

## USO DEL HIALURONATO SODICO (HEALON) EN EL TRANSPLANTE DE CORNEA

Dr Enrique Graue-Wiechers \*

### RESUMEN

Doce córneas provenientes de seis donantes fueron transplantadas. Cada par de córneas se transplantó el mismo día en diferentes receptores. En cada par, una córnea donadora se estudió con HaNa y en la otra que sirvió como testigo se utilizó SSB al tiempo de la cirugía. En la córnea que se usó HaNa, éste se aplicó sobre el diafragma iridocristalino y bordes de la herida, permitiendo la salida de HaNa sobrante, la cámara anterior se reformó con HaNa durante el proceso de sutura, retirándolo al término de la cirugía. La córnea par se aplicó sobre un lecho receptor humedecido en SSB y la cámara anterior se reformó con aire durante el proceso de sutura. Se compararon resultados.

Para el grupo de córneas donde se usó HaNa el grosor corneal al 3er. día fue de .615 vs .67 en aquellas en que se usó aire, a la 6a. semana el grosor de las córneas tratadas con HaNa era de .58 vs .67 del grupo con aire y hacia el 3er. mes era de  $.59 \pm .5$  para el grupo HaNa, y de  $.65 \pm .8$  para el grupo tratado con aire.

La presión intraocular mostró una elevación discreta a las 24 horas en el grupo HaNa, que tendió a normalizarse hacia las 72 horas.

### SUMMARY

Twelve corneas (6 pairs of corneas) were grafted in twelve receptors. In each pair, one cornea was transplanted using sodium Hialuronate over the iris and lens before suturing the donor to the recipient and NaHa (.3 ml) was used to form the anterior chamber during the process of suturing. NaHa was removed from the anterior chamber at the end of surgery. The other mate cornea was placed over the recipient, with iris and lens moisted with BSS, air was used to reformed the anterior chamber during suturing process.

The patients were followed with pachymetry and IOP measurements during the first days after surgery, 6 weeks and 3 months. The group of the corneas with Healon and those with BSS and air were compared. By the third day postop. NaHa corneas were 0.615 vs 0.67 air group. By the 6<sup>th</sup> week 0.58 NaHa group, vs 0.67 air group. By the 3<sup>th</sup> month 0.57 NaHa group vs 0.62 air group. The average measurements for all times was  $0.59 \pm .05$  for the Healon corneas vs  $0.65 \pm .08$  for the air and BSS corneas. A mild increase in IOP measurements was found at 24 hours after surgery for the Healon group at 48 hours no statistical significance was found for both groups.

\* Jefe del Departamento de Córnea del Instituto de Oftalmología Fundación "Conde de Valenciana".

## GENERALIDADES

El hialuronato sódico, al que comercialmente se le conoce con el nombre de Healon \* y al que de aquí en adelante nos referiremos a él con este nombre o con la abreviatura HaNa es físico-químicamente un polisacárido de alto peso molecular, con características especiales de alta viscosidad y alta elasticidad. Es una sustancia soluble en agua que se ha preparado para uso farmacológico, estéril y libre de pirógenos,<sup>1</sup> demostrando ser una sustancia que inyectada no produce reacción inflamatoria importante.<sup>2</sup> Biológicamente al HaNa se le puede encontrar en diferentes sitios de la economía humana, particularmente en superficies articulares<sup>3</sup> o recubriendo células expuestas a un continuo trauma,<sup>4</sup> originando en éstas una capa protectora. Su presencia es más abundante en superficies articulares colágenas, cumpliendo la doble función de capa lubricante y capa protectora. Al parecer, inyectada en las articulaciones, de alguna forma inhibe también la migración celular originando cierta actividad anti-inflamatoria.<sup>5,6</sup> En el ojo la mayor concentración de HaNa se encuentra presente en el vítreo<sup>7</sup> y siendo una secreción secundaria de los hialocitos se encuentra en mayor concentración hacia la base del vítreo<sup>8</sup> y es lavado continuamente por las corrientes de humor acuoso existentes dentro del mismo humor vítreo,<sup>9</sup> y de alguna forma, una cantidad mínima de HaNa pasa en forma continua hacia la cámara anterior.<sup>10</sup> Laurent<sup>11</sup> ha demostrado que una cantidad mínima de HaNa se puede encontrar recubriendo el endotelio humano y ha demostrado su presencia en el humor acuoso. Se ha estudiado el efecto del HaNa cuando alcanza la malla trabecular y se encontró una limitación discreta a la facilidad de salida.<sup>12</sup> Su actividad biológica ha podido ser ampliamente estudiada tanto en el hombre como en especies animales inferiores, encontrándose en alta concentración en algunos peces y en los monos.<sup>13</sup> En estos últimos se puede observar una sustancia muy parecida al HaNa sustituyendo toda la cámara anterior del ojo, sin encontrar una importante resistencia al flujo de salida.

