

# Experiencia clínica con el implante XEN: un estudio retrospectivo

## *Clinic experience with XEN stent: a retrospective study*

ESPINOSA-BARBERI G<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ PÉREZ P<sup>1</sup>, GALVÁN GONZÁLEZ FJ<sup>1</sup>, VIERA PELÁEZ D<sup>1</sup>, MEDINA RIVERO F<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir los resultados obtenidos mediante el empleo del implante XEN en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con glaucoma de ángulo abierto.

**Métodos:** Se ha realizado un estudio retrospectivo en el que se incluyeron un total de 36 ojos de 34 pacientes (15 mujeres y 19 varones), con diagnóstico de glaucoma de ángulo abierto primario y secundarios mal controlados, que fueron sometidos a la técnica quirúrgica de implante de dispositivo XEN.

**Resultados:** La presión media final fue de  $16,8 \pm 4,89$  mmHg, comparada con la presión intraocular preoperatoria media ( $22,04 \pm 7,08$  mmHg), observándose una reducción estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ). Se consideró el éxito quirúrgico absoluto unos valores de presión intraocular inferiores de 18 mm Hg sin tratamiento hipotenso, que se logró en el 34,38% de los casos (11 ojos). A los 6 meses de seguimiento se apreció una reducción del 48,48% del tratamiento tópico. La principal complicación a largo plazo (más de 3 meses) fue la obstrucción del implante debido a la aparición de un capuchón de fibrina en el extremo subconjuntival (8,33%). Se obtuvieron mejores resultados utilizando la matriz de colágeno Ologen en casos de obstrucción, que con el needling convencional.

**Conclusiones:** El implante de dispositivos XEN constituye una técnica novedosa y eficaz para el control de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, presentando escasas complicaciones.

**Palabras clave:** glaucoma, implante XEN, glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular.

### SUMMARY

**Purpose:** To describe the results obtained through the use of the XEN implant in the surgical treatment of patients with open-angle glaucoma.

**Methods:** A retrospective study was carried out to a total of 36 eyes of 34 patients (15 women and 19 men), with a diagnosis of primary open-angle glaucoma and poor control secondary, who underwent the surgical technique of implanting XEN device.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina.

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. La Palmas de Gran Canarias, España.

Correspondencia:

Glenda Espinosa Barberi

Barranco La Ballena s/n, 35010, Las Palmas de Gran Canaria, España

glenda\_eb@hotmail.com

**Results:** The final mean pressure was  $16,8 \pm 4,89$  mmHg, compared with the mean preoperative intraocular pressure ( $22,04 \pm 7,08$  mmHg), showing a statistically significant reduction ( $p = 0,002$ ). Absolute surgical success was considered to be lower intraocular pressure values of 18 mmHg without hypotensive treatment, which was achieved in 34,38% of the cases (11 eyes). After six month of follow-up, a 48,48% reduction in topical treatment was observed. The main long-term complication (more than 3 months) was obstruction of the implant due to the appearance of a fibrin cap at the subconjunctival end (8,33%). Better results than with conventional needling were obtained using the Ologen collagen matrix in cases of obstruction,.

**Conclusions:** Implantation of XEN devices is a novel and effective technique for the control of intraocular pressure in patients with open-angle glaucoma, presenting few complications

**Keywords:** Glaucoma, XEN stent, open angle glaucoma, ocular hypertension.

## INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera general, ocupando el segundo lugar, siendo precedida únicamente por la catarata, pero es la principal causa de ceguera irreversible, tanto en los Estados Unidos y en todo el mundo (1). Se estima que aproximadamente el 50 a 80% de los pacientes con glaucoma no se han diagnosticado ni tratado. Se estima que la prevalencia global incrementará casi el 75% entre los años 2013-2040 (2,3).

