around implant as an alternative to nerve repair: A prospective, assessor-blinded, randomised clinical study of sensory, motor and functional recovery after peripheral nerve repair. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. noviembre de 2009 [citado 12 de febrero de 2023];62(11):1503-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S174868150800781X>
50. Liu Z, Han N, Kou Y, Yin X, Fu Z, Jiang B, et al. Electrophysiological and imaging outcomes analysis in patients with peripheral nerve injury treated with biodegradable conduit small-gap (2 mm) tubulization: A 5-year follow-up. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2017;10(5):7774-84. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019703825&partnerID=40&md5=2107415f5c25df9634ff02ee05183b93>
51. Lundborg G, Rosén B, Dahlin L, Holmberg J, Rosén I. Tubular Repair of the Median or Ulnar Nerve in the Human Forearm: A 5-Year Follow-Up. *J Hand Surg* [Internet]. abril de 2004 [citado 3 de abril de 2023];29(2):100-7. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.jhsb.2003.09.018>
52. Böcker A, Aman M, Kneser U, Harhaus L, Siemers F, Stang F. Closing the Gap: Bridging Peripheral Sensory Nerve Defects with a Chitosan-Based Conduit a Randomized Prospective Clinical Trial. *J Pers Med* [Internet]. 30 de mayo de 2022 [citado 12 de febrero de 2023];12(6):900. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/6/900>
53. Rinker B, Liao JY. A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. *J Hand Surg*. mayo de 2011;36(5):775-81.
54. Gao YB, Liu ZG, Lin GD, Guo Y, Chen L, Huang BT, et al. Safety and efficacy of a nerve matrix membrane as a collagen nerve wrapping: A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *Neural Regen Res* [Internet]. 2021;16(8):1652-9. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

85099546068&doi=10.4103%2f1673-5374.303040&partnerID=40&md5=da0459b9b10b4ae0115f3684dec917bf

55. Saeki M, Tanaka K, Imatani J, Okamoto H, Watanabe K, Nakamura T, et al. Efficacy and safety of novel collagen conduits filled with collagen filaments to treat patients with peripheral nerve injury: A multicenter, controlled, open-label clinical trial. *Injury* [Internet]. abril de 2018 [citado 12 de febrero de 2023];49(4):766-74. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020138318301232>
56. Ardouin L, Lecoq FA, Verstreken F, Vanmierlo B, Erhard L, Locquet V, et al. Nerve regeneration conduit from inverted human umbilical cord vessel in the treatment of proper palmar digital nerve sections. *Hand Surg Rehabil* [Internet]. 2022;41(6):675-80. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85140290839&doi=10.1016%2fj.hansur.2022.09.239&partnerID=40&md5=4061a6de2d4cfcef9a893946bb9fc810>
57. Ma M, Fu Z, Jiang BG, Zhang PX. Electrophysiological outcomes analysis in peripheral nerve injury patients treated with biodegradable conduit small-gap (2 mm) tubulization. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2016;9(2):3770-4. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84962211636&partnerID=40&md5=c8d4e1da14514e9b93019ca94c7197fd>
58. Zhu X, Wei H, Zhu H. Nerve wrap after end-to-end and tension-free neurorrhaphy attenuates neuropathic pain: A prospective study based on cohorts of digit replantation. *Sci Rep* [Internet]. 12 de enero de 2018 [citado 17 de abril de 2023];8(1):620. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-19134-8>
59. Bushnell BD, McWilliams AD, Whitener GB, Messer TM. Early clinical experience with collagen nerve tubes in digital nerve repair. *J Hand Surg* [Internet]. septiembre de 2008;33(7):1081-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0363502308003420>

60. Taras JS, Jacoby SM, Lincoski CJ. Reconstruction of digital nerves with collagen conduits. *J Hand Surg [Internet]*. 2011;36(9):1441-6. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-80052269034&doi=10.1016%2fj.jhsa.2011.06.009&partnerID=40&md5=3de945d6d9fa67acae3c954fea65e1f0>
61. Dienstknecht T, Klein S, Vykoukal J, Gehmert S, Koller M, Gosau M, et al. Type I collagen nerve conduits for median nerve repairs in the forearm. *J Hand Surg [Internet]*. 2013;38(6):1119-24. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84878260454&doi=10.1016%2fj.jhsa.2013.03.028&partnerID=40&md5=2eae2048740097f00ac3c122ed76683b>
62. Arnaout A, Fontaine C, Chantelot C. Sensory recovery after primary repair of palmar digital nerves using a RevolvNerv® collagen conduit: A prospective series of 27 cases. *Chir Main [Internet]*. 2014;33(4):279-85. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84912102128&doi=10.1016%2fj.main.2014.05.002&partnerID=40&md5=7f8851020d7b6dafbf169f3456fdbcb17>
63. Costa Serrão de Araújo G, Couto Neto B, Harley Santos Botelho R, Carpi Malta M. Clinical Evaluation After Peripheral Nerve Repair With Caprolactone Neurotube. *Hand [Internet]*. 2017;12(2):168-74. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85014589007&doi=10.1177%2f1558944716643277&partnerID=40&md5=f009a4acc89280c3cb99fb9b4107144d>
64. Rbia N, Bulstra LF, Saffari TM, Hovius SER, Shin AY. Collagen Nerve Conduits and Processed Nerve Allografts for the Reconstruction of Digital Nerve Gaps: A Single-Institution Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg*. julio de 2019;127:e1176-84.

