



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Distribución de Tiempos de
Relajación de la Córnea Dependiendo
de la Presión Parcial de Oxígeno
Durante el Uso de Lentes de
Contacto

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN FÍSICA

PRESENTA:
JUANIBETH GUADALUPE RAMÍREZ
CALDERÓN



DIRECTOR DE TESIS:
DR. LUIS FELIPE DEL CASTILLO DÁVILA

Ciudad Universitaria, Ciudad de México
2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de datos del jurado

1. Datos de la alumna

Ramírez
Calderón
Juanibeth Guadalupe
5554686631
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Física
No. de cuenta 412053922

2. Datos del tutor

Dr.
Luis Felipe
Del Castillo
Dávila

3. Datos del sinodal 1

Dr.
Pedro Eduardo
Miramontes
Vidal

4. Datos del sinodal 2

Dr.
Francisco
Morales
Leal

5. Datos del sinodal 3

Dr.
Ángel
Prieto
Ruiz

6. Datos del sinodal 4

Dra.
Jacqueline
Quintana
Hinojosa

7. Datos del trabajo

Distribución de Tiempos de Relajación de la Córnea Dependiendo de la Presión Parcial de Oxígeno
Durante el Uso de Lentes de Contacto
85 pp.
2018

Índice general

Agradecimientos	1
Resumen	3
Introducción	5
0.1. Antecedentes	5
0.2. Motivación	6
0.3. Objetivos	6
0.4. Justificación	7
0.5. Metodología	7
0.6. Hipótesis	7
0.7. Contenido de la tesis	7
1. Fisiología de la córnea	9
1.1. Introducción: El ojo	10
1.2. La Córnea	12
1.3. Metabolismo de la Córnea	16
2. Transporte de oxígeno en la córnea	19
2.1. Fundamentos teóricos	20
2.2. Modelo matemático para cuantificar el valor de la presión parcial de oxígeno en la interfase lente-córnea	24
2.2.1. Leyes de Fick	24
2.3. Determinación de la difusividad de oxígeno en membranas hechas de polímeros	26
3. Oxigenación en la lágrima durante el uso de lentes de contacto de hidrogel (Hy) e hidrogel-silicona (Si-Hy) en humanos	29

4. Distribución de tiempos de relajación de la córnea humana durante el uso de lentes de contacto de hidrogel (Hy) e hidrogel-silicona (Si-Hy) dependiendo de la presión parcial de oxígeno en la capa lagrimal	45
4.1. Lentes	47
4.1.1. Características	47
4.1.2. Tiempos de retardo	48
4.2. Análisis a los datos de Bonanno	48
4.2.1. Tiempos de relajación de la córnea	51
4.3. Ajustes al modelo exponencial de primer orden utilizando los tiempos de relajación de la córnea	53
4.3.1. Lentes de Hidrogel (Hy)	54
4.3.2. Lentes de Hidrogel - Silicona (Si-Hy)	56
4.4. Método de ajuste con los tiempos de relajación <i>vs</i> Método de la constante exponencial de tiempo	59
4.4.1. Modelo de Cinética Monod	63
4.5. Difusión en la córnea	67
5. Conclusiones	71
A. Electrodo de oxígeno disuelto (O.D.) o Electrodo de Clark	75
B. Propagación de incertidumbres	77

Agradecimientos

A Dios. Gracias Mi Señor, por todo lo que has puesto en mi vida. Por las cosas buenas y malas, por las victorias y fracasos, y por las lecciones aprendidas en estos años. Gracias porque tú eres muy bueno conmigo.

A mis padres, quienes me dieron la vida, una vida llena de amor. A quienes se esforzaron por darme siempre lo mejor. A quienes me convirtieron en una persona buena y de provecho. Por lo que soy. Por ser mi inspiración en todo momento. Por todo el gran apoyo y amor incondicional que me han dado. Por sus sabios consejos que han guiado mi vida. Y por este hermoso éxito que hemos logrado juntos. Gracias a mis amados padres Georgina y Norberto, por ser mis padres y también mis mejores amigos. Gracias por todo el esfuerzo, dedicación y trabajo que han hecho para que yo lo tuviera todo y nada me faltara, gracias por brindarme el lado *A* de la vida. Los amo con el corazón

A mi asesor de tesis, el Dr. Luis Felipe del Castillo Dávila por su guía, apoyo, conocimiento y paciencia brindado para realizar este trabajo. Su experiencia y conocimiento que me brindó fue la pieza vital para la realización de esta tesis.

Al Dr. Vicente Compañ Moreno, por su apoyo, críticas y comentarios constructivos que han ayudado mucho a mejorar éste trabajo. Y por supuesto gracias por los datos que tan amablemente me proporcionó.

Al Dr. Saúl Iván Hernández Hernández, por su gran apoyo y ayuda en la parte computacional de éste trabajo. Usted fue un parte muy importante para el logro de esta tesis.

A la beca UNAM-DGAPA-PAPIIT proyecto IG 100315 y al proyecto 100618 UNAM-DGAPA-PAPIIT , por el apoyo financiero que como tesista me brindaron en este tiempo.

¡Muchas gracias a todos!

Resumen

En los últimos años se ha hecho común el uso de lentes de contacto en personas con problemas visuales, lo cual ha traído a estas personas una serie de cambios en el transporte de oxígeno a través de la córnea. Estas lentes han reducido la difusividad de oxígeno en el ojo y por ende disminuido la *presión parcial de oxígeno*¹ (P_{O_2}) en la córnea y producido edemas (hinchazón) debido a la hipoxia (falta de oxígeno), pérdida de transparencia córnea y acidosis² corneal. Es por ello que en el área de la Optometría se inició una investigación acerca de cómo afecta la falta de oxígeno a la salud de la córnea [14, 15, 23, 24, 46]. Así mismo, en la Física de Materiales, en el área de polímeros se ha tratado de encontrar aquellos materiales con los cuales se elaboren lentes de contacto que sean los más seguros posibles durante su uso, y que, evidentemente proporcionen una adecuada transmisión de oxígeno al ojo.

Esta tesis se basa en dos experimentos realizados por Bonanno y sus colaboradores en los años 2002 y 2009 [14, 15]. En ambos experimentos se propone medir la *tensión de oxígeno* o presión parcial de oxígeno en la lágrima durante el uso de lentes de contacto de hidrogel (Hy) e hidrogel-silicona (Si-Hy) convencionales.

Bonanno y sus colaboradores obtuvieron mediciones para la P_{O_2} en la lágrima a ojo abierto y una estimación de la tensión de oxígeno a ojo cerrado, esto midiendo el cambio en la tensión de oxígeno de la lágrima después de 5 minutos de mantener cerrado el ojo.

Considerando los resultados de éste experimento y utilizando nociones de termodinámica, se hizo en esta tesis para cada lente un análisis de los cambios en el tiempo que presenta la córnea a diferentes presiones parciales de oxígeno. Para lo cual se presentan los *tiempos de relajación*³ asociados a los datos obtenidos en el experimento de Bonanno.

¹La presión parcial de un gas en una mezcla o solución, sería la presión de dicho gas si se eliminaran repentinamente todos los demás componentes de la mezcla o solución y sin que hubiese variación de temperatura.

²Estado anormal producido por exceso de ácidos en los tejidos.

³Es el tiempo de adaptación de la córnea a los cambios en la presión parcial de oxígeno, o dicho de otra forma, es el tiempo que le toma a la córnea alcanzar su estado estacionario después de haber sufrido cambios en su cantidad de oxígeno.

La relación de los tiempos de relajación con el coeficiente de difusión ha indicado el posible hecho de que la córnea reaccione de forma tal que tuvieramos subdifusión e incluso en algunos casos superdifusión. Indicando con ello que la córnea está teniendo un comportamiento reactivo a los cambios en la presión parcial de oxígeno. Así mismo queda indicado del análisis de los resultados para los diferentes lentes de contacto, cuáles son los que dotan de una cantidad de oxígeno adecuada a la córnea, que han resultado ser los lentes de hidrogel-silicona (Si-Hy).

En esta tesis se propone un modelo de ajuste para determinar los tiempos de relajación de la córnea para distintos lentes, con la finalidad de encontrar la distribución de dichos tiempos a diferentes tensiones de oxígeno.