El tratamiento se compone de medicamentos, láseres y cirugías. Las cirugías de glaucoma más comunes son la trabeculectomía y los dispositivos de drenaje, que actúan desviando el humor acuoso de la cámara anterior al espacio subconjuntival. Estas cirugías se realizan mediante abordaje externo (4). Tanto la trabeculectomía como la cirugía de derivación incluyen una serie de complicaciones como hipotonía, fuga, disminución de la cámara anterior, derrame coroideo y complicaciones relacionadas con la válvula como en la encapsulación, la obstrucción del drenaje, la erosión y la pérdida de células endoteliales (5). Se ha descrito una nueva técnica para crear una ruta alternativa a través de un abordaje interno mediante la implantación de un implante de colágeno XEN® (Allergan, Inc, Irvine, CA, USA) con el objetivo de superar la eficacia y mejorar la seguridad de las técnicas habituales (6).

En este trabajo se presentan los resultados en una serie de 36 implantes de dispositivos XEN en diferentes tipos de glaucoma de ángulo abierto (GAA), con el objetivo de evaluarlos en relación con el efecto de reducción

de la PIO, la cantidad de medicamentos utilizados después de la cirugía, agudeza visual (AV) y posibles complicaciones post-quirúrgicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional y retrospectivo, en el que se han incluido un total de 36 ojos de 34 pacientes con diagnóstico de GAA a los que se le implantaron el dispositivo XEN desde enero del 2016 hasta diciembre del 2018 en el servicio de oftalmología de un hospital de tercer nivel. Se excluyeron todos aquellos pacientes con datos incompletos en las historias clínicas y seguimiento inferior a 6 meses.

A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa incluyendo la medición de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) usando la escala decimal, exploración del segmento anterior (BSA), medición de la PIO mediante tonometría de apianación de Goldmann, funduscopia (FO), exploración del ángulo mediante gonioscopia, realización de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) (Heidelberg Engineering) para exploración del nervio óptico (NO), medición de capas de fibras nerviosas retinianas (CFNR) a nivel de la papila y estudio de la capa de células ganglionares (CCG) y campo visual 24,2 (CV) (Humphrey, Carl Zeiss).

Las visitas postoperatorias se realizaron de manera protocolaria a las 24 horas del implante, a la semana, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses. La cirugía fue realizada en su mayoría mediante anestesia tópica y el proce-

dimiento incluyó la inyección subconjuntival de mitomicina C al 0,02% y la inserción del implante XEN con/sin la extracción de la catarata.

Los pacientes que requirieron un needling convencional se realizó mediante anestesia tópica y con mitomicina c al 0,02% en el quirófano. El procedimiento utilizado fue mediante una jeringuilla estéril con un calibre de 27G, que fue avanzada en el espacio subconjuntival adyacente hacia la ampolla y movida en el espacio subconjuntival al mismo tiempo que se avanzaba hacia la aleta escleral hasta alcanzar las adhesiones epiesclerales. Se comprobó que el procedimiento se había realizado correctamente por la formación de una ampolla rellena de acuoso.

Los datos fueron recogidos en una base de datos usando el programa Microsoft Excel (2018, EEUU), el estudio estadístico se realizó mediante el R Core Team (2018, R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL, <http://www.R-project.org/>). Se ha calculado la media, desviación típica y los cuartiles para describir las variables cuantitativas, Se ha utilizado el test de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de los datos de las variables cuantitativas, Se ha calculado la frecuencia y el porcentaje en las variables cualitativas. Se ha utilizado el test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas. Se ha utilizado la t de Student o la U de Mann-Whitney para comparar la media en dos cohortes distintas. Se ha utilizado el test de Friedman para comparar variables numéricas en más de dos momentos de tiempo. Valores de  $p < 0,05$  se han considerado significativos.