65. Rinker B, Ingari J, Greenberg J, Thayer W, Safa B, Buncke G. Outcomes of Short-Gap Sensory Nerve Injuries Reconstructed with Processed Nerve Allografts from a Multicenter Registry Study. *J Reconstr Microsurg* [Internet]. 20 de abril de 2015 [citado 3 de abril de 2023];31(05):384-90. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1549160>
66. Taras JS, Amin N, Patel N, McCabe LA. Allograft reconstruction for digital nerve loss. *J Hand Surg*. octubre de 2013;38(10):1965-71.
67. Jpt H. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. 2011; Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_5_10_reduit.pdf
68. Wang WZ, Miller Crain G, Baylis W, Tsai TM. Outcome of digital nerve injuries in adults. *J Hand Surg* [Internet]. enero de 1996 [citado 27 de abril de 2023];21(1):138-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363502396801675>
69. Rivlin M, Sheikh E, Isaac R, Beredjikian PK. The Role of Nerve Allografts and Conduits for Nerve Injuries. *Hand Clin* [Internet]. agosto de 2010 [citado 27 de abril de 2023];26(3):435-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749071210000326>
70. Weinzweig N, Chin G, Mead M, Stone A, Nagle D, Gonzalez M, et al. Recovery of Sensibility After Digital Neuroorrhaphy: A Clinical Investigation of Prognostic Factors: *Ann Plast Surg* [Internet]. junio de 2000 [citado 27 de abril de 2023];44(6):610-7. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000637-200044060-00006>
71. Bulut T. Prognostic factors in sensory recovery after digital nerve repair. *ACTA Orthop Traumatol Turc* [Internet]. 2015 [citado 27 de abril de 2023]; Disponible en: <http://www.aott.org.tr/en/prognostic-factors-in-sensory-recovery-after-digital-nerve-repair-133753>

72. Kallio PK. The Results of Secondary Repair of 254 Digital Nerves. *J Hand Surg [Internet]*. junio de 1993 [citado 27 de abril de 2023];18(3):327-30. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/0266-7681%2893%2990054-J>
73. Kim JS, Bonsu N yaw, Leland HA, Carey JN, Patel KM, Seruya M. A Systematic Review of Prognostic Factors for Sensory Recovery After Digital Nerve Reconstruction. *Ann Plast Surg [Internet]*. mayo de 2018 [citado 27 de abril de 2023];80(5S):S311-6. Disponible en: <https://journals.lww.com/0000637-201805005-00018>
74. Narayan SK, Arumugam M, Chittoria R. Outcome of human peripheral nerve repair interventions using conduits: a systematic review. *J Neurol Sci [Internet]*. enero de 2019 [citado 27 de abril de 2023];396:18-24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X18304222>
75. Lundborg G, Rosén B, Dahlin L, Danielsen N, Holmberg J. Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: Early results from a prospective, randomized, clinical study. *J Hand Surg [Internet]*. enero de 1997 [citado 27 de abril de 2023];22(1):99-106. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363502305801881>
76. Yang M, Rawson J, Zhang E, Arnold P, Lineaweaver W, Zhang F. Comparisons of Outcomes from Repair of Median Nerve and Ulnar Nerve Defect with Nerve Graft and Tubulization: A Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg [Internet]*. octubre de 2011 [citado 27 de abril de 2023];27(08):451-60. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0031-1281526>
77. Yousefi F, Lavi Arab F, Nikkhah K, Amiri H, Mahmoudi M. Novel approaches using mesenchymal stem cells for curing peripheral nerve injuries. *Life Sci [Internet]*. marzo de 2019 [citado 27 de abril de 2023];221:99-108. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320519300657>
78. Waitayawinyu T, Parisi DM, Miller B, Luria S, Morton HJ, Chin SH, et al. A Comparison of Polyglycolic Acid Versus Type 1 Collagen Bioabsorbable Nerve

Conduits in a Rat Model: An Alternative to Autografting. J Hand Surg [Internet]. diciembre de 2007 [citado 27 de abril de 2023];32(10):1521-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363502307006442>

79. Whitlock EL, Tuffaha SH, Luciano JP, Yan Y, Hunter DA, Magill CK, et al. Processed allografts and type I collagen conduits for repair of peripheral nerve gaps. Muscle Nerve [Internet]. junio de 2009 [citado 27 de abril de 2023];39(6):787-99. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.21220>
80. Bulut T, Akgun U, Ozcan C, Unver B, Sener M. Inter- and intra-tester reliability of sensibility testing in digital nerve repair. J Hand Surg Eur Vol [Internet]. julio de 2016 [citado 27 de abril de 2023];41(6):621-3. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753193415621273>

ANEXO-1

Unique ID	ID1	Study ID	Michel E. H. Boeckstyns et al.(46)	Assessor	
Ref or Label	(46)Collagen Conduit Versus Microsurgical Neuroorrhaphy: 2-Year Follow-Up of a Prospective, Blinded Clinical and Electrophysiological Multicenter Randomized, Controlled Trial	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	conducto colageno	Comparator	sutura	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad compara lado sano con lesionado en base a ASHH y crea un rango de 0-1	Results	Conducto 1.- 0.09 ± 0.04 2.- 0.32 ± 0.06 Sutura 0.08 ± 0.06 2.- 0.35 ± 0.08	Weight	
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"We randomized the patients to either the test group (entubulation) or the control group (direct suture or a short nerve grafting). We opened the randomization envelopes at the time of surgery after having measured the nerve gap and found the lacerations suitable for direct end-to-end suture or implantation of a short nerve graft		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y			
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Conducto 23 Sutura 21		
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	"We opened the randomization envelopes at the time of surgery after having measured the nerve gap and found the lacerations suitable for direct end-to-end suture or implantation of a short nerve graft. Outcome examiners were blinded to the repair procedure"		
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N			
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	N	No hubo complicaciones, por lo que no se realizaron otras intervenciones		
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA			
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA			
	2.6. If N/P/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	Y	No hubo ningún análisis		
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Empezaron y terminaron Conducto.-23-19 y sutura.-21-13. Diferencia >20% en sutura		
	3.2 If N/P/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	No han hecho analisis		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	"One patient died, and the others were not compliant with follow-up". En conducto no siguieron un 18% y en compasado un 40%, por lo que las tasas de perdida de seguimiento varian bastante entre grupos		
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y			
	Risk of bias judgement	High			
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	En todos se usa el s2PD. "Specially trained hand therapists assessed clinical hand function using the Rosen score"		
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Se hizo igual. "We attained standardization of testing across all participating centers by mutual visits and training"		
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"Outcome examiners were blinded to the repair procedure"		
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
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?	NI	No especifica cómo comprobar el protocolo.		
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Solo se ha medido con s2PD		
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Solo hubo un subgrupo a analizar		
	Risk of bias judgement	Some concerns			
Overall bias	Risk of bias judgement	High			

