

## **Título: Revisión sistemática y metanálisis sobre técnicas quirúrgicas en el pterigión primario.**

**Autores:** Belmary Aragonés Cruz (belmaryc@infomed.sld.cu); Rosa Eugenia Jiménez Paneque ; Jaime Alemañy Martorell ; Abel Pernas González

**Centro de trabajo:** Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

### **Introducción**

La rápida acumulación de información y su disponibilidad con el aumento imparable de las publicaciones electrónicas puede hacernos olvidar que el conocimiento necesario para la actividad médica debe asentarse sobre bases científicas. <sup>1</sup>El término *meta-análisis* fue introducido por primera vez en 1976 dentro del campo de las ciencias de la educación, para designar "todo análisis estadístico de una gran colección de resultados de la literatura individual, con el propósito de integrar los resultados". <sup>2,3</sup>

Se realizan miles de cirugías anuales de pterigión en diferentes lugares del mundo ya que la enfermedad tiene una prevalencia de hasta un 10%. La alta tasa de recidiva en un tiempo relativamente corto es casi segura, y éste ha sido el hilo conductor del desarrollo de técnicas quirúrgicas para la solución de esta enfermedad oftalmológica. <sup>4,5</sup> Existen más de 2000 artículos sobre pterigión y más de 10 técnicas quirúrgicas, <sup>6-16</sup> y el antecedente de haberse realizado un metanálisis sobre las técnicas quirúrgicas para el pterigión primario en 1998, hace 10 años. <sup>17</sup>

Constituyen propósitos de este estudio: Evaluar los resultados de las intervenciones quirúrgicas para el pterigion primario, en pacientes adultos; en cuanto a la tasa de recurrencia después de cada tratamiento, en ensayos clínicos comparativos y aleatorizados.

**Material y método:** El universo estuvo dado por todos los artículos publicados sobre tratamientos quirúrgicos del pterigión primario. Para la revisión sistemática se siguieron los pasos que se recomiendan en el Manual 4.1.6. para Revisores de la Biblioteca Cochrane <sup>18</sup>. **Criterios de inclusión:** Tipos de estudios: Ensayos clínicos comparativos y aleatorizados. Tipos de participantes: Personas mayores de 15 años con pterigión primario; sin

distinción de sexo, raza, procedencia u ocupación, ni grado de pterigión. Tipos de intervención: todas las que existen: Escisión simple o esclera desnuda, escisión más tratamiento adyuvante, cualquiera de lo siguientes: injerto autólogo de conjuntiva o autoplastia conjuntival, injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas, uso de antimetabolitos intraoperatorio como la mitomicina C (MMC independiente de la concentración, o 5-fluoracilo, o doxorubicin, uso de antimetabolitos postoperatorio como la mitomicina C (MMC), o 5-fluoracilo, beta-irradiación postoperatoria, injerto de membrana amniótica (AMT), injerto de membrana amniótica AMT en la combinación con MMC, injerto autólogo de conjuntiva en la combinación con MMC. Tipos de medidas de resultados: Recidiva de pterigión al año.

**Criterios de Exclusión:** Se excluyeron los estudios de pterigión primario que no fueran ensayos clínicos aleatorizados y los de pterigión recurrente de cualquier tipo. Los estudios anteriores a 1998.

**Obtención y análisis de datos:** Proceso de recogida doble mediante el cual dos evaluadores independientes seleccionaran los estudios que pueden compararse y consensuarse si fuera necesario y un tercer evaluador verá las discrepancias. De los trabajos que resulten seleccionados se procederá a buscar el texto completo.