El nuevo modelo de ajuste presentado en esta tesis no solo describe mejor el conjunto de datos arrojados por el experimento, sino que también toma en cuenta la información del propio lente, a saber; el tiempo que tarda el oxígeno en cruzarlo. De esta forma se conoce la reacción directa de la córnea. Los resultados que se obtuvieron en éste trabajo se enumeran a continuación:

- Se reporta una nueva colección de datos de permeabilidad, transmisibilidad y coeficientes de difusión de oxígeno para los diferentes lentes utilizados en los experimentos de Bonanno.
- Se dan a conocer los tiempos de retardo para lentes fabricadas con hidrogel y para las fabricadas con hidrogel-silicona.
- Se presenta la distribución de los tiempos de relajación para diferentes presiones parciales de oxígeno.
- Se da una estimación del coeficiente de difusión de oxígeno de la córnea durante el uso de estos lentes.

La contribución de éste trabajo puede ayudar a comprender mejor los procesos que se presentan en la córnea durante el uso de lentes de contacto, así como la respuesta de ella ante las variaciones de la cantidad de oxígeno en la lágrima de la interfaz córnea-lente.

Introducción

0.1. Antecedentes

La córnea es la parte frontal transparente del ojo que cubre el iris, la pupila y el humor acuoso. El humor acuoso o líquido acuoso es un líquido incoloro que se encuentra en la parte anterior del ojo que sirve para nutrir y oxigenar las estructuras del globo ocular que no tienen aporte sanguíneo tal como la córnea y el cristalino. La córnea es una parte importante de las funciones principales del ojo y no es tan solo una lente, ya que es el tejido con mayor densidad de terminaciones nerviosas en el cuerpo humano. [33]

La córnea es un tejido conjuntivo⁴ avascular⁵ y permite la refracción y la transmisión de la luz. Su forma consiste básicamente en una lente convexa vista desde el exterior del ojo, en contacto íntimo con la película lagrimal precorneal, y otra cara posterior, bañada por el humor acuoso. La córnea se compone de un epitelio estratificado escamoso⁶, un estroma de tejido conectivo y de una monocapa celular endotelial⁷.

Como ocurre con cualquier órgano o tejido del cuerpo, la córnea necesita de un adecuado suministro de oxígeno para funcionar correctamente. En diversos artículos [14, 15, 23, 24] se ha reportado la cinética del consumo de oxígeno⁸ obtenida a partir de las variaciones de dicha tensión en el transitorio⁹ entre la parte posterior del lente y la película lagrimal. Como la difusividad del oxígeno y consumo en la córnea humana no han sido medidos directamente, algunos autores tales como Bonanno, Larrea, Alvord y Chhabra [8, 14, 15, 23, 24, 56]; han propuesto modelos ma-

⁴Tejido que establece conexión con los otros tejidos y sirve de soporte a diferentes estructuras del cuerpo.

⁵Que no tiene vasos sanguíneos.

⁶Un epitelio escamoso estratificado consiste en células epiteliales escamosas (aplanadas), establecidas en capas sobre una membrana basal. Sólo una capa está en contacto con dicha membrana basal; Las otras capas se unen una a la otra para mantener la integridad de la estructura.

⁷El endotelio se puede definir como una monocapa que separa los tejidos de la sangre.

⁸Cantidad de oxígeno que atraviesa una sección transversal de la córnea por unidad de tiempo. Sus unidades pueden ser $\mu\text{l}\cdot\text{cm}^2 \cdot h$, donde l significa litros y h horas.

⁹Estado en el que las propiedades del sistema varían con el tiempo y evolucionan desde un estado inicial hacia un estado final estacionario.

temáticos dependientes del tiempo para la difusión del oxígeno, lo cual permite la estimación del consumo y difusividad corneal. Aunque el consumo de oxígeno en la córnea es el resultado de su metabolismo celular y depende de un gran número de factores, Chhabra et al. asumen que el consumo de oxígeno sólo depende de la presión parcial de oxígeno [23]. Hay que señalar que cuando hay un déficit de oxígeno, este modelo no describe las reacciones que tienen lugar en la córnea, tales como acidez e hinchazón.

El consumo de oxígeno corneal está directamente relacionado con la tensión de oxígeno en la interfaz lágrima-córnea, de ahí que conocer como es el comportamiento de las distintas P_{O_2} cuando se utilizan lentes de contacto, e idear una forma para estimar el tiempo que le toma a esta tensión de oxígeno en la córnea volver a la normalidad, después de una perturbación momentánea de aproximadamente 5 o 6 minutos para las condiciones de ojo abierto, sea de mucho interés en esta área. A éste tiempo le llamaremos *tiempo de relajación*.

0.2. Motivación

La motivación surge de querer conocer más ampliamente cuáles son los efectos de la baja en la presión parcial de oxígeno en la córnea mientras se utilizan lentes de contacto, así como saber cuál es el tiempo que tarda la córnea en recuperar sus niveles adecuados de oxígeno ante el cierre del ojo por 5 o 10 minutos con la lente puesta. El otro incentivo fue el de encontrar cuáles de éstos lentes son los más seguros para el ojo humano. Los que (entre otras cosas) ofrecen una mayor transmisibilidad de oxígeno a la córnea.

0.3. Objetivos

Se piensa que todos los materiales conducen el oxígeno por los métodos de difusión de Fick y describen coeficientes de difusión de acuerdo al modelo de Movimiento Browniano. El objetivo es hacer ver que hay características intrínsecas de los tejidos avasculares de la córnea que hacen que la difusión de Fick¹⁰ puede darse de manera superdifusiva o subdifusiva dependiendo de la presión parcial de oxígeno, por lo que va a constituir de gran utilidad separarla en sus diferentes casos. Así, el principal objetivo es crear un modelo que nos permita un adecuado análisis del comportamiento de la córnea cuando se usan lentes de contacto y describir como es que reacciona esta ante los distintos materiales de los cuales están hechos.

¹⁰Las leyes de Fick sobre la difusión son leyes cuantitativas, escritas en forma de ecuación diferencial que describen matemáticamente al proceso de difusión de materia o energía en un medio en el que inicialmente no existe equilibrio químico o térmico. Reciben su nombre del médico y fisiólogo alemán Adolf Fick (1829-1901), que las derivó en 1855. Estas leyes pueden ser utilizadas para resolver el coeficiente de difusión, D . Se puede utilizar la primera relación de Fick para derivar la segunda relación, la cual resulta idéntica a la ecuación de difusión.

0.4. Justificación

En laboratorios especializados se ha logrado medir la presión parcial de oxígeno en la interfaz de la lente-lágrima a la entrada de la córnea. Estas mediciones se han realizado por medio de equipos de fluorescencia de gran precisión. Sin embargo, aún no existe un análisis adecuado que nos permita conocer como reacciona la córnea ante el uso de lentes de contacto de hidrogel (Hy) e hidrogel-silicona (Si-Hy).

0.5. Metodología

En el experimento utilizado para conocer los tiempos de relajación se usó la desintegración por fosforescencia sensible al oxígeno de BSA-porfirina. En la parte interior de un lente de contacto se agregaron gotas de porfirina y el lente se dejó reposar durante la noche. Por la mañana se lavó y a continuación se le colocó el lente al sujeto en el ojo derecho, se cerró el ojo, se puso una paleta de plástico en frente del ojo cerrado para dar oscuridad y después de la paleta se colocó el equipo detector. Pasado un tiempo se quitó la paleta, se abrieron los ojos y el equipo empezó a medir, el equipo mide concentración de oxígeno y está calibrado para que midiendo la luz de emisión del ojo se obtenga la concentración de la presión parcial de oxígeno en el. Se realizó esto con cada uno de los voluntarios en el experimento. De esta manera la distribución de los datos obtenidos es en el tiempo, de donde se pueden obtener directamente por ajuste de una exponencial los tiempos de relajación de la córnea. Después de estudiar éste ajuste, se realizó una modificación al modelo, con el fin de conocer la parte reactiva y pasiva del sistema *córnea + lente*.

0.6. Hipótesis

Suponiendo que se valen las leyes de difusión de Fick y dado que la córnea tiene un tiempo de respuesta para la adaptación a los cambios de la presión parcial de oxígeno en ella, se estudió la difusión de oxígeno a través de la córnea. Con esto se quiso conocer la reacción que tiene la córnea cuando la difusión de oxígeno hacia ella se ve afectada por el uso de una lente de contacto. Se ha analizado únicamente el comportamiento temporal del sistema córnea con lente de contacto. El comportamiento espacial se deja abierto para un estudio posterior, para enfocar y analizar el consumo de oxígeno en los distintos estratos de la córnea.

0.7. Contenido de la tesis

Capítulo 1: Se presenta la fisiología de la córnea, sus componentes y su metabolismo.

Capítulo 2: Se presenta un modelo con condiciones a la frontera de la córnea adherida a un lente

de contacto, y se establecen las ecuaciones de transporte para describir la difusión de oxígeno en la córnea y en la lente.