Unique ID	ID2	Study ID	Robert A. Weber et al. (47)	Assessor	
Ref or Label	(47) A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans.	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PGA	Comparator	sutura/autoinjerto	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad	Results	EN CONJUNTO NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS (p=0.46)	Weight	
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"Randomization was performed by the surgeon in the operating room, selected a sealed envelope"		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y			
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y			
	Risk of bias judgement	Some concerns			
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	"Randomization was performed by the surgeon in the operating room. Therapist who provided the postoperative sensory re-education and who made the final measurement was blinded as to the surgical technique used to reconstruct the defect."		
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N			
	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?	NA			
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA			
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA			
	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y			
	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?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to missing outcome data	3.1. Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Empezaron y terminaron Conducto.-62-46 y comparador.-74-57. Diferencia >20% en conducto y comparador		
	3.2. If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	"For patients who did not return for the complete 12-month period, the results of their last visit, whether at 3, 6, or 9 months, were used to determine their outcome".		
	3.3. If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	No datos de 22 personas. Fue por falta de seguimiento en 7 conductos y 15 Sutura/injerto, tuvieron que quitarse 3 conductos y se tuvieron que amputar 6 dedos operados con conductos y 3 con Sutura/injerto. En total, en conducto no siguió un 15% y en sutura/injerto un 26%. Sin una razón justificada, fueron un 7/62 (11.2%) en conductos y 15/74 (20.2%) en sutura/injerto.		
	3.4. If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y			
	Risk of bias judgement	High			
Bias in measurement of the outcome	4.1. Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	En todos se usa el s2PD. Utilizaron el BMRC para categorizarlo. "recorded the degree of sensory recovery... by using the Disk-Criminator"		
	4.2. Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Se hizo igual. "All therapists received the same instruction in performing the outcome measurement. Recorded the degree of sensory recovery at the 3-, 6-, 9-, and 12-month postoperative"		
	4.3. Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"The therapist who provided the postoperative sensory re-education and who made the final measurement was blinded as to the surgical technique used to reconstruct the defect."		
	4.4. If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	4.5. If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
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?	NI	No especifica cómo comprobar el protocolo.		
	5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Y	Los datos de cuantos han sido excelentes, cuantos buenos... solo está en el dinámico, en el estático solo indica la desviación típica. Lo justifica en base a "Because moving two-point discrimination and static two-point discrimination do not always recover synchronously to the same level, the lower of the two measurements (i.e., the smaller value) was chosen for the given nerve in the final statistical analysis to assign the nerve to the appropriate group"		
	5.3. ... multiple eligible analyses of the data?	PN	Analiza ambos, solo que para la conclusión tiene en cuenta el del dinámico por lo indicado antes		
	Risk of bias judgement	High			
Overall bias	Risk of bias judgement	High			

Unique ID	ID3	Study ID	Florian Neubrech et al. (48)	Assessor	
Ref or Label	(48) Enhancing the Outcome of Traumatic Sensory Nerve Lesions of the Hand by Additional Use of a Chitosan Nerve Tube in Primary Nerve Repair: A Randomized Controlled Bicentric Trial	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	chitosan+sutura	Comparator	sutura	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad en mm	Results	conducto 6,33, sutura 8mm	Weight	
Domain	Signalling question	Response		Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y		"A randomized, controlled, two-center trial with a parallel group design and double-blind assessment participants were randomized in a 1:1 ratio by alternating lists to the control group or the intervention group. Intervention type was blinded for the participant because of informed consent and institutional arrangement."	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y			
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Aleatorizados 1 a 1, por lo que hay el mismo número en cada uno		
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N		"Intervention type was blinded for the participant because of informed consent and institutional arrangement. There were double-blind assessment participants. Follow-up examinations were performed by blinded independent investigators."	
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N			
	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?	NA			
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA			
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA			
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Se hizo por intencion de tratar		
	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?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Empezaron y terminaron con la misma cantidad de participantes en cada grupo		
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA			
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA			
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	En todos se usa el s2PD y expresan los resultados en mm. "Testing was performed on the radial or ulnar finger pulp halves with..."		
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Se hizo igual en todos.		
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"Follow-up examinations were performed by blinded independent investigators"		
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
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?	Y	Registered at ClinicalTrials.gov (identification number NCT02372669). Como mucho no mide la intolerancia al calor, que estaba en el protocolo, pero es una variable secundaria sin mucha importancia. Todo el resto de variables si las mide		
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Solo se ha medido con s2PD		
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Solo hubo un subgrupo a analizar		
	Risk of bias judgement	Low			
Overall bias	Risk of bias judgement	Low			

Unique ID	ID4	Study ID	Maria A*berg et al. (49)	Assessor	
Ref or Label	(49) Clinical evaluation of a resorbable wrap-around implant as an alternative to nerve repair. A prospective, assessor-blinded, randomised clinical study of sensory, motor and functional recovery after peripheral nerve repair.	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	PHB	Comparator	SUTURA	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad comparada con el dedo sano	Results	Conducto: 1 S4, 1 S3+ . Mejora del 60%-2, 40%-3	Weight	
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	"Treatment allocation was decided at surgery using randomisation envelopes obtained from computerised randomisation with a block size of ten patients"
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	Fueron 6 en conductos y 6 en sutura
	Risk of bias judgement			Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N	"All assessors and patients were unaware of the type of treatment."
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			N	
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?			N	
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?			NA	
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?			NA	
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?			N	No hubo ningún análisis
	Risk of bias judgement			Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?			Y	Empezaron y terminaron Conducto.-6-5 y comparador.-6-6.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?			NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?			N	En todos se usa el s2PDs. Se categoriza por el BMRC
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?			N	Se hizo igual "All patients were assessed using a battery of tests. The majority of the methods in the test battery showed no significant differences between the treatment groups"
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?			N	"All assessors and patients were unaware of the type of treatment"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?			NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?			NA	
	Risk of bias judgement			Low	
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?			Y	"Full references can be found in Wiberg et al.(3) and A*berg et al.(47) if not specified below." Cumple el plan preespecificado.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?			N	Solo se ha medido con s2PD
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?			N	Solo hubo un subgrupo a analizar
	Risk of bias judgement			Low	
Overall bias	Risk of bias judgement			Low	