A pesar de la amplia distribución biológica de HaNa en el ser humano y otras especies, esta sustancia no fue experimentada sino hasta principios de los años 70's. Balazs<sup>14</sup> lo sintetizó, purificó y lo liberó de pirógenos para su empleo experimental proponiéndolo inicialmente como un sustituto de la cavidad vítrea.<sup>15,16</sup> Estas primeras experiencias fueron olvidadas y difícilmente se utilizaron debido a su alto costo y a la existencia de otras sustancias que actuaban con una igual eficacia y mucho más económicas.

\* Pharmacia Lab. Laboratorios Pisa.

A finales de los años 70's el auge de la implantación de lentes intraoculares en los Estados Unidos comenzó a ocasionar problemas relacionados con pérdida de células endoteliales masivas y la aparición de queratopatías bulosas después de la implantación de lentes intraoculares. Bourne con microscopía especular en 1976,<sup>17,18</sup> describe de un 15 a un 30% de pérdida de células endoteliales después de la implantación de un lente intraocular. Se empiezan a buscar soluciones para este problema, que ya habían sido propuestas desde finales de los 60's por Jones<sup>19</sup> quien proponía el dejar una burbuja de aire entre la cara anterior del lente y la cara posterior del endotelio a fin de evitar el contacto. Kremer<sup>20</sup> de igual manera, a mediados de los 70's propone la aplicación de aire o de solución salina balanceada para evitar este roce. Bourne<sup>21</sup> en 1978, subraya que en los trasplantes de córnea existe una gran pérdida celular y con objeto de evitar el continuo frote con la cara anterior del cristalino y con la superficie anterior del iris sugiere la aplicación de injertos de mayor tamaño.

En un terreno propicio debido a la creciente implantación de lentes intraoculares, se buscan sustancias que puedan disminuir esta pérdida celular, evitando complicaciones postoperatorias. Katz en 1977<sup>22</sup> demuestra que es el contacto del metacrilato con el endotelio corneal el que desprende en forma masiva un número variable de células endoteliales, el mismo Katz propone recubrir los lentes intraoculares con polivinil pirrolidón a fin de disminuir el daño que el contacto produce. Kirk en 1977<sup>23</sup> propone el uso de plasma y albúmina, bañando el lente intraocular en ellas antes de implantarlo, por si existiera un contacto instantáneo o prolongado con la cara posterior del endotelio corneal. Miller en 1977<sup>24</sup> comienza el uso experimental del Healon en la implantación de lentes intraoculares, al recubrir éstos antes de su implantación, encuentra que la frecuencia de la aparición del edema corneal disminuye en forma importante. Se empieza pues, a finales de los años 70's su utilización quirúrgica para evitar el daño producido por la pérdida endotelial.

Utilizar una sustancia que aunque biológicamente presente en la cámara anterior en mínima cantidad tenga una alta viscosidad trajo dudas acerca de si podía interferir de una manera u otra el paso libre del humor acuoso hacia la malla trabecular, una serie de estudios<sup>12,24</sup> demostraron que efectivamente la viscosidad del Healon (de mayor viscosidad que el biológicamente presente) oponía cierta resistencia al paso del humor acuoso. Experimentalmente se demostró una súbita elevación de la presión intraocular entre las 3 a 7 horas de haber sido inoculado en C.A. para disminuir después de las 7 horas y rara vez persistir como una

moderada elevación de la presión intraocular después de las 72 horas. Los mismos autores<sup>12</sup> demostraron que entre mayor cantidad de Healon se aplique en la cámara anterior, mayor tiempo persiste la elevación de la presión intraocular. Así mismo encontraron que a mayor viscosidad es decir a mayor peso molecular de la sustancia, menor será la eliminación de ella y mayor tiempo permanecerá la presión intraocular elevada. Nos corresponde a nosotros en el año de 1979, describir el efecto del HaNa en la cámara anterior y completar algunos estudios iniciados por Miller en el campo de la protección endotelial.