Capítulo 3: Se dan a conocer los experimentos en los cuales se basa éste trabajo. Primero se presenta el modelo propuesto para el ajuste y después los resultados obtenidos en ellos.

Capítulo 4: Se establece la distribución de los tiempos de relajación de la córnea ante las diferentes presiones parciales de oxígeno, obtenidas haciendo uso de los tiempos de retardo de cada una de las lentes. Se comparan con los coeficientes de difusión al oxígeno en la córnea durante el uso de estas lentes.

Capítulo 5: Se presentan las conclusiones del trabajo realizado.

Capítulo 1

Fisiología de la córnea

1.1. Introducción: El ojo

El ojo es un órgano que detecta la luz y es la base del sentido de la vista. Su función consiste básicamente en transformar la luz visible en señales eléctricas que son enviadas al cerebro a través del nervio óptico. El órgano de la visión está compuesto por los párpados, los globos oculares, el aparato lagrimal y los músculos extraoculares. El globo ocular se mantiene en su posición gracias a los músculos extraoculares. La visión binocular, con la participación de ambos ojos, permite apreciar las imágenes en tres dimensiones [73].

El ojo humano posee un lente transparente, biconvexo, flexible y avascular llamado *crystalino*, que es ajustable según la distancia y cuyo propósito principal consiste en permitir enfocar objetos situados a diferentes distancias. Frente al cristalino se encuentra el *iris*, que es la membrana coloreada y circular del ojo que separa la cámara anterior de la cámara posterior. La *pupila* es una estructura del ojo que consiste en un orificio situado en la parte central del iris por la cual penetra la luz al interior del globo ocular, es una abertura dilatada y contráctil, de color negro que tiene la función de regular la cantidad de luz que le llega a la retina, en la parte posterior del ojo [82]. El diámetro de la pupila está regulado por el iris, el cual controla la dilatación y contracción de ella. La luz penetra a través de la pupila, atraviesa el cristalino y se proyecta sobre la retina, para transformarse gracias a unas células llamadas fotorreceptoras, en impulsos nerviosos que son trasladados a través del nervio óptico al cerebro [77].

La forma del ojo es aproximadamente esférica, mide aproximadamente 2.5 cm de diámetro y está lleno de un gel transparente llamado *humor vítreo* que rellena el espacio comprendido entre la retina y el cristalino.

La *retina* es la capa más interna del ojo. La retina es sensible a los estímulos luminosos y está conectada con el cerebro mediante las fibras del nervio óptico. La *papila óptica* es el lugar por donde sale de la retina el nervio óptico. En la papila no existen células sensibles a la luz por lo que se conoce también como *punto ciego*. En la retina se pueden diferenciar varias partes, la más importante es la mácula, que es la zona con mayor agudeza visual. En el centro de la mácula se encuentra la *fóvea* que es un área muy pequeña, formando una depresión, extremadamente sensible a la luz. La fóvea es el área de la retina donde se enfocan los rayos luminosos y se encuentra especialmente capacitada para la visión aguda y detallada. Cualquier daño en la fóvea tiene importantes consecuencias en la capacidad visual [37].

En la porción anterior del ojo se encuentran dos pequeños espacios: la *cámara anterior* que está situada entre la córnea y el iris, y la *cámara posterior* que se ubica entre el iris y el cristalino. Estas cámaras están llenas de un líquido que se llama *humor acuoso*, cuyo nivel de presión, lla-

mado presión intraocular, es muy importante para el correcto funcionamiento del ojo. El humor acuoso humedece el cristalino, garantiza su nutrición y contribuye a mantener la forma de la porción anterior del ojo.

La pared del ojo está formada por tres capas:

La capa externa, que incluye la *esclerótica* (La esclerótica es una membrana de color blanco, gruesa y rica en fibras de colágeno que constituye la capa más externa del globo ocular. Su función es la de darle forma y proteger a los elementos internos. Coloquialmente a la parte anterior y visible de la esclerótica se le llama el blanco del ojo. [82]) y pegándose en la parte anterior de ella está la córnea transparente.

La capa media, incluyendo coroides, que contiene abundantes vasos sanguíneos, el tejido conjuntivo del cuerpo ciliar¹ y el iris. [37]

La capa interna se llama retina, en la que se encuentran las células sensibles a la luz (los bastones y los conos), recubiertas por una lámina externa de células epiteliales que contienen melanina. Externamente, la retina descansa sobre la coroides; internamente, está en contacto con el humor vítreo.

La parte anterior del globo ocular está cubierta por la córnea, una estructura transparente y resistente que carece de vasos sanguíneos. La córnea tiene estructura hemisférica, permite el paso de la luz y protege al iris. El cristalino está detrás de la córnea y es la lente u objetivo del ojo. La luz se refracta en la córnea y el cristalino y después se proyecta sobre la retina [37].

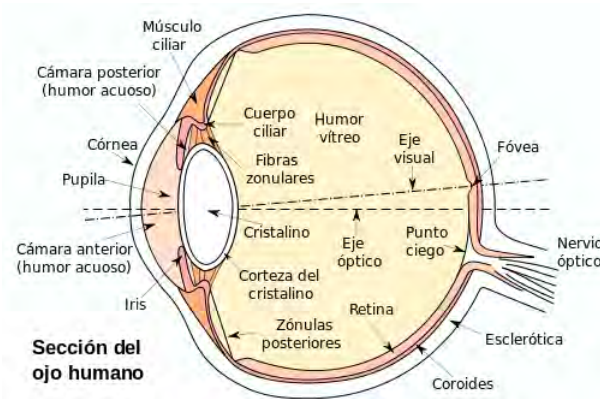


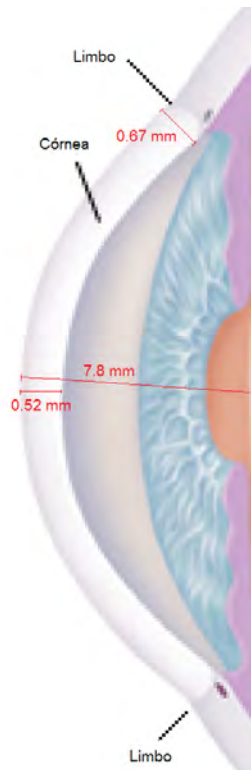
Figura 1.1: Esquema transversal del ojo humano.

¹El cuerpo ciliar es una parte del ojo situada entre el iris y la región anterior de la retina, responsable de la producción del humor acuoso y del cambio de forma del cristalino, necesario para lograr un correcto enfoque.

1.2. La Córnea

La *córnea* es el elemento óptico externo más transparente y se inserta en la esclerótica. Ambas están compuestas por fibras proteicas y juntas forman la capa exterior del ojo y le dan a éste su forma.

La esclerótica está aplanada en su mitad anterior. En esta esfera aplanada está la córnea [63]. A la unión de la córnea y la esclerótica se le llama el *limbo*. Hay una depresión, conocida como el surco corneal o el surco externo de la esclerótica, esta depresión está llena de tejido conjuntivo suave.



La córnea está separada del aire sobre la superficie anterior por una película acuosa continuamente renovada que son las lágrimas, las cuales se encargan de proteger este tejido altamente especializado del secado y de contaminantes irritantes en el aire. El espesor in vivo de la córnea humana en su región central es de aproximadamente 0.52 mm, espesándose a aproximadamente 0.67 mm en el limbo. El radio central de la curvatura corneal es de aproximadamente 7.8 mm (con alguna variación) [37].

Figura 1.2: Córnea (esquema transversal)

La estructura corneal es compleja cuando se estudia en detalle pero se puede dividir en cinco capas reconocibles en humanos (excluyendo la película lagrimal de recubrimiento). De anterior a posterior, estas capas son: el epitelio con su membrana basal, la capa de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio. El epitelio y el endotelio son capas puramente celulares, de aproximadamente $50\mu\text{m}$ y $5\mu\text{m}$ de espesor, respectivamente. El estroma es el elemento estructural principal, que representa aproximadamente el 90 % del espesor total de la córnea. La membrana de Bowman es una modificación del estroma, y la membrana de Descemet es la membrana basal de la capa de células endoteliales; estas son bastante delgadas.

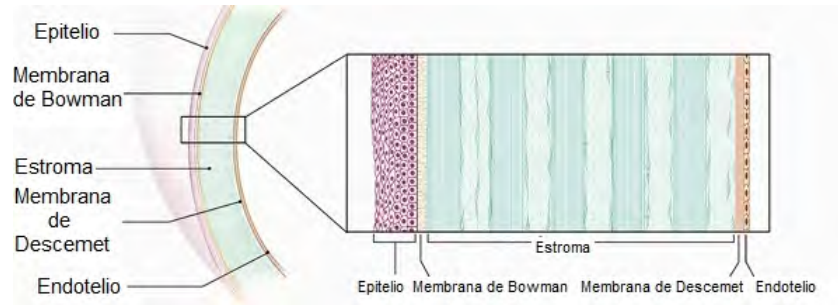


Figura 1.3: Esquema de las capas de la córnea.