Unique ID	ID5	Study ID	Zhongdi Liu et al. (50)	Assessor	
Ref or Label	(50) Electrophysiological and imaging outcomes analysis in patients with peripheral nerve injury treated with biodegradable conduit small-gap (2 mm) tubulization: a 5-year follow-up	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	chitin	Comparator	sutura	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad en categorías	Results	Conducto: 33.3%, 71.4%, 83.3%, 91.7% Sutura: 13.3%, 23%, 50%, 80%	Weight	
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		Los pacientes se aleatorizaron en 2 grupos
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N	Empezaron 15 y 15	
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		NI		No da ninguna informacion, solo dice que les median, pero no especifican
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		NI		
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		Y		No hubo intervenciones añadidas
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA		
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA		
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		N		Empezaron y terminaron Conducto.-15-12 y sutura.-15-10. Diferencia >20% en sutura
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		N		No presenta ninguna informacion
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		Y		De sutura se perdieron 5/15(33%) y de conducto 3/15(20%). Las tasas de pérdida de seguimiento variaron bastante.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		Y		
	Risk of bias judgement		High		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		En ambos se midió el s2PD y se categorizó en base al BMRC modificado por Zhu Jiakai and Shen Ningjiang
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		Se hizo igual.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NI		
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NI		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		N		
	Risk of bias judgement		Some concerns		
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?		NI		No especifica cómo comprobar el protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		Solo se ha medido con s2PD
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		Solo hubo un subgrupo a analizar
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Overall bias	Risk of bias judgement		High		

Unique ID	ID6	Study ID	G. Lundborg, B. Rosén et al.(51)	Assessor	
Ref or Label	(51) Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year follow-up.	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	Silicona	Comparator	sutura termino-terminal	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad en categorías de BMRC en medias y rango intercuartilico	Results	Conducto: 0.60 (0.60-0.93) Sutura: 0.60 (0.60-0.93) No se detectaron diferencias significativas	Weight	
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"Randomization was performed with sealed envelopes"		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y			
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Y	Conducto 17, sutura 13. Diferencia>5%		
	Risk of bias judgement	Some concerns			
Bias due to deviations from intended interventions	2.1.Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	NI	No da información, solo dice que les median		
	2.2.Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	NI			
	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?	N	No se realizaron otras intervenciones		
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA			
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA			
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Se hizo por intención de tratar. There were no deviations from random allocation		
	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?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	Empezaron y terminaron Conducto.-17-16 y Sutura.- 13-12		
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA			
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA			
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	En ambos se midió el s2PD y se categorizó en base al test de Rosen.		
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Se hizo igual.		
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"The examiner was blinded during the first follow-up year"		
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	Risk of bias judgement	Low			
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?	NI	No especifica cómo comprobar el protocolo.		
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Solo se ha medido con s2PD		
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Solo hubo un subgrupo a analizar		
	Risk of bias judgement	Some concerns			
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns			

Unique ID	ID7	Study ID	Ame Böcker et al. (52)	Assessor	
Ref or Label	(52) Closing the Gap: Bridging Peripheral Sensory Nerve Defects with a Chitosan-Based Conduit a Randomized Prospective Clinical Trial	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	chitosan	Comparator	injerto autologo	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad en mm	Results	En 6m conducto 10,7+/-1,2mm e injerto 11,3+2mm	Weight	
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"Randomized by the envelope method. The envelopes were numbered based on a randomization list provided by a statistician and assigned to the control group or the treatment group. The randomization was performed with a ratio of 1:1. With a patient defined as eligible for inclusion, the numbered envelope was opened in the operation theatre, and the patient received the nerve repair treatment assigned." Therefore, the patient and the surgeon were blinded to the intended treatment until right before surgical intervention.		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y			
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Aleatorizados 1 a 1, por lo que hay el mismo número en cada uno		
	Risk of bias judgement	Low			
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	"Neither the patient nor the examiner were informed about the treatment modality".		
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N			
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	N	1 conducto requirió otra cirugía para resolver una fistula. No indica que fuese analizado de ninguna forma en especial.		
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA			
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA			
	2.6. If N/PN/Ni to 2.3, or Y/PY/Ni to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	N	No indica que fuese analizado de ninguna forma en especial. Solo examina despues de los 12m		
Risk of bias judgement	Low				
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Empezaron y terminaron Conducto.-24-15 e Injerto.-23-7. Diferencia >20% en conducto e injerto		
	3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	"It is limited by the study's small sample size and high drop-out rate during the twelve-month follow-up. Consequently, the current study suffers from a selection bias by focusing on patients with postoperative issues and a lack of information on adverse events with a low incidence".		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Y	"ANG's results may be underpowered by the small population size and the assumption that a patient with no complaints is not encouraged to attend follow-up sessions. However, postoperative pain measured by VAS does not support this assumption by showing nearly the same VAS score for both groups." No dejaron el seguimiento por la falta de síntomas secundarios, sino por otras razones no especificadas. Conducto se perdieron 9/24 (37,5%) y en injerto 16/23 (69,5%). Las tasas de pérdida de seguimiento variaron bastante		
	3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Y			
Risk of bias judgement	High				
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Método adecuado."A double tip compass evaluated static two-point discrimination at the radial and ulnar fingertip of the injured finger and as the intraindividual control on the uninjured contralateral finger." Se categorizó con el ASHH.		
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Se hizo igual. "Two-point discrimination after three, six, and twelve months was used as the primary outcome parameter."		
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"In a blinded manner, neither the patient nor the examiner were informed about the treatment modality"		
	4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA			
	4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA			
Risk of bias judgement	Low				
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?	Y	"protocol was approved by the Review Board (DIMDI number 00030916) of the "Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte" in Germany". Analiza de acuerdo al plan preespecificado.		
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Solo se ha medido con s2PD		
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Solo hubo un subgrupo a analizar		
Risk of bias judgement	Low				
Overall bias	Risk of bias judgement	High			