En 1979<sup>25</sup> se estudió el efecto de la aplicación de .3 ml de Healon en la cámara anterior de conejos. Se estudiaron estos animales con paquimetría, microscopía especular y tonometría por aplanación, encontrando que el HaNa, en relación con los animales estudiados con solución salina balanceada, presentaba una elevación transitoria de la presión intraocular hacia las 6 horas, que se normalizaba hacia las 24 horas posteriores a la aplicación, sin existir una alteración importante en el grosor corneal. Cuando los animales fueron sacrificados y se contactó una esfera de metil-metacrilato en tiempos variables recubierta con Healon o bañada en solución salina balanceada, se encontró que la pérdida celular que existía en las córneas cuando la esfera había contactado con solución salina balanceada, era en promedio de 35%, mientras cuando esta esfera había sido recubierta con Healon la pérdida promedio de células endoteliales fue de un 5%. Se demostró en el mismo estudio también que entre mayor fuera el tiempo de contacto mayor era la pérdida celular.

Los experimentos de Miller<sup>24, 27</sup> y Pape<sup>26</sup> permiten que hacia finales de los 70's y principios de los 80's, se popularice el uso del HaNa como elemento viscoso de protección endotelial en cirugía de segmento anterior. Con ellos nace el concepto de viscocirugía, entendiéndose por esto la cirugía del segmento anterior con utilización de sustancias de alta viscosidad tales como el HaNa para proteger mecánicamente el endotelio corneal y ayudar a mantener el espacio de la cámara anterior.

La difusión del uso del HaNa originó que Miller en 1981<sup>28</sup> lo empezara a utilizar en cirugía de trasplante de córnea, encontrando que la utilización de esta sustancia disminuía en forma importante la pérdida endotelial post-trasplante. Polack en 1981<sup>29</sup> concluye de sus estudios en cirugía humana que el HaNa es capaz de mejorar el pronóstico de un injerto de córnea, aunque eleva en forma transitoria la presión intraocular, particularmente durante las primeras 24 horas normalizándose posteriormente.

Al hialuronato sódico en cirugía de trasplante de córnea se le dieron varias aplicaciones, se puede usar para cubrir la cara endotelial de la córnea antes de iniciar el corte por trepanación o bien inyectándolo en la cámara anterior a fin de proteger el corte cuando la córnea se extraía por cara epitelial, en el ojo receptor puede recubrirse el diafragma iridocristalino y los bordes corneales con esta sustancia antes de colocar en su lecho la córnea donadora ya trepanada. Se usó con frecuencia para reformar la cámara anterior durante el procedimiento de sutura, retirando una buena cantidad o la mayor parte del Healon al término del procedimiento.

El objetivo de esta presentación es el demostrar la utilidad del hialuronato sódico en el trasplante de córnea. Debido a la gran variedad que puede existir de una córnea donante a otra y comparar sus resultados con protección viscosa o sin ella es difícil, ya que una córnea donante de 30 años a la que no se le pone Healon compararla con una córnea donante de 60 años a la que sí se le pone, la comparación no puede ser confiable. Por lo que decidimos realizar un protocolo, en el que pudiéramos comparar la utilización del Healon en córneas iguales y determinar si esta sustancia viscoprotectora, realmente desempeña un papel importante en la evolución de un injerto de córnea.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 12 córneas pares, cada par proveniente de un mismo donante, obtenidas por el Banco de Ojos Cruz Roja Mexicana-Instituto de Oftalmología, preservadas al mismo tiempo. En cada donación se extraían dos córneas, provenientes de un mismo cadáver, con un mismo tiempo de muerte a preservación. Las córneas en MK se ponían en refrigeración, ambas se transplantaron el mismo día quirúrgico en diferentes receptores.