**Estrategia de búsqueda:** La primera etapa de revisión de los resultados de una búsqueda electrónica consistió en la evaluación detallada de los títulos y resúmenes. Las palabras claves para cada base de datos consultada serán: pterigión, pterigium, pterigiones, pterygia and excision and or surgery. Restringimos la búsqueda de 1998-2008. La búsqueda arrojó un total de 2077 artículos (de Medline 1886 y de Lilacs 142, MedCarib13, Scielo 22, Sigle 78, Cinahl 20, Cochrane 322, E.B.S.C.O 2077) a partir de los cuales se inició la selección de los artículos. La figura 1, diagrama de flujo de Revisión sistemática, muestra el proceso de búsqueda y selección de artículos. <sup>19-38</sup>

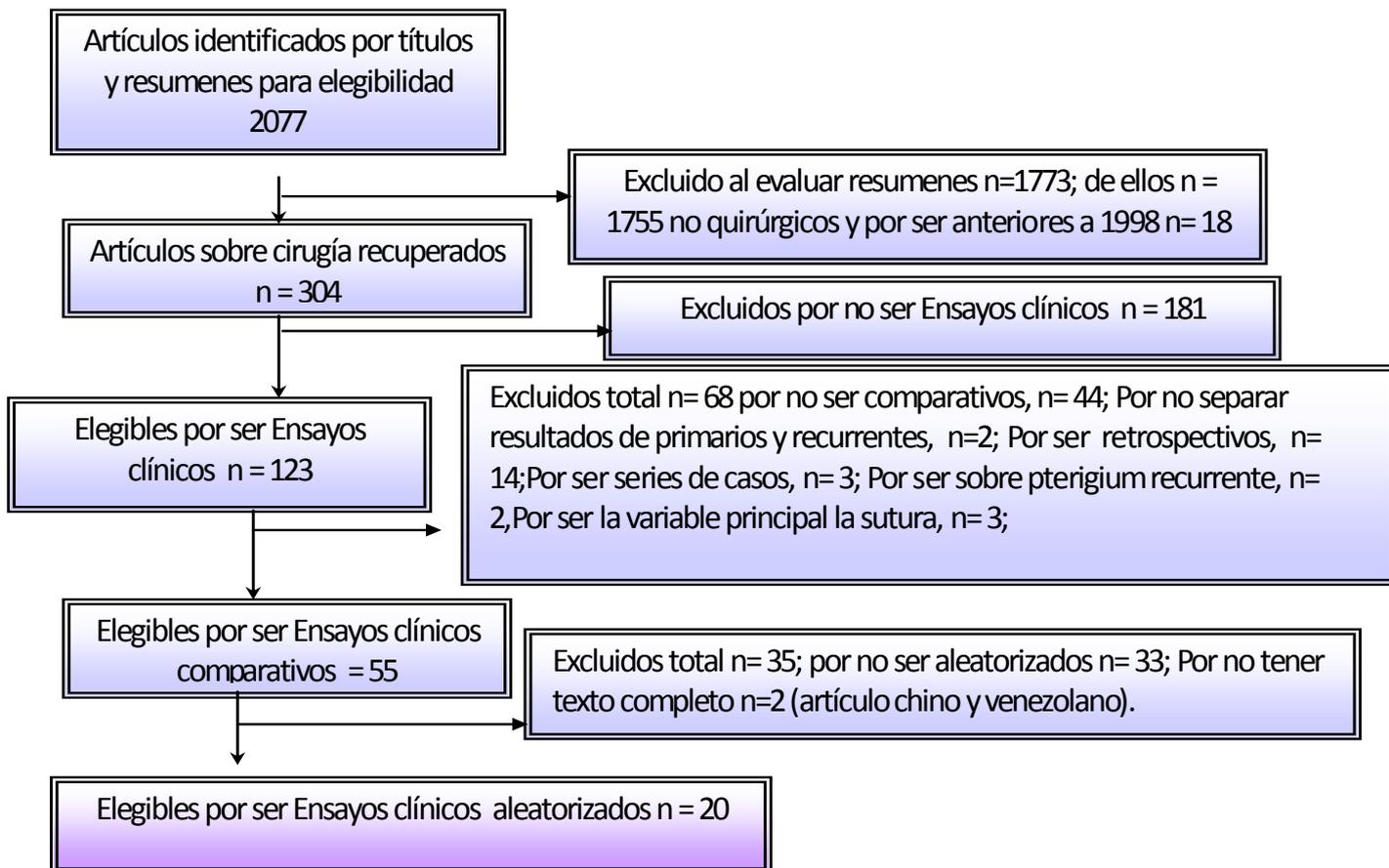


Figura 1. Diagrama de flujo de revisión sistemática

**Calidad metodológica:** La calidad metodológica de cada artículo se evaluó a partir de los criterios expuestos por la Declaración Consort.<sup>39,40</sup> Nosotros aplicamos además 3 acápites más sobre la cirugía según Spilker.<sup>41</sup> y los acápites correspondientes a los criterios de la Declaración Consort y los de Spilker fueron clasificados en criterios mayores y menores para evaluar la calidad metodológica.<sup>42,43</sup>

**Síntesis de los datos:** Se procedió a aplicar el procedimiento meta-analítico correspondiente, con ayuda del programa para análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat 3.0. Se calculó la proporción de riesgo relativo (RR) de la recidiva. Para evaluar la existencia de Sesgo de Publicación se utilizaron las pruebas de Begg y Egger, y gráficos correspondientes (gráfico de embudo y de Egger). Una manera de investigar si una revisión está afectada por un sesgo de publicación consiste en preparar un "gráfico de embudo" (funnel plot) y examinar si tiene signos de asimetría. El Análisis de Sensibilidad se realizó

estimando el cambio que se producía en el efecto global cuando se eliminaba cada artículo. Se ilustraron los resultados con el llamado “gráfico de influencia”. Para el análisis de la heterogeneidad: Se utilizó la prueba Q propuesta por DerSimonian y Laird, preferida por cuestiones de validez y sencillez computacional.