Unique ID	ID8	Study ID	Brian D. Rinker et al. (53)	Assessor	
Ref or Label	(53) A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PGA	Comparator	Injerto autologo vena	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad en mm	Results	8,3 PGA y 8,5 vena	Weight	
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		"We randomized nerve repairs using an online random number program that generates randomness via atmospheric noise. "
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		PY		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y		Se repararon 41 de PGA y 35 de vena. Diferencia >5%
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		PN		"We randomized nerve repairs using an online random number program that generates randomness via atmospheric noise. The same blinded observer performed sensory testing"
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	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?		NA		
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA		
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		Y		"Primary suture was performed when a secure repair could be achieved with the digit extended. These patients were excluded from the study". Añade los resultados que va recopilando a lo largo de los meses, no solo los del final, se hizo por intencion de tratar
	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?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y		Empezaron y terminaron Conducto.- (41 nervios)-{36 nervios) y Vena.- (35 nervios)-{32 nervios)
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		Método adecuado."Testing was performed on the volar fingertip on the affected side of the digit. We tested the corresponding site on the contralateral hand". Se expresó el resultado en mm
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		Se hizo igual en ambos.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N		"The same blinded observer performed sensory testing"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
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?		NI		No especifica cómo comprobar el protocolo.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		Se ha medido con s2PD y 2PD dinámico, pero se han utilizado ambos
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		Analiza ambos
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Overall bias	Risk of bias judgement		Some concerns		

Unique ID	ID9	Study ID	Yong-Bin Gao et al. (54)	Assessor	
Ref or Label	(54) Safety and efficacy of a nerve matrix membrane as a collagen nerve wrapping a randomized, single-blind, multicenter clinical trial	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	matriz	Comparator	colageno	Source	Journal article(s)
Outcome	sensibilidad en %	Results	matriz 98%, conducto 94,44%	Weight	
Domain	Signalling question		Response		Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y		"Using block randomization, all subjects were randomly divided into two equal-proportion groups; the size of the block was set to 4. According to the time sequence of the patients in each center, envelopes with sequential numbering were obtained. Each envelope contained a random code and grouping information, which were blinded before operation."
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		N		"Follow-ups were conducted by senior surgeons (the first to fourth authors) who were blind to whether patients were in the control or experimental group. Each envelope contained a random code and grouping information, which were blinded before operation." Hubo 2 sujetos a los que se les tuvo que operar, 1 de matriz y otro de conducto. "These two patients were excluded from PPS". Hace también análisis por intención de tratar, pero el del resultado final lo hace por protocolo.
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		N		
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		Y		
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA		
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA		
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		Y		Empezaron y terminaron Matriz.- 60-49 y Colágeno.- 60-51. Diferencia<20%
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?		NA		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA		
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		N		Método adecuado." Testing was performed on the radial or ulnar finger pulp halves with...". Se categorizó con BMRC Se hizo igual. "Follow-ups were conducted by senior surgeons (the first to fourth authors) who were blind to whether patients were in the control or experimental group." Análiza ambos
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N		
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		N		
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA		
	Risk of bias judgement		Low		
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?		Y		"Registration number: ChiCTR2000033324 at Chinese Clinical Trial Registry" Cumple el plan preespecificado. Se ha medido con s2PD y 2PD dinámico, pero se han utilizado ambos
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N		
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N		
	Risk of bias judgement		Low		
Overall bias	Risk of bias judgement		Low		

ANEXO-2 The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool (version for cohort-type studies) Version 19 September 2016

Efficacy and safety of novel collagen conduits filled with collagen filaments to treat patients with peripheral nerve injury: A multicenter, controlled, open-label clinical trial (55)

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question: : Evaluar la sensibilidad conseguida con el uso de conductos de guiado nervioso en pacientes con lesiones primarias de la extremidad superior producidas por traumatismo.

Participants	Al inicio, 890 sumando los pacientes de todos los estudios
Experimental intervention	Conducto
Comparator	Injerto autólogo, sutura termino-terminal, otro tipo de conducto o no comparador.
Outcomes	Resultado de la sensibilidad conseguida tras cierto tiempo de la operación medido mediante s2PD

List the confounding domains relevant to all or most studies

Localización de la lesión, edad, tiempo hasta la reparación y el tiempo de operación, GAP, recibir compensación como trabajador, lesiones arteriales, fumar, mecanismo de lesión.

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

Para que sea válido no se puede realizar ninguna porque implicaría tener que operar de nuevo. No se dio el caso

ROBINS-I tool (Stage II): For each study.

Specify a target randomized trial specific to the study

Design **Individually randomized** / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)

Participants	85
Experimental intervention	Conducto colágeno
Comparator	Injerto autólogo

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

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Porcentaje de S3 y S4 en la escala de 2PD medida por Japanese Society for Surgery of the Hand. Beneficio

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Bueno/excelente el 75% (36/49) conductos (95% CI: 60%–86%) y el 73.7% (5/7 y 23/31) autólogo (95% CI: 57%–87%)

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
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 If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	No menciona variables de confusión	Y / PY / <u>PN</u> / N
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.		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
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)		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
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?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

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 2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention? 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?	En el grupo de injertos 31 pacientes (6 de registros clínicos de otros hospitales y 25 de datos publicados) fueron añadidos por falta de voluntarios en ese grupo	Y / PY / PN / N / NI NA / Y / PY / PN / N / NI NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants? 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?	"In all patients whose data were added as historical data, the s2PD score was measured not at 12 months but between 7 and 38 months after surgery. The difference of the timing of measurement may affect the s2PD scores and the judgment of the recovery of sensory function."	Y / PY / PN / N / NI NA / Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	The artificial nerve conduit group included 49 patients. The autologous nerve graft group included 7 patients, with historical data of an additional 31 patients	Y / PY / PN / N / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	Se describen las intervenciones	Y / PY / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	the surgical method was confirmed with the patient, with the first-line surgical method selected according to each patients' _preference.	Y / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