## RESULTADOS

De los 34 pacientes incluidos en el estudio, 15 eran mujeres (44,12%) y 19 varones (55,88%), con una edad media de  $63,85 \pm 11,05$  años (rango entre 30-78 años), no encontrándose diferencias significativas al relacionar la edad y el sexo ( $p = 0,79$ ). Todos los pacientes presentaban un diagnóstico de GAA con un tiempo de evolución previo a la cirugía de  $33,84 \pm 17,64$  meses. El seguimiento medio post-quirúrgico fue de  $13,13 \pm 3,55$  meses.

**Tabla 1: Datos epidemiológicos**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	15	44,12
Masculino	19	55,88
Total	34	100
Etnia	Frecuencia	Porcentaje
Caucásica	32	94,12
Asiática	2	5,88
Total	34	100
Tipo glaucoma	Frecuencia	Porcentaje
Glaucoma crónico simple	28	82,35
Glaucoma pseudoexfoliativo	4	11,76
Glaucoma pigmentario	2	5,88
Total	34	100

De los 34 pacientes, 2 eran de raza oriental (5,88%), siendo el resto (94,12%) caucásicos. 28 (82,35%) casos estaban diagnosticados de glaucoma de ángulo abierto crónico simple (GAACS), 4 (11,76%) de glaucoma pseudoexfoliativo (PSX) y 2 (5,88%) de glaucoma pigmentario (Tabla 1).

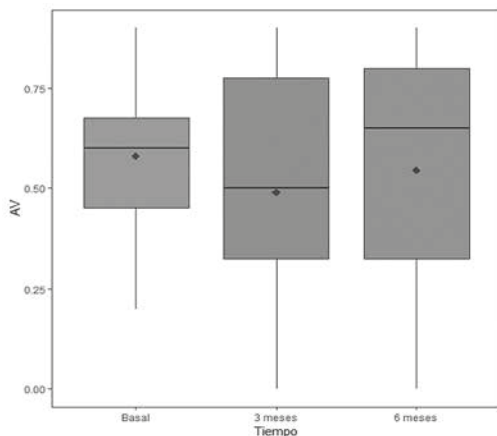
La MAVC media previa a la cirugía era de 0,56 (rango entre 0,05-1), la PIO de  $21,67 \pm 7,11$  mmHg (rango entre 11-40 mmHg) y el grosor de CFNR de  $54,49 \pm 16,08$  micras (tablas 2, 3, 4 y 5).

En cuanto al tratamiento tópico hipotensor pre-quirúrgico, 30 de los ojos (83,33%) estaban siendo tratados con prostaglandinas (PG), siendo la más utilizada el bimatoprost (24 casos, 66,67%), 29 con betabloqueantes (BB), en el 100% de los casos siendo este el timolol, 17 con alfa-agonistas (AA)

**Tabla 2: Relación entre las agudezas visuales pre y post- cirugía**

AV	Basal	3 meses	6 mese	p-valor (Test de Friedman)
N	10	10	10	0,30
Media	0,58	0,49	0,545	
Desv. tip.	0,2	0,32	0,34	
Min.	0,2	0	0	
P25	0,45	0,32	0,32	
P50	0,6	0,5	0,65	
P75	0,68	0,78	0,8	
Max.	0,9	0,9	0,9	
Test de Normalidad Shaprowilk	0,662	0,313	0,152	

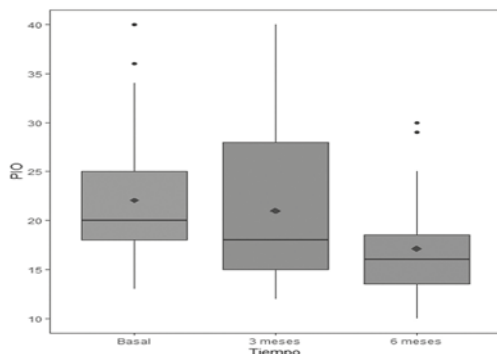
**Tabla 3: Gráfico de cajas y bigotes con la relación entre las agudezas visuales**



**Tabla 4: Relación evolución presiones intraoculares**

PIO	Basal	3 meses	6 meses	p-valor (Test de Friedman)
N	36	36	36	0,003
Media	22,04	21	17,11	
Desviación típica	7,08	7,73	4,95	

**Tabla 5: Gráfico cajas y bigotes con la relación entre los valores de las presiones intraoculares**



(47,22%), usando únicamente la brimonidina y 27 con inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC) (75%), utilizando en el 88,89% de los caoss la brinzolamida. 24 de los pacientes (66,67% habían requerido tratamiento sistémico con acetazolamida.