Muchas propiedades de la córnea son de especial interés porque se relacionan de una manera u otra con el mantenimiento de la transparencia corneal. Entre ellas se encuentran: (1) propiedades mecánicas del tejido, (2) propiedades ópticas, (3) propiedades de transferencia de masa, (4) nutrición, (5) respuesta a los cambios en el medio ambiente, y (6) crecimiento y reparación. Los médicos están interesados en la respuesta corneal a la enfermedad, la abrasión y particularmente al desgaste de ella debido a las lentes de contacto.

Estructura y modelo de la córnea

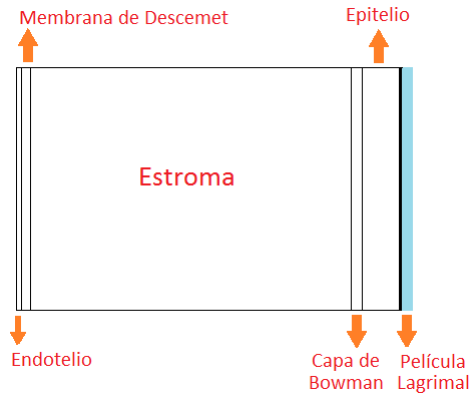


Figura 1.4: Modelo de la Córnea



Figura 1.5: Ojo humano.

La capa más externa de la córnea consiste de *epitelio* estratificado montado en una membrana basal. Se compone de varios tipos de células; junto a la membrana basal están las células basales (de forma columnar), luego dos o tres filas de células de ala y cerca de la superficie son dos o tres capas de células escamosas de superficie delgada (o células superficiales). Las superficies externas de las células escamosas tienen proyecciones llamadas microvellosidades que se extienden dentro de la capa de mucina de la película lagrimal² precorneal y se presume que ayudan a retener la película lagrimal. El epitelio en humanos tiene un grosor de aproximadamente 50 a 60 μm . El epitelio corneal recibe su inervación de los nervios de la conjuntiva³ y del estroma. El ciclo de vida de las células epiteliales es de aproximadamente una semana [5].

²La película lagrimal no se compone de una sola capa, sino que está formada por tres capas muy delgadas, que son:

Capa oleosa o lipídica. Es la capa más superficial de las tres. Se caracteriza por ser de naturaleza oleosa.

Capa acuosa. Es la capa intermedia y la de mayor espesor. Está formada por sales, proteínas, glucosa y electrolitos entre otros componentes.

Capa mucina, es la capa interna, la más próxima a la córnea y la más fina de las tres.

³La conjuntiva es una membrana mucosa transparente que tapiza el globo ocular desde el limbo hasta los fondos de saco conjuntivales. Cubre por lo tanto a la esclerótica y se le conoce como conjuntiva bulbar, y también a la superficie posterior de los párpados y se le conoce como conjuntiva palpebral. Ayuda a lubricar el globo ocular, produciendo mucosidad y lágrimas, aunque estas en una cantidad menor que las glándulas lagrimales.

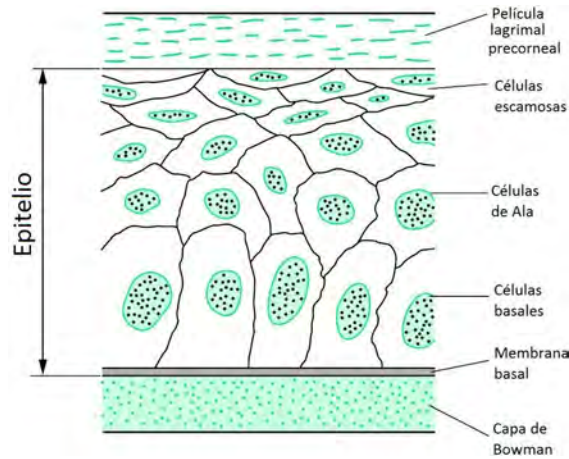


Figura 1.6: Diagrama que muestra las varias capas del epitelio corneal.

La lámina limitadora anterior, o *membrana de Bowman*, es una porción del estroma subyacente que tiene aproximadamente 8 a 12 μm de espesor. Es acelular, y está compuesto por fibras de colágeno muy finas. Su superficie anterior es distinta, pero su aspecto posterior se mezcla con el estroma.

El *estroma corneal* (también llamado la sustancia propia) es la capa más gruesa de la córnea con 500 μm [84] de grosor y situada detrás de la capa de Bowman y frente a la membrana de Descemet. El estroma es el componente estructural principal de la córnea y representa aproximadamente el 90% del espesor total de la córnea y da a ella su fuerza, elasticidad y forma. El estroma está constituido por un 80% de agua y 20% de sólidos. Contiene aproximadamente 300 capas de fibras de colágeno paralelas en el centro de la córnea y llegando a cerca de 500 capas en el limbo, estas fibras de colágeno guardan la misma distancia entre si y es lo que le da la transparencia a la córnea. El alto contenido de agua en el estroma es uno de los responsables del fenómeno de la presión de hinchamiento en la córnea. El estroma contiene algunas células, en su mayoría queratocitos que sirven para regenerar las fibras de colágeno [37].

La lámina limitadora posterior, o *membrana de Descemet*, es la membrana basal de la capa de células endoteliales. Esta membrana va aumentando su grosor durante toda la vida de aproximadamente 5 μm a más de 10 μm , debido a su secreción continua por las células endoteliales. Es fuerte y parcialmente elástica, compuesta de filamentos de colágeno y glicoproteínas⁴. La membrana normal de Descemet se compone de una capa ancha anterior de 3 μm (formada antes del nacimiento) y de una capa posterior no homogénea más gruesa que crece a lo largo de toda la vida [85].

⁴Las glucoproteínas o glicoproteínas son moléculas compuestas por una proteína unida a uno o varios carbohidratos.

El *endotelio* corneal es la capa posterior de la córnea y consiste en una sola capa de células, de aproximadamente $5\mu m$ de espesor unidas entre sí y predominantemente de forma hexagonal. El borde posterior está en contacto directo con el humor acuoso mientras el borde anterior está en contacto con la membrana de Descemet. El endotelio es la estructura responsable de la deshidratación relativa del estroma corneal. El endotelio recibe la mayor parte de su energía de la degradación oxidativa de los carbohidratos a través del ciclo de Krebs. En el ojo adulto normal la densidad celular varía de alrededor de $3,000$ células/ mm^2 en el centro de la córnea a aproximadamente $2,000$ células/ mm^2 en la periferia.

1.3. Metabolismo de la Córnea

La forma en que la energía química se conserva y se transporta es por medio de la molécula llamada trifosfato de adenosina o ATP, la cual está formada por una base nitrogenada adenina ($C_5H_5N_5$), unida al primer carbono de un azúcar de tipo pentosa que es la ribosa ($C_5H_{10}O_5$), que en su quinto carbono tiene enlazados tres grupos fosfato (HPO_4). La adenosina está formada por adenina y ribosa, que se unen eliminando agua (H_2O) y quedando esta unión en $C_{10}H_{13}N_5O_4$. Los grupos fosfato se unen entre sí por el oxígeno que comparten, éste grupo se une a la adenosina compartiendo un oxígeno. Por lo tanto la fórmula molecular del ATP es $C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$. El ATP es la principal fuente de energía para la mayoría de las funciones celulares y su estructura química se representa en la figura 1.7. Una observación detenida de la figura nos indica que su estructura molecular revela la exposición de cargas del mismo signo, de manera que se asemeja a un resorte comprimido en disposición de saltar y por tanto con capacidad de producción de energía cuando se rompan alguno de los enlaces.

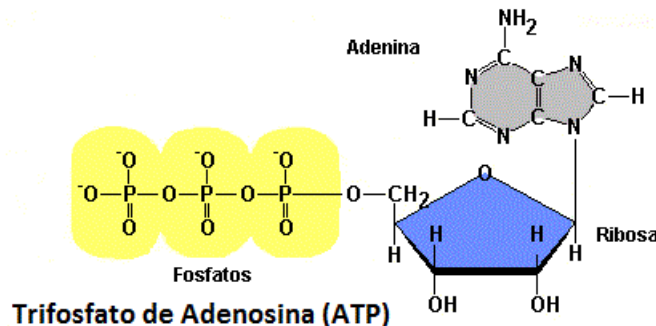


Figura 1.7: Estructura de la molécula de ATP.