## **Resultados**

Del total de 20 artículos incluidos, 18 fueron incluidos en algún tipo de metanálisis. Se evaluaron con metanálisis las siguientes comparaciones: Injerto conjuntival con membrana amniótica: n=6 artículos; Injerto conjuntival con mitomicina C: n= 5 artículos; Injerto conjuntival con esclera desnuda: n= 3 artículos; Esclera desnuda con mitomicina C intraoperatoria: n= 4 artículos.

En la tabla 1 se resumen los resultados de los cuatro metanálisis. El primer metanálisis, Anexo1 compara las tasas de recidiva de la técnica de injerto conjuntival con el injerto de membrana amniótica. Se incluyeron 6 estudios, que se corresponden con los números 2, 5, 8, 14, 15, 21, con un total de 734 pacientes. En el análisis de la heterogeneidad, como se observa en el gráfico y en la prueba de Dersimonian y Laird's, no se rechaza la homogeneidad, por tanto, se procede a buscar el indicador de efecto común. El análisis de efectos fijos nos permite concluir que el tratamiento de pterigiectomía más injerto conjuntival resultó significativamente más eficaz que el tratamiento con injerto de membrana amniótica. Sin embargo el resultado global con el análisis de efectos aleatorios el RR no resulta significativo. De cualquier forma la estimación puntual del RR global es 0,5, lo que indica que la tasa de recidiva con técnica de injerto conjuntival es menor que la tasa de recidiva con el injerto de membrana amniótica. Esta última técnica tiene el doble de las recidivas que se presentan con la técnica con injerto conjuntival.

En cuanto a la evaluación del sesgo de publicación, en el gráfico solo un artículo se observa sobre la línea que delimita el “embudo”. La prueba de Begg no arroja un resultado significativo  $p=0,2597$ . Con la prueba de Egger, más específica que la de Begg, tampoco se puede rechazar la hipótesis de ausencia de sesgo ( $p = 0,6714$ ). No parece probable que los resultados sean equívocos debido a un sesgo de publicación.

El análisis de sensibilidad realizado con nuestros estudios pone de manifiesto que no se producen cambios relativamente importantes al eliminar algunos artículos, excepto el 5, éste artículo tiene calidad alta.