El interés de esta metodología es demostrar si existe una diferencia en el comportamiento de las córneas donadoras, ya que en uno de los casos durante la cirugía se utilizó hialuronato sódico (Healon) para recubrir el diafragma iridocristalino y para reformar la cámara durante la sutura, mientras que a la otra córnea se le aplicó sobre el diafragma solución salina balanceada y se reformó la cámara con aire durante la sutura. Decidimos comparar resultados y seguirlos por un periodo de 3 meses.

Las córneas obtenidas se preservaron en medio de McCarey-Kaufman (medio MK), con antibióticos, 100 microgramos de gentamicina por ml. Al tiempo de la cirugía se trepanó con 7.5 mm u 8 mm utilizando

el mismo diámetro en el receptor. En todos los casos los cortes fueron por cara endotelial. Cuando se utilizó hialuronato sódico se aplicó sobre el diafragma irido-cristaliniano, recubriendo también el borde de la córnea incidida. Se suturó en todos los casos con Nylon 10-0. Todos los casos fueron operados por el autor, poniendo en un paciente aire y en el otro hialuronato sódico durante el proceso de sutura. Se extrajo al término de la cirugía una cantidad variable del HaNa.

Se revisaron los pacientes midiéndoles presión intraocular y grosor corneal con paquimetría ópticas el 1o., 2o., 3o. y 8o. días, 6a. semana y a los 3 meses, tiempo en el que suspendimos el estudio.

**RESULTADOS**

La Tabla 1, muestra las variables existentes en grosor corneal durante los periodos de examen para cada uno de los ojos transplantados, se designan con letras A y B las córneas pares, indicándose la edad y patología del receptor, la edad del donante, el tiempo de preservación y si se usó en cada uno de los casos Healon o aire, la tabla muestra las variantes en el grosor corneal en los días de seguimiento.

La Tabla 2 muestra los promedios del grosor corneal para los grupos que se utilizó Healon como protector endotelial y los grupos control, encontrándose una diferencia importante el tercer día entre el grosor obtenido en las córneas que usaron aire .67 y en las que usaron Healon .61 de grosor corneal promedio. Para la 6a. semana el grupo control se mantenía aún con la córnea discretamente edematosa .67, mientras que el grupo de Healon, la córnea ya se encontraba de un grosor prácticamente normal: .58. Para ambos grupos hacia el 3er. mes las córneas en las que se había utilizado Healon mantenían un grosor normal con un promedio de .57 y para los pacientes testigos el grosor hacia el 3er. mes era de .62 (Tabla 2). El promedio final para el grupo con Healon, es de .59 con una desviación estándar de .05, a lo largo de las mediciones de los 3 meses y para el grupo testigo es de .65 de grosor corneal, una desviación estándar de .08 también de promedio de las mediciones de los 3 meses.

Si se excluye del análisis estadístico a los pacientes 4a y 4b, donde en el 4a el injerto fue fallido probablemente por una pérdida celular mayor que la propia reserva endotelial del donante, encontraremos al 3er. mes un grosor corneal de 0.55 para el grupo Healon y de 0.57 para el grupo testigo.