Un ojo (2,78%) había sido intervenido de trabeculectomía, 1 (2,78%) de implante Express y 4 (11,11%) de facoemulsificación. Se realizó el implante del dispositivo XEN de manera aislada en 20 ojos (55,56%), haciéndose cirugía combinada (facoXEN) en el resto. La principal localización utilizada para

el implante del dispositivo fue el sector nasal superior (94,44% de los casos, 34 ojos) y como alternativa el temporal superior.

La MAVC a los 3 meses del implante fue de  $0,49 \pm 0,32$  y a los 6 meses fue de  $0,55 \pm 0,34$ , no obteniéndose diferencias significativas ( $p = 0,30$ ).

Hubo diferencias significativas entre la PIO media basal y la medida a los 3 meses ( $21 \pm 7,73$  mmHg) y a los 6 meses ( $17,11 \pm 4,95$  mmHg) ( $p = 0,003$ ). Como el  $p < 0,05$ , se realizaron las comparaciones dos a dos para comprobar entre que momentos de tiempo hay diferencias significativas mediante el test de Friedman para comparar variables numéricas en más de dos momentos de tiempo, observándose una relación verdadera entre la PIO basal y a los 6 meses, así como la medida a los 3 meses y 6 meses ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias significativas verdaderas entre la PIO basal y la medida a los 3 meses ( $p = 0,3$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grosores de CFNR medios basales y los medidos a los 3 meses ( $54,66 \pm 17,44$  micras) y a los 6 meses ( $52,51 \pm 15,87$  micras) ( $p = 0,14$ ).

A los 3 meses posteriores a la cirugía, 13 ojos continuaron con pauta tópica hipotensora (1 con IAC, 3 con combinación de IAC y BB y 9 con PG + BB). A los 6 meses de seguimiento, esta cifra se incrementó, siendo dependientes de tratamiento tópico un total de 16 pacientes, utilizándose en la mayor parte de los casos la combinación de PG y BB (8 ojos, 50%).

En el post-operatorio inmediato, 5 de los ojos presentaron complicaciones, siendo la más frecuente la hipotonía post-quirúrgica (60%), seguida del seidel (40%). Al mes, las principales complicaciones halladas fueron la obstrucción y encapsulación tubular (2 casos). A los 6 meses, 3 de los 36 ojos presentaron encapsulación tubular (8,33%), no registrándose otras alteraciones. No se observó reducción en el conteo de células endoteliales asociado a la cirugía (tabla 6).

De los 36 ojos, un total de 6 requirieron la realización de un needling (16,67%), objetivándose unas PIO medias posteriores a este de  $15,5 \pm 4,03$  mmHg y requiriendo tratamiento hipotensor en el 66,67% de los casos.

Cuatro (11,11%) de los ojos fueron sometidos al implante de una matriz de colá-

geno de Ologen a modo de sandwich en el extremo subconjuntival del implante, obteniéndose posteriormente una PIO media de  $15 \pm 0,6$  mmHg, sin necesidad de tratamiento hipotensor. No se encontraron evidencias para afirmar que existía una diferencia significativa entre las PIO de estos y la de los pacientes que no requirieron re-intervención ( $p$ -valor = 0,676 La Odds Ratio es de: 0,67. IC (95%): 0,1-4,24) (tabla 7).