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?	Solo hubo una infección en conducto que se tuvo que reoperar, por lo que se eliminó de los resultados	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
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?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Al principio y final tuvieron el conducto 49 e Injerto 7 + 31	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	Han añadido y tenido en cuenta el 2PD hasta cuando no se pudo medir a los 12 meses	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	Tampoco para SW.	Y / PY / <u>PN / N</u> / 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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	"The s2PD and Semmes-Weinstein test were measured using a two-point discriminator and an esthesiometer (Kono Seisakusho Co, Ltd., Chiba, Japan)"	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	"Patients were selected by the principal investigator or co-investigators. The surgical method was confirmed with the patient. The primary investigator, coinvestigators or study coordinators assessed each patient at all time points."	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Se midieron igual en ambos	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No informa de haber recibido ninguno	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / <u>Moderate</u> / Serious / Critical / NI

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	Solo hace 2PD estático y SW	
7.1 ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Solo uno	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	No hace	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / <u>Moderate</u> / Serious / Critical / NI

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / <u>Moderate</u> / <u>Serious</u> / Critical / NI

Nerve regeneration conduit from inverted human umbilical cord vessel in the treatment of proper palmar digital nerve sections (56)

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question: : Evaluar la sensibilidad conseguida con el uso de conductos de guiado nervioso en pacientes con lesiones primarias de la extremidad superior producidas por traumatismo.

Participants	Al inicio, 890 sumando los pacientes de todos los estudios
Experimental intervention	Conducto
Comparator	Injerto autólogo, sutura termino-terminal, otro tipo de conducto o no comparador.
Outcomes	Resultado de la sensibilidad conseguida tras cierto tiempo de la operación medido mediante s2PD

List the confounding domains relevant to all or most studies

Localización de la lesión, edad, tiempo hasta la reparación y el tiempo de operación, GAP, recibir compensación como trabajador, lesiones arteriales, fumar, mecanismo de lesión.

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

Para que sea válido no se puede realizar ninguna porque implicaría tener que operar de nuevo. No se dio el caso

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design **Individually randomized** / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)

Participants	25
Experimental intervention	inverted human umbilical cord vessel (iHUCV)
Comparator	-

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

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Porcentaje de S4 en la escala de 2PD medida por **British Medical Research Council Scale Assessments. Beneficio**

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

95.8% fueron S3+ y S4, 13 tuvieron S4 (54.17%)

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
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 If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	No añaden variables de confusión	Y / PY / <u>PN / N</u>
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.		NA / Y / PY / PN / N / NI
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)		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in selection of participants into the study		
<p>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</p> <p>2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?</p> <p>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?</p>	<p>“Patients aged 18–65 years with 2-20 mm hand nerve gap were included in the month following injury or accident, and could be included during emergency treatment.”</p>	<p>Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p> <p>NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p> <p>NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p>
<p>2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?</p>	<p>“Clinical tolerance and sensory and motor function were assessed at 1 months, 3 months, 6 months and 12 months after nerve repair.”</p>	<p><u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p>
<p>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?</p>		<p>NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p>
<p>Risk of bias judgement</p>		<p>Low / Moderate / Serious / Critical / NI</p>

Bias in classification of interventions		
<p>3.1 Were intervention groups clearly defined?</p>	<p>Solo hay un grupo</p>	<p><u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p>
<p>3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?</p>	<p>“All patients were treated with the following procedure...”</p>	<p><u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p>
<p>3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?</p>	<p>Solo un grupo</p>	<p>Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI</p>
<p>Risk of bias judgement</p>		<p>Low / Moderate / Serious / Critical / NI/ <u>NA</u></p>

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 hubo más intervenciones	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
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?		<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
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?		NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	25 de 25 pacientes iniciales fueron analizados.	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	“Two nerve sections in two patients were excluded from efficacy analysis as the main criterion (s2PD) was not evaluated at inclusion time and during follow-up. “	<u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	Se excluyeron solo por eso	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / 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?	Solo hay un grupo	NA / <u>Y</u> / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
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?	Solo faltan datos de dos pacientes y es debido a que no se tomaron en ningún momento, no por motivos relacionados con el grupo de intervención	NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Solo había un grupo	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI / NA
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Solo había un grupo	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI / NA
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Solo había un grupo	<u>Y / PY</u> / PN / N / NI / NA
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No informan de ninguno	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	“The primary efficacy endpoint was recovery of sensitivity 12 months after nerve regeneration conduit implantation. Sensory recovery was evaluated using the British Medical Research Council”	
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Solo realizaron uno	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Solo había un grupo	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Electrophysiological outcomes analysis in peripheral nerve injury patients treated with biodegradable conduit small-gap (2 mm) tubulization (57)

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage

Specify the review question: : Evaluar la sensibilidad conseguida con el uso de conductos de guiado nervioso en pacientes con lesiones primarias de la extremidad superior producidas por traumatismo.

Participants	Al inicio, 890 sumando los pacientes de todos los estudios
Experimental intervention	Conducto
Comparator	Injerto autólogo, sutura termino-terminal, otro tipo de conducto o no comparador.
Outcomes	Resultado de la sensibilidad conseguida tras cierto tiempo de la operación medido mediante s2PD

List the confounding domains relevant to all or most studies

Localización de la lesión, edad, tiempo hasta la reparación y el tiempo de operación, GAP, recibir compensación como trabajador, lesiones arteriales, fumar, mecanismo de lesión.