Tabla 1. Evolución y datos de los pacientes

	1A	1B	2A	2B	3A	3B	4A	4B	5A	5B	6A	6B
Fecha cirugía	26-VI-84	26-VI-84	30-VII-84	30-VII-84	4-IX-84	4-IX-84	30-X-84	30-X-84	9-XI-84	9-XI-84	10-XI-84	10-XI-84
Edad receptor	42 a	26 a	29 a	34 a	9 a	28 a	72 a	73 a	33 a	28 a	18 a	26 a
Pat. receptor	Qcono	Qcono	Qcono	Qcono	Leucoma	Qcono	Bulosa	Bulosa	Qcono	Qcono	Qcono	Qcono
Edad donante	36 a	36 a	22 a	22 a	32 a	32 a	60 a	60 a	40 a	40 a	36 a	36 a
T. preservación	32 h	32 h	48 h	48 h	48 h	48 h	48 h	48 h	48 h	48 h	24 h	24 h
Grosor 1er. día	—	—	—	0.68	0.66	0.68	—	0.73	0.60	0.68	0.54	—
Grosor 2o. día	0.56	—	0.68	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Grosor 3er. día	0.56	0.72	0.64	0.64	0.68	0.63	0.70	0.70	0.60	0.68	0.56	0.60
Grosor 8o. día	—	0.78	—	0.58	0.62	0.60	0.74	—	0.60	0.60	0.54	0.62
Grosor 6a. semana	0.54	0.70	0.56	0.56	—	—	0.84	0.66	0.58	0.56	0.58	0.60
Grosor 3er. mes	0.55	0.60	0.58	0.52	0.56	0.57	0.84	0.62	0.56	0.58	0.56	0.57
	Healon	Testigo	Testigo	Healon	Testigo	Healon	Testigo	Healon	Healon	Testigo	Healon	Testigo

Tabla 2. Grosor corneal

	3er. día	6a. semana	3er. mes	Promedio
Grupo Healon	0.615	0.58	0.57	0.59 ± .05*
Grupo Testigo	0.67	0.67	0.62	0.65 ± .08*

\* Se expresa en mms.

Se midió la presión intraocular a las 24 horas y al 3er. día en todos los pacientes, comparándose los resultados de la presión obtenida en aquellos pacientes que se utilizó HaNa y en los que se utilizó aire al fin del postoperatorio y SSB para recubrir el diafragma irido-cristaliniano. Encontrándose que para el grupo de

pacientes que utilizaron Healon el promedio de la presión intraocular a las 24 horas era de 21 con un rango de 13 a 32 mm de mercurio (Tabla 3), y para el grupo que había utilizado aire la presión intraocular era de 20 con un rango entre 19 y 21, hacia el 3er. día la presión intraocular de ambos grupos se había normalizado encontrando para el grupo que había utilizado Healon una presión intraocular de 18 con un rango entre 14 y 20 mm de mercurio y para el grupo que había utilizado aire una presión de 16 con un rango entre 12 y 20 mm de mercurio, comparadas estadísticamente no representan una significación estadística.

Tabla 3. Presión intraocular \*

	24 horas	3er. día
Grupo Healon	21 (13-32)	15 (14-20)
Grupo Testigo	20 (19-21)	16 (12-20)

\* Se expresa en mms de mercurio.

## DISCUSION

La metodología utilizada, nos permite evaluar la utilidad del Healon en los trasplantes de córnea, al utilizar las córneas provenientes de un mismo donante, ya que la patología del receptor en estos primeros 3 meses poco intervendrá con el resultado de la claridad y grosor del injerto. La mayor parte de los rechazos de córnea, de presentarse, se presentarán después de esta etapa y en cualquier forma, en ninguno de los 12 pacientes transplantados se presentaron evidencias de rechazo antes del 3er. mes, que pudieran influir con el grosor corneal, de tal manera que los resultados muestran la capacidad endotelial para mantener una córnea transparente.

De los diferentes medios para evaluar la función de la córnea donadora a saber: microscopía especular, paquimetría y fluorometría, creemos que la paquimetría es la de un valor clínico mayor, ya que la microscopía especular nos puede determinar el número de células endoteliales existentes pre y postoperatorias, pero no demuestra la capacidad de estas células para mantener una función adecuada, esto es, no se conocen más que relaciones clínico-numéricas, que un determinado número de células es capaz de mantener la córnea transparente, aunque este número no necesariamente quiere decir la capacidad de estas células para deshidratar la córnea, de tal manera que la microscopía especular es un método cuantitativo más no es un método cualitativo, que pueda evaluar adecuadamente la función endotelial. La fluorometría, es sin

duda la que muestra con mayor fidelidad la capacidad del endotelio corneal para deshidratar la córnea, cuando existe un aumento de la permeabilidad de la fluoresceína que se demuestra un daño celular, desgraciadamente este método no está a nuestra disposición y su utilidad en la práctica diaria es aún de uso experimental. Creemos que para el clínico el método que evalúa de una mejor forma la función endotelial es la paquimetría, pues mide en forma indirecta la función global del endotelio corneal, al permitir el paso o no del agua dentro del estroma y así mantener el grosor, es decir el estado de deshidratación corneal dentro de determinados límites. De tal manera que escogimos la paquimetría óptica como el método de seguimiento a elección de estos pacientes.