En el segundo metanálisis, se compara la tasa de recidiva de la técnica de injerto conjuntival con el uso de mitomicina C. Se incluyeron 5 estudios que se corresponden con los números 3, 4, 7, 14, 17, con un total de 411 ojos. En el análisis de la heterogeneidad, no se rechaza la hipótesis nula de homogeneidad ( $p = 0,2895$ ). Cuatro de los estudios muestran un estimado del RR favorable a la técnica de injerto conjuntival pero solo en el estudio 7 el RR se muestra significativamente menor de 1. En el estudio 17 el RR favorece al tratamiento de pterigiectomía mas uso de mitomicina pero no es significativo. El RR combinado favorece al tratamiento con autoinjerto conjuntival pero no alcanza la significación (RR = 0,64 para efecto fijos y 0,62 para efectos aleatorios). Los gráficos de embudo y de Egger no muestran elementos que indiquen sesgo de publicación. En el análisis de sensibilidad no aparecen cambios importantes al excluir ninguno de los estudios.

En el tercer metanálisis, se compara el injerto conjuntival con la esclera desnuda y se incluyen tres estudios: el 10, 16, 17. En esta comparación se rechaza la hipótesis de homogeneidad ( $p=0,0012$ ), la simple inspección visual nos permite observar que en el gráfico de L'Abblé, que es más específico para los ensayos clínicos, el trabajo 17 está por encima de la línea bisectriz y el resto de los estudios por debajo, separados, lo que indica efectos contradictorios de los diferentes estudios. De modo que, un estimado combinado aquí pierde sentido. No obstante se destaca que el estudio 16 tiene más de 4 veces el número de participantes de cualquiera de los otros dos artículos ( $n=415$ ); este hecho, le confiere un valor extraordinario a este estudio donde el injerto conjuntival mostró mucha más eficacia en prevenir la recidiva que la esclera desnuda (RR= 0,04, IC 95%: 0,01-0,11), la tasa de recidiva de la esclera desnuda fue 9 veces la que se presentó con el injerto conjuntival. El análisis de sensibilidad también pierde sentido cuando hay tanta heterogeneidad en los estudios. En esta comparación resulta clara la superioridad de la técnica del injerto conjuntival sobre la técnica de la esclera desnuda en cuanto a cociente de tasas.

En el cuarto metanálisis, se compara el uso de la mitomicina C con la esclera desnuda y se incluyen cuatro estudios el 11, 12, 13, 17. No se rechaza la homogeneidad y la simple inspección visual nos permite observar que no hay heterogeneidad en el sentido de los efectos encontrados. La n total es de 206 con similitud en los tamaños de muestras que oscilan entre 38 y 60 paciente. El RR combinado, igual que los RR individuales favorecen claramente al uso de Mitomicina C (RR=0,3, IC 95%: 0,17-0,5 para efectos fijos). En el análisis de sensibilidad no se observan cambios importantes en el RR combinado al excluir ninguno de los estudios.

Tabla 2 Resumen de resultados de metanálisis. RR y las diferencias de riesgo.

Técnicas comparadas	Efectos	RR	IC 95%	p	Dif. de tasas (%)	IC 95%	P
MA vs. IC	Fijos	1,92	1,22- 3,03	$p < 0,05$	5%	1%, 9%	$p < 0,05$
	Aleatorios	1,82	0,9 – 3,57	NS	7%	-2%, 16%	NS
MMC vs. IC	Fijos	1,56	0,74 – 3,23	NS	5%	0,2%, 10%	$p < 0,05$
	Aleatorios	1,61	0,69 – 3,70	NS	5%	-1,5%, 11%	NS
ED vs. IC	Fijos	5,88	3,03 – 12,05	$p < 0,05$	33%	27%, 39%	$p < 0,05$
	Aleatorios	4,55	0,72 – 33,3	NS	29%	11%, 46%	$p < 0,05$
ED vs. MMC	Fijos	4,17	2,33 – 7,69	$p < 0,05$	43%	33%, 54%	$p < 0,05$
	Aleatorios	4,35	2,22 – 6,17	$p < 0,05$	41%	21%, 61%	$p < 0,05$