La molécula de ATP se obtiene en la respiración de los heterótrofos, durante el ciclo de Krebs⁵.

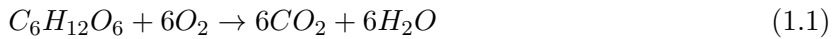
⁵El ciclo de Krebs (ciclo del ácido cítrico o ciclo de los ácidos tricarbóxicos) es una ruta metabólica, es decir,

El metabolismo celular corneal consiste en la descomposición de la glucosa principalmente por dos vías: el ácido tricarbóxico (TCA) o el ciclo de Krebs (glucólisis aeróbica) en presencia de oxígeno y la vía Embden-Meyerhof (glucólisis anaeróbica) sin consumo de oxígeno [54].

En el ciclo de Krebs se consume oxígeno y se producen 36 moléculas de ATP, que representan un alto rendimiento comparado con el caso de carencia de oxígeno. Pues si no hay suficiente cantidad de oxígeno disponible o el organismo es incapaz de continuar con el proceso oxidativo, el proceso sigue una ruta anaeróbica; la fermentación de la glucosa, en la cual se producen solo 2 moléculas de ATP. [89]. El suministro de glucosa corneal constituye el 90 % de glucosa exógena. El resto es de glucógeno y glucosa endógena. [74].

La energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) se genera por la descomposición de 1 mol de glucosa en agua y dióxido de carbono, primero por glucólisis⁶ anaeróbica produciendo 2 moles de ATP. En ausencia de oxígeno, este proceso se termina aquí en ácido pirúvico⁷, que posteriormente se convierte en ácido láctico⁸. Si hay oxígeno disponible el ciclo convencional de Krebs sigue, transformando ácido pirúvico a CO_2 y agua para producir 36 moles de ATP. [54]

Es decir, La descomposición aeróbica de la glucosa en el ciclo de Krebs requiere el consumo de un mol de glucosa y seis moles de oxígeno para producir seis moles de dióxido de carbono y seis de agua. Con lo cual se producen 36 moles de trifosfato de adenosina (ATP) por cada mol de glucosa consumida [24].



La descomposición anaeróbica de la glucosa requiere el consumo de un mol de glucosa para producir dos moles de ácido láctico. En este caso, solo se producen dos moles de ATP por cada mol de glucosa consumida. Por lo tanto, el consumo anaeróbico de glucosa sigue la reacción



En el caso de los conejos, se tiene que para una córnea normal alrededor del 85 % de la degradación de la glucosa corneal ocurre a través de la glucólisis anaeróbica, mientras que el resto se descompone a través del metabolismo aeróbico. Debido a que la fisiología corneal humana es similar a la de los conejos, asumimos esta misma proporción de reacción como una línea base

una sucesión de reacciones químicas, que forma parte de la respiración celular en todas las células aeróbicas, donde es liberada energía almacenada a través de la oxidación derivada de carbohidratos, grasas y proteínas en dióxido de carbono y energía química en forma de trifosfato de adenosina (ATP).

⁶La glucólisis es la vía metabólica encargada de oxidar la glucosa con el fin de obtener energía para la célula.

⁷El ácido pirúvico es un compuesto orgánico clave en el metabolismo.

⁸El ácido láctico es un compuesto químico que desempeña importantes roles en procesos bioquímicos, se produce a partir del ácido pirúvico a través de la enzima catalizadora lactato deshidrogenasa (LDH) en procesos de fermentación.

para el metabolismo en la condición saludable de ojo cerrado sin lente. Durante la hipoxia, la degradación de la glucosa a través de la glucólisis anaeróbica da como resultado la producción de más ácido láctico, mientras que la glucólisis aeróbica disminuye. En términos más simples; cuando hay una falta de oxígeno en la córnea esto podría provocar un exceso de ácido o acidosis. La mayoría del consumo de glucosa en la córnea (tal vez el 90 %) ocurre en el epitelio [54]. El glucógeno⁹ almacenado también se encuentra en el epitelio. Se ha demostrado que las reservas de glucógeno epitelial disminuyen con el uso de las lentes de contacto. El uso de las lentes de contacto también conduce a una redistribución de la deshidrogenasa del ácido láctico epitelial (una enzima que convierte el ácido pirúvico en ácido láctico durante el metabolismo anaeróbico). Ambos cambios están presumiblemente relacionados con la hipoxia corneal [37]. Se cree que la glucosa y los aminoácidos requeridos metabólicamente son transportados a la córnea a partir del humor acuoso [44].

La película lagrimal puede ser intuitivamente aceptada como una fuente potencial importante de glucosa para el epitelio debido a su proximidad. La permeabilidad epitelial a la glucosa, sin embargo, como con otros compuestos solubles en agua, es baja. Las lágrimas también tienen una concentración de glucosa muy baja (alrededor de 3 mg/100 ml) y probablemente no pueden satisfacer las necesidades de la córnea.

Por lo tanto, se cree que la fuente de glucosa para la respiración en las células de la córnea es el humor acuoso, donde la concentración es 124 mg/100 ml, o bien 40 veces la de las lágrimas.

El movimiento del oxígeno en la córnea es importante al analizar los efectos del uso de lentes de contacto. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que incluso en ausencia de una lente de contacto, el estado de hidratación y salud de la córnea parece estar íntimamente conectado con la disponibilidad de oxígeno para este tejido.

⁹El glucógeno es una biomolécula de reserva energética formado por cadenas ramificadas de glucosa; no es soluble en agua, por lo que forma dispersiones coloidales (de dos o más fases).

Capítulo 2

Transporte de oxígeno en la córnea

2.1. Fundamentos teóricos

Entre las propiedades de los lentes de contacto, una de las más importantes es su permeabilidad a los gases, principalmente oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2). El oxígeno es necesario para el metabolismo de todas las células corneales. La córnea recibe el oxígeno principalmente de la atmósfera cuando los párpados están abiertos, y de la circulación sanguínea en la conjuntiva palpebral cuando los párpados están cerrados. El CO_2 es un producto del metabolismo celular que, en parte, se transfiere a través de la lágrima hacia la atmósfera. En general los polímeros que se utilizan para la fabricación de lentes de contacto son más permeables al dióxido de carbono que al oxígeno, por ello las lentes de contacto se han caracterizado casi exclusivamente por su permeabilidad al oxígeno. Si la transmisión de oxígeno a la córnea a través de un lente de contacto es adecuada, también lo será la transmisión del CO_2 del lente hacia la atmósfera [20].

El coeficiente de *permeabilidad* de oxígeno en un material dado se define como el producto

$$\text{Permeabilidad} = D \times k$$

Donde D es el coeficiente de *difusión* (medido en $\frac{cm^2}{seg}$) que representa la cantidad de oxígeno que pasa a través de la unidad de área del material en una dirección dada, en un segundo.

Y k es el coeficiente de *solubilidad* del oxígeno en el material (en $\frac{cm^3_{STP}}{cm^3mmHg}$)¹ que representa los cm^3 de oxígeno que se disuelven en un cm^3 del material a 760 mmHg (1 atm \equiv 760 Torr \approx 760 mmHg) de presión. De aquí que el coeficiente de permeabilidad al oxígeno de los materiales usados en la fabricación de lentes de contacto se exprese convencionalmente por el símbolo Dk . La unidad con que se expresa la permeabilidad en lentes de contacto es el *barrer*. Barrer es una unidad de permeabilidad a los gases que no pertenece al SI [78]. Fue nombrada así por Richard Barrer.

$$1 \text{ barrer} = 10^{-10} \frac{cm^3_{STP} \cdot cm}{cm^2 \cdot s \cdot cmHg}$$

Para convertir al sistema CGS $1 \text{ barrer} = 1 \frac{g \cdot cm}{sec \cdot cm^2 \cdot bar}$

Mientras que el producto Dk es un coeficiente característico de los materiales de lentes de contacto, el coeficiente de *transmisibilidad* de oxígeno (Dk/L) es un coeficiente característico de cada lente con un espesor L (en cm) para el material de permeabilidad Dk .

¹Aquí 'STP' indica que, dado que el volumen del gas cambia dependiendo de la temperatura y la presión, se ha convertido a temperatura y presión estándar. "Standard Temperature and Pressure" se refiere a la temperatura absoluta de 273.15 K (Kelvin) y a la presión de $1.01325 \times 10^5 Pa$ (pascal); o lo que es lo mismo, a 0 C° y 1 atm. Así, el ' cm^3_{STP} ' es un centímetro cúbico estándar, que es una unidad de cantidad de gas en lugar de una unidad de volumen. Representa la cantidad de moléculas de gas o moles que ocuparía un centímetro cúbico a temperatura y presión estándar, según lo calculado a través de la ley de los gases ideales.