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

Para que sea válido no se puede realizar ninguna porque implicaría tener que operar de nuevo. No se dio el caso

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	14
Experimental intervention	Conducto de-acetyl chitin
Comparator	-

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

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Cantidad de resultados excelentes en base al BMRC sin modificar a los 5a, con la **media y desviación típica**. Beneficio

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

A los 4 y 6m y 5ª, el porcentaje de buenos-excelentes en base al BMRC modificado fue de 50.0% (7/14), 78.6% (11/14) and 85.7% (12/14).

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
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 If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:	No añaden variables de confusión	Y / PY / <u>PN / N</u>
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.		NA / Y / PY / PN / N / NI
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)		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

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 incluyeron pacientes con: "Clean transection, skeletal stability and adequate soft-tissue coverage"	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.2. If Y/PY to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
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?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?	"The follow-up time points of this study were 1, 2, 4, 6 months and 5 years after surgery"	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
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?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		<u>Low</u> / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?	Solo hay un grupo	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?	"All patients were treated with the following procedure..."	<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?	Solo un grupo	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI/ <u>NA</u>

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 hubo más intervenciones	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
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?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
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?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?	Para 14/14	<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?	No	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?	No	Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / 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?		NA / Y / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
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?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?	Solo había un grupo	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI / NA
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Solo había un grupo	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI / NA
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?	Solo había un grupo	<u>Y / PY</u> / <u>PN / N</u> / NI / NA
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?	No informan de ninguno	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...	“Used the British Medical Research Council (BMRC)’s System established by Zhu Jiakai and Shen Ningjiang for motor function evaluation grading (M), sensory function evaluation grading (S) and autonomic nerve function evaluation grading (A) were involved in this system.” El BMRC analiza la sensibilidad únicamente mediante el 2PD estático.	
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?	Solo realizaron uno	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?	Solo había un grupo	Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

ANEXO-3

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

(58) Nerve wrap after end-to-end and tension-free neurotomy attenuates neuropathic pain: A prospective study based on cohorts of digit replantation. Xiaozhong Zhu et al. **9 PUNTOS**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

a) truly representative of the average in the community * **“Patients who received replantation of single completely amputated digit”. Fueron excluidos los que sufrían una enfermedad vascular/nerviosa o fallo orgánico**

b) somewhat representative of the average _____ in the community *

c) selected group of users eg nurses, volunteers

d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

a) drawn from the same community as the exposed cohort * **Los dos grupos proceden de la misma muestra de pacientes de un hospital**

b) drawn from a different source

c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

a) secure record (eg surgical records) * **“Tamai’s level of amputation was classified according to the classification system described. This study only included patients with amputation at Tamai level III, IV and V”**

b) structured interview *

c) written self report

d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

a) yes * **“Patients with any of the following criteria were excluded: nerve defect, peripheral neuropathy before injury...”**

b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

a) study controls for **recuperación sensorial con s2PD** (select the most important factor) *

b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) **“incidence of traumatic neuroma”**

Outcome

1) Assessment of outcome

a) independent blind assessment * **El s2PD se realizó para evaluar la recuperación sensorial y se categorizaron los resultados en base a la clasificación de Mackinnon**

b) record linkage *

c) self report

d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) * **Durante 6 meses**

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for * **Tanto al principio como al final, el conducto de colágeno tuvo 49 pacientes y la sutura 52**

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

ANEXO-4

The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional).			
Early clinical experience with collagen nerve tubes in digital nerve repair (59)			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. "The purpose of this study was to review our early clinical experience with collagen nerve tubes".
2. "Tube use was indicated in any patient with a digital nerve injury with segmental loss of greater than 1 cm but less than 2 cm, where tensionless end-to-end primary was not possible". Pero no se indica un tiempo de seguimiento exacto para todos.
3. "Between January 2005, and December 31, 2006, were identified and followed".
4. Todos tuvieron las pautas del punto 2
5. Hay un apartado entero que la explica.
6. "Postoperative examinations were performed by physicians and hand therapists blinded to the surgical status of the patient and the purpose of the research study. Static 2PD was measured with a Wartenburg Pinwheel Sensory Evaluator (North Coast Medical, Inc., Morgan Hill, CA), and modified American Society for Surgery of the Hand guidelines were used to stratify the results for static 2-point discrimination".
7. 1 año mínimo
8. No hace análisis estadístico
9. Indica los resultados en base a su puntuación y los clasifica en las diferentes categorías.

O. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)			
Reconstruction of digital nerves with collagen conduits (60)			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. “We hypothesize that collagen conduits are an effective option for the reconstruction of lacerated digital nerves unsuitable.”
2. “All patients sustained a laceration to at least 1 digital nerve that resulted in lack of sensation in the nerve distribution”.
3. “From September 2002 through January 2007, a total of 22 nerves in 19 patients were enrolled in this study and completed at least 12 months of follow-up”.
4. Todos tuvieron las pautas del punto 2
5. Hay un apartado entero que la explica
6. “We tested M2PD and S2PD as described in the instruction manual with the 2 points of the Disk-Criminator oriented transversely to the long axis of the finger. We graded results according to a scale we developed by modifying the scale used by Weber et al¹⁹ in their 2000 study. Because M2PD and S2PD do not always recover synchronously to the same level, we chose the smaller of the 2 for the given nerve in the final statistical analysis to assign the nerve to the appropriate group”
7. 1 año mínimo
8. No hace análisis estadístico
9. Describe correctamente los resultados, clasificándolos en base a su medida, pero escoge los mejores resultados entre las dos formas de medición.

O. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)			
Type I Collagen Nerve Conduits for Median Nerve Repairs in the Forearm (61)			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. Evaluar pacientes con daño del nervio mediano en le antebrazo distal tratados con conductos de colágeno tipo 1.
2. “Inclusion criteria of median nerve gaps that measured 1 to 2 cm in flexed wrist position and were located distal to the anterior interosseous nerve and proximal to the recurrent branch of the median nerve... “
3. No, no informa de ningún periodo de tiempo acerca de la realización del estudio salvo los meses mínimos para estudio y la media de seguimiento.
4. Todos tuvieron las pautas del punto 2. “We present a homogeneous cohort regarding the time and location of injury.”
5. Hay un apartado entero que la explica
6. Podría describirse mejor el método, aunque la medida es la correcta. “We evaluated the static 2-point discrimination (S2PD) scores, where we graded results under 6 mm as satisfactory values”.
7. 14 meses mínimo
8. No hace análisis estadístico
9. Describe correctamente el resultado numérico.

O. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)

Sensory recovery after primary repair of palmar digital nerves using a Revolnerv® collagen conduit: A prospective series of 27 cases (62)

Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. Evaluar el resultado del conducto e indicar su valor basándose en técnicas objetivas y criterios funcionales
2. “All patients presenting with a transected (common or proper) palmar digital nerve who underwent emergency surgery, treated by direct epineural nerve suture associated with a Revolnerv nerve regeneration conduit were included in the study”.
3. “Regular, continuous follow-up was performed from November 2009 to April 2010”.
4. Todos tuvieron las pautas del punto 2.
5. Hay un apartado entero que la explica
6. “Sensory recovery was evaluated by the Weber test (WS) with a static two-point discrimination tester (in mm), were interpreted according to modified ASSH guidelines and finally sensory results were stratified into different grades of functional recovery according to the British Medical Council classification”. A lo largo del estudio va utilizando las dos tablas.
7. 6 meses
8. No se indicaron
9. Describe correctamente el resultado numérico.

O. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)			
Clinical Evaluation After Peripheral Nerve Repair With Caprolactone Neurotube (63)			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. "Clinically evaluate patients undergoing repair of peripheral nerves with caprolactone."
2. No tiene criterios de inclusión y exclusión. Lo único que dice es "only gaps less than 2 cm were eligible for the repair with the neurotube", aunque, además, nombra su edad, sexo, comorbilidades, profesión y mano afectada. Indica que no se vio relación entre estas características y el pronóstico
3. "Between 2010 and 2014, 14 patients were operated on with the use of the neurotube of caprolactone".
4. Todos tuvieron las pautas del punto 2.
5. La explica.
6. Solo indica el método en el que se describió, no como lo hace ni clasifica.
7. Mínimo 5m, pero en el estudio indican que lo consideran adecuado.
8. No analiza.
9. Se limita a decir la media, no nombra nada más.

O. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)			
Collagen Nerve Conduits and Processed Nerve Allografts for the Reconstruction of Digital Nerve Gaps: A Single-Institution Case Series and Review of the Literature (64)			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. Realizar una serie de casos y revisión de la literatura de los resultados de NeuraGen y Avance para evaluar sus diferencias en la recuperación e indicar su función exacta como sustitutos del autoinjerto en gap cortos.
2. Todos cumplen una serie de criterios de inclusión y exclusión y se describen en detalle sus características demográficas.
3. 12m como mínimo. Desde enero 2005 hasta diciembre de 2015
4. Todos tuvieron las pautas del punto 2 e indica que no hubo diferencias significativas
5. La explica
6. “The primary outcome was postoperative sensory recovery measured by the static 2-point discrimination (S2PD)Final outcome data were categorized according to the Mackinnon and Dellon classification to grade results as excellent, good, or poor”
7. Mínimo 12m
8. “Categorical differences between the outcomes of nerve conduit and processed nerve allograft reconstruction after 12 months, the data were analyzed using the c2 test”
9. Si, estuvieron bien descritos. La media y desviación típica 14 ± 4.9 mm conductos y 18.4 ± 9.3 para aloinjerto. No hubo diferencias significativas ($P = 0.608, 0.074$ y 0.091) en las categorías.

O. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)

Outcomes of Short-Gap Sensory Nerve Injuries Reconstructed with Processed Nerve Allografts from a Multicenter Registry Study. (65)

Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. Revisar una base de datos de tratados con aloinjerto procesado para determinar la recuperación sensorial y compararlo con resultados históricos de autoinjertos y conductos.
2. Se describen bastantes características, pero no cumplen ningún criterio de inclusión o exclusión.
3. No indica cuándo se les trató
4. Al no haber criterios de inclusión o exclusión, solo tienen en común el gap mínimo, la zona del cuerpo afectada y el tratamiento.
5. "While gap lengths reported in the study are reflective of postresection to healthy fascicular structure, the surgical technique and outcome measurements were not standardized. The primary outcome was postoperative sensory recovery measured by the static 2-point discrimination (S2PD). Final outcome data were categorized according to the Mackinnon and Dellon classification to grade results as excellent, good, or poor"
6. Igual que el 5.
7. Mínimo 6m
8. No hizo análisis
9. Si: Media y desviación típica 7.1 ± 2.9 mm. 16 pacientes con S4 y 15 con S3+, en total el 84%. Un 92% llegó a tener S3 o más.

O. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for case-series study (Interventional)			
Allograft Reconstruction for Digital Nerve Loss (66)			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Was the study population clearly and fully described, including a case definition?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the cases consecutive?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were the subjects comparable?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the intervention clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Was the length of follow-up adequate?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the statistical methods well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Were the results well-described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
Quality Rating	Good	Fair	Poor

1. Investigar los resultados de utilizar aloinjerto procesado en brechas ≤ 30 mm.
2. Describe muchas características de los pacientes.
3. No indica cuándo se les trató
4. Describe bastantes características de los pacientes y los compara, pero los únicos criterios son de inclusión son: “older than 18 years of age with digital nerve lacerations not amenable to primary repair.” Por lo tanto, pueden representar a la población en general, pero no compararse bien entre ellos dentro del estudio
5. Hay un apartado entero.
6. “Static- (S2PD) and moving- (M2PD) 2-poin discrimination using the Disk-Criminator to assess sensibility (Sensory Management Services LLC, Lutherville, MD). Taras scale attempts to account for outcomes in which either S2PD or M2PD is greater than 8 mm but is not a “Good” result”
7. 12 mínimo
8. No hizo
9. Si: Media y rango: 7.1 mm (5-8 mm). Del resultado más pequeño de las dos formas de medición: Excelente 7 (39%), Bueno 8 (44%), Razonable 3 (17%)