## Discusión

Las técnicas metanalíticas se han convertido en instrumentos imprescindibles para la evaluación de la evidencia científica, lo cual ha permitido grandes avances en el conocimiento de la historia natural de numerosas afecciones y de sus posibles tratamientos.<sup>44,45</sup>

En el caso del tratamiento quirúrgico del pterigión el uso de una revisión sistemática con comparaciones a base de metanálisis estuvo justificado por la gran cantidad de estudios recientes que evalúan y comparan resultados con técnicas distintas. Ya en 1998 Sanchez-Thorin et al<sup>17</sup> publicaron una revisión sistemática con metanálisis con el fin de evaluar técnicas quirúrgicas para el tratamiento del pterigión.

La comparación entre la técnica de injerto conjuntival (IC) con el injerto de membrana amniótica (MA) se inclina por considerar que la primera se acompaña de una tasa de recidiva menor que la segunda. El riesgo relativo (RR) se encuentra alrededor de 2 pero la diferencia de riesgos o “riesgo atribuible” señala que la técnica de injerto conjuntival evitaría solo entre 5% de las recidivas. Este resultado se obtuvo a partir de 6 estudios y 734 pacientes lo que le brinda una alta credibilidad. En el ensayo clínico (EC) realizado recientemente por nosotros se encuentra un resultado similar, 2,8% de recidiva al año con IC y 7, 5% con MA aunque la diferencia no fue significativa.

El metanálisis de Sanchez-Thorin et al (S-T)<sup>17</sup> aporta evidencias sobre el riesgo elevado de recidiva del pterigión con la técnica de resección con esclera desnuda(ED) cuando la comparó con otras técnicas quirúrgicas disponibles en ese momento. Se estimó aquí que el odds de recidiva (razón recidiva/no recidiva) del pterigión era 25 veces mayor con la técnica de esclera desnuda que con el uso adyuvante de mitomicina C intraoperatoria y 6 veces mayor que con el autoinjerto de conjuntiva. Los RR globales estimados fueron de 2 para la comparación entre esclera desnuda e IC y de 3 para la comparación entre ED y MC. Estos RR son en general ligeramente menores que los nuestros, lo que podría significar que el tiempo ha terminado de corroborar la bondad de las dos técnicas comparadas con respecto a la esclera desnuda. Las diferencias de

riesgos encontradas por nosotros son ligeramente menores que las de S-T para estas comparaciones. En la tabla 3 se resume el metanálisis de S-T.

Tabla 3. Resumen de técnicas comparadas en el metanálisis de S-T.

Técnicas comparadas	Efectos	RR	IC 95%	Diferencia de tasas (%)	IC 95%
ED vs IC (2 estudios)	Fijos	2,2569	1,38 - 3,69	38,37%	18,9% - 57,8%
	Aleatorios	2,2569	1,38 - 3,69	37,24%	11,2% - 63,3%
ED vs MMC (4 estudios)	Fijos	3,4164	2,09 -5,58	48,96%	39,2% - 58,7%
	Aleatorios	8,4735	2,10 - 34,26	49,63%	34,0% - 65,2%

### Conclusiones de la revisión sistemática y metanálisis.

La técnica de injerto autólogo de conjuntiva con células límbicas es la técnica más eficaz en la cirugía de pterigión primario que se asocia con menor tasa de recidiva. La técnica de esclera desnuda es inferior a cualquiera de las otras técnicas evaluadas, en cuanto a tasa de recidiva.