Como los lentes de contacto de uso ordinario en la corrección de los defectos de refracción no tienen un espesor uniforme, el espesor del lente suele expresarse como un espesor central o como espesor promedio entre varias determinaciones en lugares entre el borde y el centro del lente. Dependiendo de dónde se mida el espesor, la transmisibilidad variará, aún cuando las condiciones de la determinación se mantengan constantes. Se emplean las unidades *barrers/cm* para determinar la transmisibilidad de un material [20].

La permeabilidad al oxígeno ha sido un desafío para los investigadores que trabajan en el campo de la ingeniería de los materiales empleados para lentes de contacto. Investigaciones clínicas han puesto de manifiesto que la córnea necesita un suministro constante de oxígeno desde la atmósfera ambiente. Dicha cantidad requiere de un mínimo comprendido entre 5 y 7.5 $\mu l/cm^2h$ (donde l es litros y h es horas) [19,47]. Cuando los ojos están abiertos, la córnea se encuentra en contacto con el oxígeno atmosférico a la presión parcial de alrededor de 155 mmHg (1 mmHg= 1.000 000 142 Torr) correspondiente al porcentaje de oxígeno en el aire de 20.9% al nivel del mar. Así pues, la transmisibilidad al oxígeno a través de las lentes de contacto es el parámetro más importante ya que gobierna la respuesta fisiológica de la superficie ocular mientras la lente se lleva puesta. Una inadecuada oxigenación de la córnea podría provocar hinchamiento corneal [35] y disminución del espesor epitelial [32]. Otro grave problema que puede ocasionar la lente de contacto, además de una mala oxigenación, es la posible formación de depósitos de microorganismos de 15 a 50 μm de diámetro, que producen un envenenamiento de los poros en la lente y generan fundamentalmente iluminación inversa como consecuencia de su elevado índice de refracción ². Dichos microorganismos pueden aparecer sobre el epitelio corneal dando lugar a posibles alteraciones fisiológicas y dando pie a complicaciones en la salud de la córnea.

Cuando los ojos están cerrados el oxígeno tiene que pasar a través de la conjuntiva palpebral donde la presión es del orden de 55 mmHg [35]. Por tanto, la condición de ojos cerrados parece ser una base ideal para conocer el requerimiento de oxígeno mínimo en la córnea. Después de dormir durante toda la noche el hinchamiento corneal aumenta un 4%. Holden y colaboradores [49] han encontrado que una presión equivalente de oxígeno (*OEP*) de alrededor de 74 mmHg junto a la superficie anterior de la córnea es suficiente para prevenir el hinchamiento corneal. Dicha cantidad es aproximadamente la mitad de la presión parcial del oxígeno en la atmósfera ambiente, es decir un *OEP* aproximado del 10%.

Así pues, si a un ojo desnudo le colocamos una lente de contacto, esta impide el normal funcio-

²En los lentes blandos es el depósito más común y una de las mayores causas de alergia. Las proteínas se adhieren a la superficie del lente y se comportan como un cuerpo extraño que va a irritar la conjuntiva, aparecen como una película semiopaca de color blanco grisáceo.

namiento de la difusión de oxígeno desde el aire atmosférico hacia la córnea y por tanto, será importante diseñar lentes de contacto que tengan, además de unas buenas características ópticas y mecánicas, una buena transmisibilidad al oxígeno. En este sentido, Holden and Mertz [48] han predicho que las lentes de contacto de uso prolongado deben proveer una transmisibilidad al oxígeno de por lo menos alrededor de 34 *barrer/cm*, mientras que este valor debería aumentar hasta unos 84 *barrer/cm* ($EOP=17.9\%$) para garantizar niveles fisiológicos adecuados y así prevenir hipoxias y edemas corneales en uso prolongado.

En particular, la parte interna de la célula epitelial necesita oxígeno para producir ácido láctico que a su vez se redistribuye por difusión en el estroma corneal. Cuando el ácido láctico disuelto alcanza la capa celular endotelial, este no puede atravesarla y queda retenido en el estroma. Si existe una baja de oxígeno en la córnea, el estroma tomará agua (la cual pasa más fácilmente a través del endotelio) del humor acuoso para compensar la falta de oxígeno. Así, la presión osmótica del estroma se incrementa debido al ácido láctico retenido y este aporte extra de agua. A consecuencia de la redistribución del ácido láctico en el estroma el hinchamiento es una función de la disminución de la cantidad total de oxígeno suministrado [39].

Ahora bien, los materiales que permiten una buena oxigenación para el buen funcionamiento de la córnea juntamente con unas buenas prestaciones en cuanto a comodidad y adherencia, todavía es materia de investigación. Actualmente nuevos polímeros denominados silicona-hidrogel han proporcionado un notable avance en cuanto a la elevada permeabilidad al oxígeno. Por otro lado, recientes estimaciones realizadas por Harvitt y Bonanno [46] acerca de los requerimientos metabólicos de la córnea bajo condiciones de hipoxia han conducido a estimar un mínimo de transmisibilidad en torno a 125 *barrer/cm* para el uso prolongado durante el día y la noche. Con este valor se evitaría la hipoxia en la córnea cuando la lente se lleva puesta ininterrumpidamente durante la noche.

Este criterio llega a ser más crítico cuando consideramos lentes de contacto con zonas de espesores central y periférico que dependen de la corrección del índice de refracción. Por esta razón, Papas [68] ha propuesto que para evitar el enrojecimiento del limbo, las lentes de contacto negativas (cuyo espesor es mayor en los bordes que en el centro) deben poseer una transmisibilidad en la periferia de la lente entre 56 y 274 *barrer/cm*.

Como ya se mencionó, los parámetros más importantes a determinar para caracterizar el transporte de oxígeno a través de una lente de contacto son la transmisibilidad (Dk/L) y la permeabilidad (Dk) del material. Este último parámetro es una propiedad intrínseca del material de la lente y es independiente de su forma y espesor L . La permeabilidad puede aumentarse, incrementando el coeficiente de difusión (D) y/o el coeficiente de solubilidad (k). La transmisibilidad, por otro

lado, es un parámetro específico para una lente dada, ya que ella depende del espesor medio de la lente (L_{av}). El espesor medio es importante a la hora de cuantificar la transmisibilidad, ya que dicho valor gobierna el flujo total de oxígeno hacia la córnea y el posible hinchamiento corneal [39].

Para lograr medir el flujo de oxígeno que llega a la córnea después de atravesar la lente se requiere del conocimiento de las características del material que compone la lente. Y de las características fisiológicas de la córnea como son su espesor, permeabilidad, el flujo de oxígeno y de la presión parcial de oxígeno en la interfase lente-córnea, un parámetro que es de antemano desconocido.

Para caracterizar la respuesta fisiológica de la córnea cuando se coloca una lente de contacto, han sido utilizados tres métodos [13]. A continuación se mencionará de manera muy breve y general en qué consiste cada método.

MÉTODOS PARA DETERMINAR LA TENSIÓN DE OXÍGENO EN LA INTERFAZ CÓRNEA-LENTE

Dos de estos métodos están basados en medidas clínicas del Porcentaje Equivalente de Oxígeno (EOP), que es la cantidad de oxígeno que está presente en la interfase lágrima-córnea, con un intervalo de 0 a 21 %, este criterio se establece a nivel del mar [20].

El primero de estos métodos, desarrollado por Hill y Fatt [47], estima la concentración de oxígeno (y la correspondiente presión parcial de oxígeno a nivel del mar) en la interfase lente-córnea usando un electrodo de oxígeno (Electrodo de Clark³) calibrado a la presión atmosférica. La técnica empleada era tan simple como la de colocar el electrodo sobre la córnea inmediatamente después de quitar la lente de contacto y así obtener la concentración de oxígeno que posteriormente se comparaba con el valor que proporcionaba una membrana saturada de aire con un determinado OEP.

El segundo método desarrollado por Mandel y Polse [60], se caracteriza por usar como parámetro de correlación la medida del espesor de la córnea. Para ello, analizan el comportamiento de una lente de contacto situada sobre la córnea midiendo el espesor que en ella se produce y se compara dicho valor con el del espesor de la córnea sometida a un OEP conocido.

El tercer método, usado en primer lugar por Fatt y St. Hellen [42], es un método electroquímico donde se emplea un electrodo de Clark modificado para determinar la transmisibilidad al oxígeno.