## DISCUSIÓN

Las nuevas técnicas para el tratamiento del glaucoma mínimamente invasivas (MIGS) son técnicas que tienen como objetivo ser más seguras y presentar menos complicaciones que las tradicionales como la trabeculectomía, aunque con sus limitaciones; así como reducir la dependencia a las medicaciones (7).

El implante XEN se inserta en el globo a través de una incisión corneal mínima y el extremo subconjuntival debe quedar implantado en una zona previamente tratada con mitomicina C para evitar la fibrosis (8,9). La base de este consiste en crear una vía alternativa subconjuntival que permita el flujo de acuoso, que es la misma que la utilizada en la trabeculectomía y utiliza la ecuación de Hagen-Poiseuille para reducir la PIO sin necesidad de usar una válvula. Esta nos permite calcular la resistencia a fluir a través de un tubo cilíndrico. Asumiendo el flujo laminar de un líquido, un tubo más delgado pero más largo proporcionará más resistencia al flujo que un tubo más corto y más ancho (10,11).

**Tabla 6: Distribución de las complicaciones postquirúrgicas**

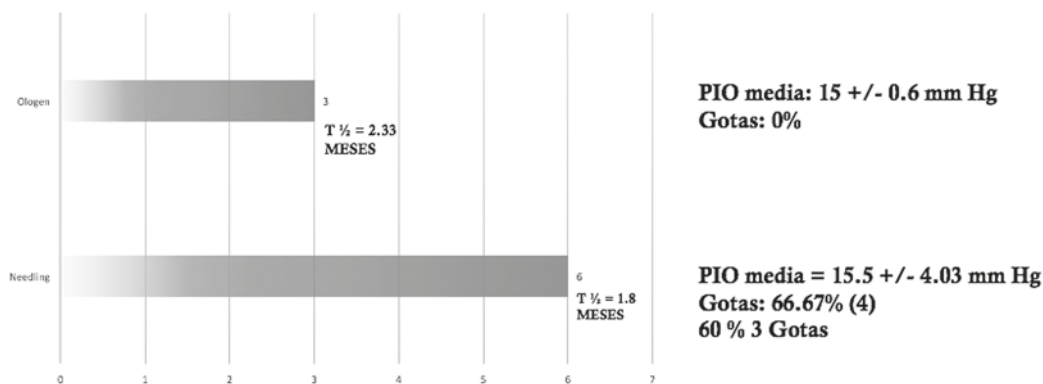
Seguimiento	Ojos	Porcentaje	Complicaciones
<b>Semana</b>	<b>5</b>	<b>13,89%</b>	Hipotonía DC Cápsula de fibrina Extrusión
	2	40%	
	1	20%	
	1	20%	
	1	20%	
<b>Mes</b>	<b>2</b>	<b>5,56%</b>	Obstrucción Cápsula de fibrina
	1	50%	
	1	50%	
<b>3 meses</b>	<b>4</b>	<b>11,11%</b>	Cápsula de fibrina Obstrucción
	3	75%	
	1	25%	
<b>6 meses</b>	<b>3</b>	<b>8,33%</b>	Obstrucción

En el estudio realizado, se ha examinado una muestra con un tamaño considerable de pacientes (con una distribución normal), debido a que existen estudios importantes como el de Pérez-Torregrosa y colaboradores, con menor tamaño muestral (12).

Hemos partido de glaucoma de ángulo abierto tanto primarios como secundarios, que se encuentran dentro de la indicación del implante utilizado, aunque conociendo que existen algunos como el pigmentario y el inflamatorio, que presentan un manejo complejo y en los que muchas veces la cirugía filtrante fracasa. Todos nuestros pacientes no presentaban un control adecuado de la PIO, a pesar de encontrarse bajo tratamiento tópico, siendo este máximo en más del 85% de los casos.