### Referencias Bibliográficas

- 1- Molinero Luis M. Metanálisis. Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión 2003 marzo.
- 2- Dupps WJ Jr, Jeng BH, Meisler DM. Narrow-strip conjunctival autograft for treatment of pterygium. *Ophthalmology* 2007 Feb;114(2):227-31.
- 3- Kase S et al. Expression of p27 and ciclín D1, and cells proliferation in human pterygium. *Br J Ophthalmol* 2007 jul; 91(7): 958-61.
- 4- Fernández-Vega Sanz L, Baamonde Arbaiza MB, Fernández-Vega Sanz J. Tratamiento del pterigium recidivante con injerto de membrana amniótica. A propósito de un caso. *Arch Soc Canar Octal.* 2003; 14.
- 5- Mejía LF, Sánchez JG, Escobar H. Management of primary pterygia using free conjunctival and limbal-conjunctival autografts without antimetabolites. *Cornea* 2005 Nov; 24(8):972-5.
- 6- Murube J. Early clinical use of amniotic membrane in medicine and ophthalmology. *The Ocular Surface* 2006; 4(3): 7-12.

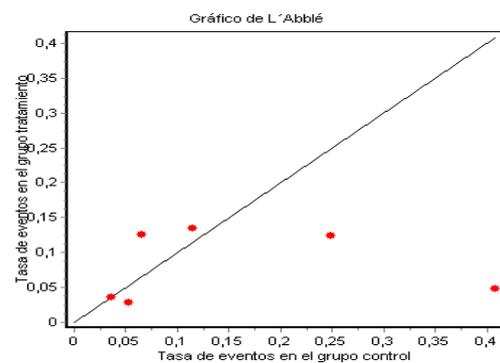
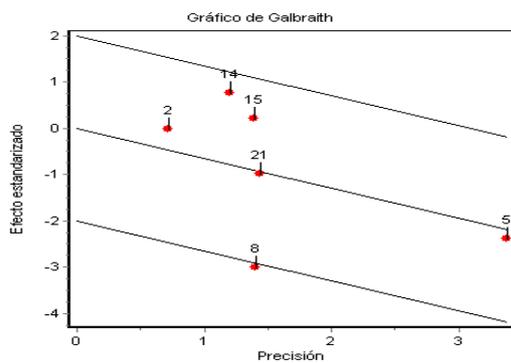
- 7- Ang LP, Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Koizumi N, Yokoi N, Kinoshita S. Autologous serum-derived cultivated oral epithelial transplants for severe ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 2006 Nov; 124(11):1543-51.
- 8- Sangwan VS, Matalia HP, Vemuganti GK, Ifthekar G, Fatima A, Singh S, Rao GN. Early results of penetrating keratoplasty after cultivated limbal epithelium transplantation. *Arch Ophthalmol*. 2005 Mar; 123(3):334-40.
- 9- Wood TO, Williams EE, Hamilton DL, et al. Pterygium surgery with mitomycin and tarsorrhaphy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2005; 103: 108–14.
- 10- Bekibebe CO, Baiyeroju AM, Ajayi BG. 5-fluorouracil vs. beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract*. 2004 Oct; 58(10):920-3.
- 11- Camara Jorge G, de la Cruz-Rosas Beverly, Nguyen Ly T. The Use of a Radiofrequency Unit for Harvesting Conjunctival Autografts in Pterygium Surgery. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:165–7.
- 12- Tassy A, Ribe D. Thiotepa eyedrops to prevent pterygium recurrences. 18 years of utilization. *J. Fr. Ophtalmol*, 1999; 22(2): 215-9.
- 13- Dadeya S, Kamlesh , Khurana C, Fatima S. Intraoperative daunorubicin versus conjunctival autograft in primary pterygium surgery. *Cornea* 2002 Nov; 21(8):766-9.
- 14- Kilic A, Gurler B. The efficiency of limbal conjunctival autografting in pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 365–70.
- 15- Suárez Pérez J.C, et al. Autoinjerto conjuntival de células límbricas para el tratamiento del pterigion, una alternativa para disminuir la recidiva. *Rev Cub Med Mil* 2007; 36 (2).
- 16- Levy RL, Naidu S, Jacobson L. Safety and efficacy of the technique of complete tenon's membrane excision and mitomycin C in pterygium surgery. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 105–8.
- 17- Sanchez-Thorin JC, Rocha G, Yelin JB. Meta-analysis on the recurrence rates after bare sclera resection with and without mitomycin C use and conjunctival autograft placement in surgery for primary pterygium. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 661-5.
- 18- Clarke M, Oxman AD, editors. *Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.0* [updated March 2003]. In: *The Cochrane Library 2003*: (2). Oxford: Update Software. Updated quarterly.
- 19- Bekibebe CO; Baiyeroju AM; Olusanya BA; Ashaye, AO; et al. Pterygium treatment using 5-FU as adjuvant treatment compared to conjunctiva autograft. *Eye* 2008 Jan; 22 (1): 31-4.
- 20- Küçükerdönmez C; Akova YA; Altinörs DD. Comparison of conjunctival autograft with amniotic membrane transplantation for pterygium surgery: surgical and cosmetic outcome. *Cornea* 2007 May; 26(4):407-13.
- 21- Akinci A, Zilelioglu O. Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin-C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol* 2007 Oct;27(5):281-5.
- 22- Biswas MC, Shaw C, Mandal R, Islam MN, Chakroborty M. Treatment of pterygium with conjunctival limbal autograft and mitomycin C--a comparative study. *J Indian Med Assoc* 2007 Apr;105(4):200-4.
- 23- Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-Apichon O, et al. Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1476–80.