De estas experiencias en córneas pares implantadas en el mismo día, utilizando en una hialuronato sódico y en la otra SSB como sustancia protectora y aire al final de la cirugía, encontramos que la presión intraocular aumenta en las primeras 24 horas para los pacientes en los que se utilizó esta sustancia viscoelástica, pero que tiende a normalizarse al cabo del 2o. día y no persiste si no se deja una cantidad mayor de .1 ml, que es lo que gruesamente estimamos quedó dentro de la cámara anterior, una vez retirado el Healon al término del procedimiento. Estamos conscientes de que si se deja una mayor cantidad de esta sustancia, la presión intraocular probablemente tendería a persistir durante mayor tiempo elevada, en ninguno de los casos se utilizó en las primeras 48 horas hipotensores oculares, de tal manera que los resultados son exclusivamente relacionados con la utilización de la sustancia y en ellos sí podría influir la patología del huésped, sin embargo para ambos grupos se normaliza la presión al cabo de las 72 horas y no existe una diferencia significativa estadística.

En todos los casos en los que se utilizó Healon no se demostró una actividad inflamatoria del iris que fuese importante o describable clínicamente y existe la impresión clínica, ya que no siempre en todos los casos el primer día postoperatorio se pudo evaluar a satisfacción el grosor corneal, que en aquellos que se utilizó Healon en las primeras 24 horas existía un aumento de "claridad" del injerto, ya descrito por otros autores.

Si analizamos los resultados de la paquimetría encontraremos que el grosor corneal, es menor con Healon que cuando se deja exclusivamente aire, en una comparación que va de .67 a .61 en los primeros 3 días, esto nos habla de que efectivamente la sustancia viscoelástica tiene un factor protector en la cirugía, impidiendo un mayor daño celular proporcionando una función protectora y el paso indiscriminado del agua

hacia el estroma corneal, si comparamos los grupos de los pacientes que utilizaron aire con aquellos que utilizaron Healon, encontraremos que en los pacientes que se usó aire, la recuperación del grosor corneal es más lenta, pero que existe, dado que hacia el 3er. mes el promedio del grosor corneal es muy parecido .57 vs .62, demostrando que, finalmente, una córnea donadora con un endotelio corneal cercano a lo normal, es capaz de resistir un trauma quirúrgico en forma aceptable sin necesidad de utilizar una sustancia viscoprotectora.

De lo anterior deducimos que la utilización de Healon en la cirugía de trasplante de córnea es conveniente, pero de ninguna manera necesaria, ya que finalmente ambas córneas tenderán a comportarse en una forma similar. Probablemente en aquellos casos críticos como pudieran ser los pacientes 4a y 4b, donde se implantaron córneas de 60 años de edad. La evolución del paciente en que se utilizó HaNa fue mucho mejor y hacia el 3er. mes tenía un grosor de 0.62 vs 0.84 en el paciente testigo, que aunque medianamente transparente se encontraba deteriorando su grosor y hacia el 6o. mes fue reprogramada a cirugía.

La utilización de esta sustancia visco-elástica protectora del endotelio corneal, estará indicada en aquellos casos críticos en donde se busque un daño quirúrgico mínimo al endotelio corneal donador, debido a la edad del mismo donante o al tiempo de preservación aumentado, o bien en manos con un entrenamiento no intenso en cirugía de trasplante de córnea y donde puede existir potencialmente una mayor pérdida de células endoteliales. La utilización de hialuronato sódico puede mejorar el pronóstico de un injerto de córnea.