Teniendo en cuenta estas características, sabemos que se ha producido una reducción total del 21,47% de la PIO, comparando las basales con las obtenidas a los 6 meses. La reducción significativa ha sido a largo plazo,

**Tabla 7: Resultados y tiempo medio desde la cirugía hasta la realización de otras técnicas de reintervención**



Se observa la presión intraocular media obtenida a los 6 meses de seguimiento después de ambas técnicas y el porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento hipotensor tópico después de su realización.



ya que al comparar las PIO basales con las obtenidas a los 3 meses, no se obtuvieron diferencias significativas.

Basándonos en que según las diferentes revisiones, como las de Galal y colaboradores, para corroborar el éxito de la cirugía viene determinada por dos definiciones: éxito absoluto y éxito relativo (13).

El primero viene determinado por valores de PIO post implante > 20% sin tratamiento farmacológico, mientras que el relativo consiste en valores de PIO post implante > 20% con tratamiento farmacológico.

En nuestro estudio, hubo un 38,38% de ojos que cumplieron los criterios de éxito absoluto, mientras que el éxito relativo se presentó en el 37,5% de los ojos. Estos porcentajes son inferiores a los contrastados con la literatura, como por ejemplo en el estudio de Pérez-Torregrosa y colaboradores, donde este fue del 90% (27 de 30 ojos) o en el de Galal et al, donde hubo una tasa de éxito absoluto del 41,7% (5 de 13 ojos) y relativo de 66,7% (9 de 13 ojos). Se ha de tomar en cuenta que nuestra muestra es superior a la de ambos estudios, aunque el tiempo de seguimiento fue inferior (12,13).

A los 6 meses del implante, el 47% de los casos seguían requiriendo algún tratamiento hipotensor tópico, siendo los más usados los betabloqueantes y las prostaglandinas, pero hubo en total una reducción del 48,5% del tratamiento tópico.

La principal complicación quirúrgica que se detectó a largo plazo fue la obstrucción del implante, sobre todo por un capuchón de fibrina, lo que requirió la realización del needling con mitomicina C, obteniéndose mejores resultados con la utilización de la matriz de colágeno de Ologen a modo de sándwich, rodeando el extremo subconjuntival del tubo (14-16).

Pese a nuestros resultados, se requieren más estudios con una muestra de pacientes mayor, para obtener datos significativos respecto a la utilización de esta técnica, aunque existen estudios en los que se ha estipulado que la utilización de Ologen en la cirugía filtrante convencional, en vez de la mitomicina C, presenta mejores resultados (17,18).

Entre las limitaciones de nuestro estudio se ha de destacar el carácter retrospectivo de la recogida de datos, la heterogeneidad en cuanto al seguimiento y tratamiento de los

pacientes y que se trata de una técnica en principio novedosa que requiere una curva de aprendizaje.

Como conclusión, se puede decir que la utilización del implante XEN en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto es una técnica mínimamente invasiva, con escasas complicaciones asociadas a la propia cirugía y de la que se obtienen resultados adecuados, los cuales comienzan a apreciarse de manera significativa a partir de los 6 meses de seguimiento, teniendo en cuenta sus limitaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Y C. Tham, X Li, T Y Wong, H A Quigley, T. Aung, C Y Cheng, «Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis». *Ophthalmology* 2014; 121: 2081-90.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 262-7.
3. Informe sobre la ceguera en España. Ernest & Young; 2012. Disponible en: [http://www.seeof.es/archivos/articulos/adjunto\\_20\\_1.pdf](http://www.seeof.es/archivos/articulos/adjunto_20_1.pdf).
4. Gupta n, Aung T, Congdon N, Dada T, Lerner F, Olawoye S, et al. Guías Clínicas del Consejo Internacional de Oftalmología (ICO) para el cuidado del Glaucoma. 2016. Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGlaucomaGuidelines-spanish.pdf>.
5. S J Gedde, L W Herndon, J D Brandt, D L Budenz, W J Feuer, J C Schiffman. «Postoperative complications in the tube versus trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up» *American Journal of Ophthalmology* 2012; 153: 804-14.
6. Lavín Dapena C, Cordero Ros R. Cirugía filtrante de glaucoma via ab interno con implante de colágeno XEN(TM). *Revista Española de Glaucoma e Hipertensión Ocular* 2015; 5(3): 350-7.
7. G. M. Richter and A. L. Coleman, «Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects» *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 189-206.
8. National Institute for Health Research. Horizon Scanning Centre. XEN gel stent for glaucoma treatment. [Internet]. Birmingham: National for Health Research 2015 [citado 11 abril 2018]. Disponible en: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/2735.37ddd3f7.XEN-gelstentFINALedit.pdf>.
9. AqueSys Inc. Directions for use for the XEN-45 glaucoma treatment system [pdf]. California: AqueSys, Inc. REF 5507-001 [citado 22 marzo 2018]. Disponible en: <https://allergan-web-cdn->