- 24-Sodhi PK, Verma L, Pandey RM, Ratan S. Comparison between the role of intraoperative mitomycin C and doxorubicin in preventing the recurrence of primary pterygium. *Ophthalmic Res.* 2005 Jan-Feb; 37(1):1-6.
- 25-Young AL, Leung GY, Wong AK, Cheng LL, Lam DS. A randomised trial comparing 0.02% mitomycin C and limbal conjunctival autograft after excision of primary pterygium. *Br.J.Ophthalmol* 2004; 88 (8): 995-7.
- 26-Tananuvat N, Martin T. The results of amniotic membrane transplantation for primary pterygium compared with conjunctival autograft. *Cornea* 2004; 23:458-63.
- 27-Al Favez MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2002; 109: 1752-5.
- 28-Díaz Alfonso L, Machado Hector E, García Álvarez H, Alegre Núñez J. Estudio comparativo de 2 técnicas quirúrgicas para la cirugía del pterigión primario. *Rev Cubana Oftalmol.* 2000; 13(2):84-92.
- 29-Yanyali AC, Talu H, Alp BN, Karabas L, et al. Intraoperative mitomycin C in the treatment of pterygium. *Cornea.* 2000 Jul; 19(4):471-3.
- 30- Lam DS, Wong AK, Fan DS, et al. Intraoperative mitomycin C to prevent recurrence of pterygium after excision: a 30-month follow-up study. *Ophthalmology* 1998;105:901-4.
- 31-Panda A, Das G K, Tuli S W, Kumar A. Randomized trial of intraoperative mitomycin C in surgery for pterygium. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:59-63.
- 32-Keklikci U, Celik Y, Cakmak SS, et al. Conjunctival-limbal autograft, amniotic membrane transplantation, and intraoperative mitomycin C for primary pterygium. *Ann Ophthalmol* 2007 Dec; 39(4):296-301.
- 33-Ibañez-Hdez Miguel A; Ramos Espinosa Karina. Cirugía de pterigium: membrana amniótica vs autoinjerto de conjuntiva. *Rev. Mex. Oft* 2006 enero-feb; 80(1):9-11.
- 34-Murat Kaya. Vertical conjunctival bridge flaps in pterygium surgery. *Ophthalmic surg laser imaging* 2003 Jul-Aug; 34(4):279-83.
- 35-Frucht-Pery J, Raiskup F, Ilisar M, et al. Conjunctival autografting combined with low-dose mitomycin C for prevention of primary pterygium recurrence. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1044-50.
- 36-Jürgenliemk-Schultz Ina M. Prevention of pterygium recurrence by postoperative single-dose beta-irradiation: a prospective randomized clinical double-blind trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jan 1; 61(1):311-2.
- 37- Singh Harinder P., Shergill S.S., Singh Gurinder, Anupma Vasishatha. Comparative study of management of pterygium with bare sclera technique versus amniotic membrane transplantation. *NZOS* 2003 Oct;13 (1).
- 38- Aragonés Cruz B. Estudio prospectivo de trasplante conjuntival con células limbicas o sin ellas, en el *pterygium* primario. *Rev Cub Oft* 2006; 19(2).
- 39-Moher David, Schulz Kenneth F, Altman Douglas G, for the CONSORT Group\*. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357: 1191-94.
- 40- Bonfill Xavier, Marzo Mercè. Guías de práctica clínica: tenerlas, que sean de calidad y que salgan del armario. *Med Clin (Barc)* 2003; 120(13):496-7