#### REFERENCIAS

- Comper, WD; Laurent, TC. Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiol Rev* 1978; 58:255.
- Balazs, EA; Sweeney, DB. The injection of hyaluronic acid and reconstituted vitreous in vitreous cavity. En: McPherson, A; ed. *New controversial aspects of retinal detachment*. New York: Harper and Row, 1968.
- Meyer, K; Smyth, EM; Dawson MH. The isolation for a mucopolysaccharide from synovial fluid. *J Biol Chem* 1939; 128:319-327.
- Rydell, N; Balazs, EA. Decreased granulation tissue reaction after installment of hyaluronic acid. *Acta Orthop Scand* 1970; 11:139.
- Balazs, EA; Darzynkiewicz, Z. The effect of hyaluronic acid on fibroblasts, mononuclear phagocytes and lymphocytes. In: Kulonen, E; Pikkarainen, J; eds. *Biology of the fibroblast*. New York: Academic Press, 1973; 237.
- Forrester, JV; Balazs, EA. Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology* 1980; 40:435.
- Osterlin, S. Macromolecular composition of the vitreous in the aphakic eye. *Acta Ophthalmol* 1977; 55:353.
- Balazs, EA. Aminosugar containing macromolecules in the tissues of the eye and ear. En: *The amino-sugars. Distribution and biological role*. New York: Academic Press, 1965.
- Miller, D; Stegman, R. Sodium Hyaluronate and viscosurgery. En: *Healon*. New York: John Wiley, 1983.
- Laurent, UBG. Hyaluronate in aqueous humor. *Exp Eye Res* 1985; 33:147.
- Laurent, UBG. Hyaluronate in human aqueous humor. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:129.
- Schubert, H; Denlinger, JL; Balazs, EA. Na Hyaluronate injected into the anterior chamber of the owl monkey; effect on IOP and rate of disappearance. *Invest Ophthalmol* 1981; 20:118.
- Osterlin, SE; Balazs, EA. Macromolecular composition and fine structure of the vitreous in the owl monkey. *Exp Eye Res* 1968; 7:534.
- Balazs, EA. *Ultrapure Hyaluronic acid and the use thereof U.S. Patent* 1979; 4:141, 973.
- Balazs, EA; Hultsch, E. Replacement of the vitreous with Hyaluronic acid, collagen and other polymers. In: Irvine, AR; O'Malley, C. *Advances in vitreous surgery*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1976.
- Pruet, RC; Schepens, Ch; Swann, D. Hyaluronic acid vitreous substitute. *Arch Ophthalmol* 1979; 97:2325.
- Bourne, WM; Kaufman, HE. Endothelial damage associated with intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1976; 8:482.
- Matsuda, M; Suda, T; Manabe, R. Serial alterations in endothelial cell shape and pattern after intraocular surgery. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:313.
- Jones, BR; Rice, NSC. The avoidance of damage to the corneal endothelium in penetrating keratoplasty. In: Rycroft, PV, ed. *Corneo-plastic surgery*. Oxford: Pergamon Press, 1969.
- Kramer, SG; Stewart, HL. Maintenance of the anterior chamber during penetrating keratoplasty. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81:794.
- Bourne, WM. Reduction of endothelial loss during phakic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1980; 89:787.
- Katz, J; Kaufman, HE; Goldberg, E; Sheets, JW. Prevention of endothelial damage from IOL insertion. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977; 83:204.
- Kirk, S; Burde, RM; Waltman, SR. Minimizing endothelial damage due to intraocular lens contact. *Invest Ophthalmol* 1977; 10:11.
- Miller, D; O'Connor, P; Williams, J. Use of Na-Hyaluronate during intraocular lens implantation in rabbits. *Ophthalmic Surg* 1977; 8:551.
- Graue, EL; Polack, FM; Balazs, EA. The protective effect of Na-Hyaluronate to corneal endothelium. *Exp Eye Res* 1979; 31:119.
- Pape, LG; Balazs, EA. Use of sodium Hyaluronate (Healon) in human anterior segment surgery. *Ophthalmology* 1980; 87:699.
- Miller, D; Stegmann, R. Use of sodium Hyaluronate in human intraocular lens implantation. *Ann Ophthalmol* 1981; 13:811.
- Miller, D; Stegmann, R. Use of Na Hyaluronate in corneal transplantation. *J Ocul Ther Surg* 1981; 1:28.
- Polack, FM; Demong, T; Santaella, H. Sodium Hyaluronate (Healon) in keratoplasty and IOL implantation. *Ophthalmology* 1981; 88:425.