Ahora bien, la medida de la transmisibilidad al oxígeno a través del dispositivo experimental es

³Para una breve explicación de en qué consiste el Electrodo de Clark véase el Apéndice A.

una medida donde la presión parcial del oxígeno sobre la superficie de la lente en contacto con el cátodo es cero, mientras que esa misma lente cuando se sitúa sobre la córnea esta sometida a una tensión de oxígeno en la interfase lente-córnea que es distinta de cero.

Diferentes investigadores [48, 60, 65, 66] han combinado los parámetros EOP y Dk/L_{av} para estudiar el hinchamiento de la córnea. El método empleado más a menudo es el que relaciona la transmisibilidad al oxígeno de una lente de contacto con el EOP, obtenido de la concentración de oxígeno existente en la córnea cuando esta tiene una lente colocada. El EOP es la base del concepto de la transmisibilidad biológica aparente al oxígeno (BOAT) introducidas por Fatt y Ruben [38].

Recientes estudios llevados a cabo por Compañ et al., han puesto de manifiesto las diferencias existentes entre las lentes hidrogeles convencionales con aquellas que estan combinadas con poli-silicona. Obteniéndose que aquellas lentes de contacto con una transmisibilidad mayor que 90 Dk/L_{av} unidades (1 unidad $Dk/L_{av} = 10^{-9} \text{ cm}^3 \text{ O}_2 \text{ (STP) cm}^{-2} \text{ s}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$) proporcionan una presión parcial de oxígeno en la interfase córnea-lente suficiente para mantener una buena oxigenación mientras que aquellas otras cuya transmisibilidad sea inferior a 50 Dk/L_{av} proveen un flujo de oxígeno insuficiente para que el metabolismo de la córnea funcione con normalidad y por tanto no serán adecuadas para su adaptación en uso prolongado [26, 27].

2.2. Modelo matemático para cuantificar el valor de la presión parcial de oxígeno en la interfase lente-córnea

2.2.1. Leyes de Fick

Las leyes de Fick sobre la difusión son leyes cuantitativas, escritas en forma de ecuación diferencial, que describen matemáticamente al proceso de difusión de materia o energía en un medio en el que inicialmente no existe equilibrio químico o térmico. Reciben su nombre del médico y fisiólogo alemán Adolf Fick (1829-1901), que las derivó en 1855. Estas leyes pueden ser utilizadas para resolver el coeficiente de difusión, D . Se puede utilizar la primera ley de Fick para derivar la segunda ley, la cual resulta idéntica a la ecuación de difusión [30].

Primera Ley de Fick

La primera ley de Fick relaciona al flujo difusivo con la concentración en un estado estacionario. Esta ley postula que el flujo va desde una región de alta concentración a las regiones de baja concentración, con una magnitud que es proporcional al gradiente de concentración (derivada espacial) [30]:

$$J = -D \frac{\partial \phi}{\partial x} \quad (2.1)$$

donde:

J es el flujo difusivo, del cual el análisis dimensional nos muestra que se trata de cantidad de sustancia por unidad de área, por unidad de tiempo, una forma usual de expresarlo sería $\frac{\text{mol}}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$. Mide la cantidad de sustancia que fluye a través de una unidad de área durante un intervalo de una unidad de tiempo.

D es el coeficiente de difusión o difusividad. Su dimensión es de área por unidad de tiempo, por lo que unas unidades típicas para expresarlo podrían ser $\frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$.

ϕ es la concentración, en la cual la dimensión es de cantidad de sustancia por unidad de volumen. Puede ser expresada en unidades de $\frac{\text{mol}}{\text{cm}^3}$.

x es la posición, dada en dimensiones de longitud. Puede ser expresada en unidades de cm.

Para dos o más dimensiones espaciales, podemos hacer uso del operador gradiente o nabra (∇), lo cual generaliza la primera derivada, obteniéndose:

$$\mathbf{J} = -D \nabla \phi$$

donde \mathbf{J} denota al vector de difusión. El impulso para la difusión unidimensional es la cantidad

$$-\frac{\partial \phi}{\partial x}$$

que para mezclas ideales es el gradiente de concentración.

Segunda Ley de Fick

La segunda ley de Fick predice la forma en que la difusión causa que la concentración cambie con el tiempo. Se trata de una ecuación diferencial parcial que en una dimensión se escribe [30]:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} \quad (2.2)$$

donde:

t es el tiempo medido en segundos (seg).

x es la posición, medida con unidades de longitud, por ejemplo cm.

ϕ es la concentración en dimensiones de cantidad de sustancia sobre longitud al cubo, por ejemplo $\frac{\text{mol}}{\text{cm}^3}$; $\phi = \phi(x, t)$ es una función que depende de la localización x y t .

D es el coeficiente de difusión en dimensiones de longitud al cuadrado sobre tiempo, por ejemplo $\frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$.

En dos o más dimensiones debemos usar el Laplaciano $\Delta = \nabla^2$, que generaliza la segunda derivada, obteniéndose la ecuación

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D \Delta \phi$$

2.3. Determinación de la difusividad de oxígeno en membranas hechas de polímeros

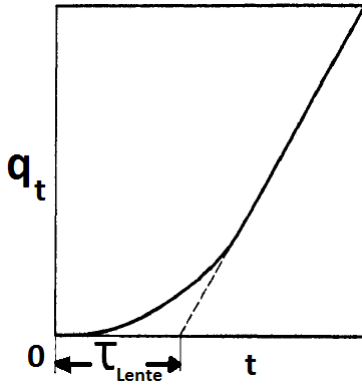


Figura 2.1: Método del tiempo de retardo para encontrar D .

La figura 2.1 ilustra el medio para determinar la difusividad al oxígeno (D) en membranas de polímeros, mediante la ecuación [7, 30]

$$D = \frac{L^2}{6\tau_{\text{Lente}}}$$

Esta gráfica se refiere a la determinación de la cantidad de oxígeno (q_t), difundida a través de la membrana de grosor L en función del tiempo (t). La linealidad indica condiciones de flujo constante cuando se alcanza el estado estacionario. La extrapolación de la parte de estado

estacionario de dicha línea dará como resultado una intersección con el eje de tiempo; al momento en el que ocurre dicha intersección se le conoce como el *tiempo de retardo*.

$$\tau_{\text{Lente}} = \frac{L^2}{6D} \quad (2.3)$$

El tiempo de retardo es el tiempo que tarda el oxígeno en cruzar el lente de contacto de grosor L y difusividad D , se denota aquí por τ_{Lente} . Como se verá en el Capítulo 4, el τ_{Lente} es de utilidad para conocer el tiempo de relajación de la córnea.

Capítulo 3

Oxigenación en la lágrima durante el uso de lentes de contacto de hidrogel (Hy) e hidrogel-silicona (Si-Hy) en humanos

En este capítulo se presenta y da una explicación de como fueron los experimentos de Bonanno y sus colaboradores en los años 2002 y 2009 [14, 15]. Estos experimentos son en lo que se basa esta tesis, para después, a partir de ello determinar la distribución de los tiempos de relajación de la córnea, los cuales se presentan en el siguiente capítulo.

El primer de estos experimentos trata de la estimación del consumo de oxígeno en la córnea humana mediante la medición no invasiva de la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) que hay en la capa lagrimal, mientras se usan lentes de contacto de hidrogel.

El propósito fue diseñar un experimento que permitiera la estimación directa del consumo de oxígeno corneal en las personas. Cabe mencionar que en esta tesis no se realiza ningún estudio o análisis del consumo de oxígeno corneal, lo que nos interesa de este primer artículo son las mediciones de las presiones parciales de oxígeno y su comportamiento con el tiempo.

Para ello se midió la tensión de oxígeno lagrimal (P_{O_2}) en la superficie posterior de dos lentes de contacto de hidrogel (Hy) estándar. Cuya composición era de 38% de agua, y con espesores de 0.2 mm y 0.06 mm. Con transmisibilidades al oxígeno de $[Dk/L] = 4.2 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$ y $[Dk/L] = 14 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$ respectivamente. También se utilizó una lente de hidrogel-silicona (Hy-Si), con transmisibilidad de $[Dk/L] = 99 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$ y espesor de 0.1 mm. Un colorante sensible al oxígeno unido a albúmina de suero bovino ¹, se incubó con las lentes durante la noche. Las lentes, recubiertas con el complejo proteína-colorante, se colocaron en los ojos de cuatro sujetos, y se midió la P_{O_2} lagrimal en el ojo abierto y después de 5 minutos de mantener el ojo cerrado, esto se hizo usando un sistema de medición de fosforescencia² usando de dominio al tiempo.