- prod.azureedge.net/allergancanadaspecialty/allergancanadaspecialty/media/actavis-canada-specialty/en/products/pms/xen-45-dfu-english-3037-004-rev-a.pdf.
10. Chaudhary A, Salinas L, Guidotti J, Mer-moud A, Mansouri K. XEN Gel Implant: a new surgical approach in glaucoma. *Expert Rev Med Devices* 2018; 15(1): 47-59. doi: 10.1080/17434440.2018.1419060.
  11. AqueSys I. XEN glaucoma Implant. Implan-te mínimamente invasivo para el tratamiento del glaucoma [Internet]. Paterna (Valencia): IMEX 2015 [citado 27 marzo 2018]. Dispo-nible en: [http://www.imex.es/wp-content/uploads/2015/05/Ficha\\_tecnica\\_XEN\\_esp.pdf](http://www.imex.es/wp-content/uploads/2015/05/Ficha_tecnica_XEN_esp.pdf).
  12. V T Pérez-Torregrosa, Á Olate-Pérez, M Cerdà-Ibáñezetal. «Combined phacoemulsification and Xen45 surgery from temporal approach and 2 incisions» *Arch Soc Esp Oftalmol* 2016; 91:415-21.
  13. Galal A, Bilgic A, Eltanamly R, Osman A. XEN Glaucoma Implant with Mitomycin C 1- Year Follow-Up: Result and Complications. *Journal of Ophthalmology* 2017; 2017: 5457246. Pub-Med PMID: 28348884.
  14. Widder RA, Dietlein TS, Dinslage S, Kuhnrich P, Rennings C, Rossler G. The XEN45 Gel Stent as a minimally invasive procedure in glaucoma surgery: success rates, risk profile, and rates of re-surgery after 261 surgeries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018. PubMed PMID: 29356886.
  15. Hohberger B, Welge-Lussen UC, Lammer R. MIGS: therapeutic success of combined Xen Gel Stent implantation with cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018. Pub-Med PMID: 29335776.
  16. Dietlein TS, Lappas A, Rosentreter A. Sec-ondary subconjunctival implantation of a biodegradable collagen-glycosaminoglycan matrix to treat ocular hypotony following trabeculectomy with mitomycin C. *Br J Ophthalmol* 2013;97(8):985–988 [PubMed].
  17. Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, Cagini C, Ferraro LL, Cillino G. Biodegradable collagen ma-trix implant versus mitomycin-C in trabeculectomy: five-year follow- up. *BMC Ophthalmol* 2016;16:24. doi:10.1186/s12886-016-0198-0.
  18. Cillino S, Di Pace F, Cillino G, Casuccio A. Biodegradable collagen matrix implant vs mi-tomycin-C as an adjuvant in trabeculectomy: a 24-month, randomized clinical trial. *Eye (Lond)* 2011;25(12):1598–1606 [PMC free article] [PubMed].