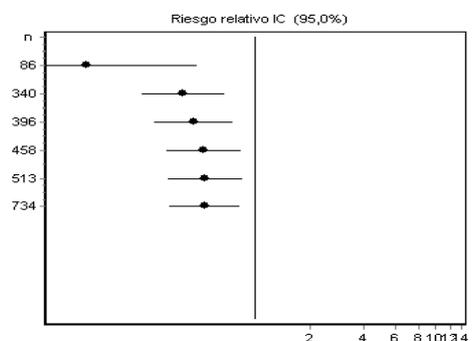
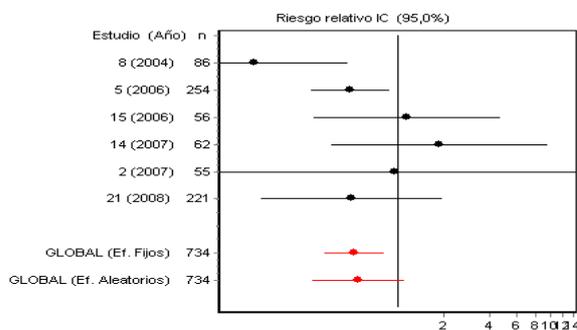
- 41- Spilker B. Guide to clinical trials. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 320-9.
- 42- Jadad AR. Clinical Trials. A user's guide. London, BMJ Books 1998.
- 43- Jimenez Paneque R., et al. Methodologic Requirements for Assessing Surgical Procedures in Current Medical Literature. World J Surg. 2003; 27: 229-33.
- 44- Kari-Pekka Martimo et al. Effect of training and lifting equipment for preventing back pain in lifting and handling: systematic review. BMJ 2008; 336; 429-31.
- 45- Eric Manheimer et al. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336; 545-9.
- 46- Rikkert van der Valk, et al. Intraocular Pressure—Lowering Effects of All Commonly Used Glaucoma Drugs. A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Ophthalmology 2005; 112:1177–85.

**Anexo 1. META-ANÁLISIS:** Riesgos relativos. Comparación injerto conjuntival con injerto de membrana amniótica. Nivel de confianza: 95,0%, Número de estudios: 6, n=734

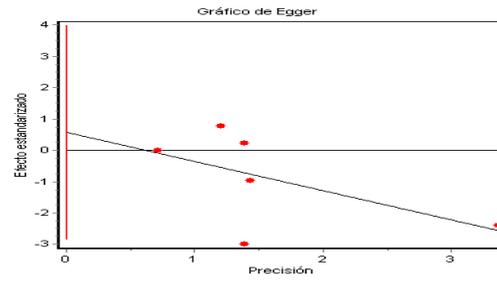
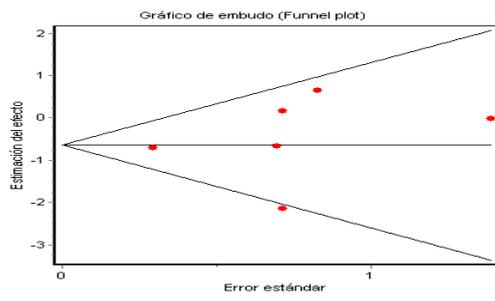
### Heterogeneidad



### Forest plot. Meta-análisis acumulado (efectos fijos)



## Sesgo de publicación



## Análisis de sensibilidad. Gráfico de influencia