El complejo de proteína-colorante unido a la superficie de la lente permitió el informe de la P_{O_2} en la lágrima durante un periodo de hasta 30 minutos. Como era de esperar, la P_{O_2} en la capa lagrimal fue mayor en sujetos que usaban lentes con mayor Dk/L . Las P_{O_2} promedio a ojo abierto fueron 30.6 ± 3.1 torr y 8.1 ± 1.3 torr para las lentes de hidrogel (Hy) delgadas y gruesas, respectivamente, y 97.6 ± 22.9 torr para la lente de hidrogel-silicona (Si-Hy). Después de 5 mi-

¹La albúmina de suero bovino o ASB (más conocida por sus siglas en inglés, BSA), es una proteína extraída del suero bovino que es ampliamente usada en muchos procedimientos de bioquímica.

²Fenómeno similar al de flourescencia, en el cual ciertos electrones son excitados por la luz pasando a una órbita de mayor energía, y cuando vuelven a su estado de reposo, liberan parte de esta energía en forma de luz. La diferencia entre ambos fenómenos es que en la fosforescencia hay un retraso temporal entre la absorción y la reemisión de los fotones de energía. En la fosforescencia, las sustancias continúan emitiendo luz durante un tiempo mucho más prolongado, aún después del corte del estímulo que la provoca, ya que la energía absorbida se libera lenta y continuamente. Al contrario de la flourescencia, en el cual la liberación de fotones es casi inmediata a su absorción.

nutos de cierre del ojo la P_{O_2} lagrimal se redujo significativamente, al momento de abrir el ojo la P_{O_2} comenzó a aumentar de nuevo y alcanzó un nuevo estado estacionario a aproximadamente 20 segundos después de la apertura del ojo. La adaptación de un solo modelo exponencial a los datos y la extrapolación a $t = 0$ proporcionaron una estimación de P_{O_2} debajo del párpado cerrado para el hidrogel delgado de $P_{O_2} = 7 \pm 2.3$ torr y para la lente de hidrogel-silicona de $P_{O_2} = 22.6 \pm 4$ torr. Después de 5 minutos de mantener cerrado el ojo con la lente de hidrogel grueso, la P_{O_2} en la lágrima permaneció constante durante 10 segundos después de la apertura del ojo antes de aumentar a un nuevo estado estacionario y dio un promedio de $P_{O_2} = 3.9 \pm 0.7$ torr. Este retraso podría explicarse por el tiempo necesario para que el oxígeno se difunda desde la superficie anterior a la superficie posterior de esta lente gruesa.

La evaluación de la actividad metabólica *in vivo* mediante técnicas no invasivas es un enfoque deseable para estudiar la fisiología de los tejidos oculares. Las técnicas basadas en fluorescencia y fosforescencia ofrecen alta sensibilidad y son aplicables al estudio de la fisiología de muchas estructuras oculares que son ópticamente accesibles. La autofluorescencia de sustancias de origen natural (por ejemplo, la albúmina de suero bovino) puede detectar el estado metabólico del tejido y es ventajosa, porque no se requiere la adición de agentes exógenos. Desafortunadamente, su señal de autofluorescencia es típicamente muy débil. Esto se puede solucionar mezclando esta albúmina de suero bovino con un colorante, pues los colorantes fluorescentes y fosforescentes son más sensibles, pero deben administrarse en concentraciones utilizables al sitio de interés para evitar algún tipo de reacción desfavorable.

En la referencia [45] se informa acerca del uso de una técnica de extinción de fosforescencia para medir la P_{O_2} lagrimal debajo de las lentes de contacto en conejos. Para los investigadores y fabricantes de lentes de contacto es de interés utilizar la P_{O_2} lagrimal para evaluar el rendimiento de la lente.

La técnica de fosforescencia que se informa en el estudio actual es una medición directa de la P_{O_2} lagrimal debajo de lentes de contacto que requiere sólo unos minutos (menos de 30) del uso de lentes de contacto de hidrogel.

MÉTODOS

Sujetos

En el estudio participaron cuatro personas: dos hombres y dos mujeres con edad promedio de 25 ± 2 años, que estaban libres de enfermedad ocular y que no habían usado lentes de contacto durante al menos 6 meses. La investigación se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Comité de Temas Humanos de la Universidad de Indiana.

Lentes

Se utilizaron tres lentes de contacto:

- Una lente de hidrogel-silicona (Balafilcon; Bausch & Lomb) con transmisibilidad $Dk/L = 99 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$, permeabilidad $Dk = 99 \times 10^{-11} \text{cm}^2 \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$; y espesor = 0.1 mm.
- Una lente delgada de hidrogel (Polymacon; Metroptics) con transmisibilidad $Dk/L = 14 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$, permeabilidad $Dk = 8.4 \times 10^{-11} \text{cm}^2 \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$; y espesor = 0.06 mm.
- Una lente gruesa de hidrogel (Polymacon; Metroptics) con transmisibilidad $Dk/L = 4.2 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$, permeabilidad $Dk = 8.4 \times 10^{-11} \text{cm}^2 \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$; y espesor = 0.2 mm.

Todas las lentes tenían un diámetro de 13.5 mm.

Preparación de la lente con el tinte sensible al oxígeno

Se obtuvo una mezcla en partes 1:9 del colorante fosforescente sensible al oxígeno porfirina con albúmina de suero bovino (BSA). La solución se forzó a través de un filtro de $0.2 \mu\text{m}$ y se colocó en un recipiente estéril. Se colocó una nueva lente de contacto estéril en esta solución y se incubó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la lente se enjuagó con solución salina estéril y se colocó en el ojo derecho del sujeto.

Es concebible que un recubrimiento de proteína en la superficie de una lente de contacto pueda proporcionar otra capa de resistencia al paso de oxígeno a través de la lente. Esto podría disminuir la Dk/L de la lente. Es por ello que, para mayor certeza, Bonanno et al., midieron la Dk/L de las 5 a 7 lentes de cada uno de los tres tipos que se incubaron con proteína y colorante (18 lentes recubiertas en total) y compararon la Dk/L con la obtenida con un número idéntico de lentes sin recubrimiento. Se utilizó un medidor electrónico de espesores (ET-1; Rehder Development Co., Castro Valley, California ³) para verificar que el espesor promedio de las lentes recubiertas y no recubiertas fuera el mismo. No se encontraron diferencias significativas de Dk/L entre las lentes recubiertas y las lentes no recubiertas del mismo material y grosor.

Procedimiento

Los principios de la medición de oxígeno mediante extinción por fosforescencia se describen a detalle en [45]. En resumen; un flash excita una sonda cuya fosforescencia se inactiva con el

³ Este es el instrumento estándar utilizado en la industria de lentes de contacto, en todo el mundo, para medir el grosor del centro de lentes blandos. El instrumento tiene un rango de 1000 micrómetros y lee en incrementos de un micrómetro.

oxígeno, la relación entre la duración de la disminución de la fosforescencia y la concentración de oxígeno sigue así una relación lineal. La excitación del flash se acopló a la óptica de iluminación de una lámpara de hendidura a través de un cable de fibra óptica. La fosforescencia se recogió mediante un tubo fotomultiplicador cerrado montado en el puerto de la cámara de la lámpara de hendidura. El número de muestra y los datos obtenidos fueron controlados por computadora. También se determinó el coeficiente de correlación para el ajuste de los datos a un decaimiento exponencial de primer orden. Típicamente, las correlaciones pobres ocurrieron durante los parpadeos o los movimientos oculares.

Una vez que se insertó la lente teñida en el ojo derecho del sujeto, se dejó reposar sobre este durante al menos 10 minutos. El sujeto estaba sentado en la lámpara de hendidura y se le pidió que se fijara, usando el ojo izquierdo, en un LED colocado en la habitación. Al sujeto se le permitió parpadear a voluntad. El operador alineó la iluminación del flash en el centro de la córnea y ajustó la tensión para llevar la señal a escala. Luego se realizaron mediciones de ojo abierto a 0.5 Hz durante 60 segundos y se repitieron de 1 a 2 veces para asegurar que la lente estaba completamente asentada en el ojo, lo que se juzgó por los sucesivos conjuntos de datos dentro de ± 5 torr para las P_{O_2} menores que 50 torr y ± 10 torr para P_{O_2} más altas. Se evitó la fosforescencia desde la superficie anterior de la lente al incluir un retraso entre el flash y la recolección de datos.

Para estimar la P_{O_2} a ojo cerrado, se solicitó a los sujetos que cerraran los ojos durante 5 minutos mientras continuaban manteniendo la posición original después de una medición de ojo abierto. Cuando se les indicó que abrieran los ojos, inmediatamente tomaron la fijación original. Se les ordenó que trataran de no parpadear durante los primeros 10 segundos y luego parpadear a voluntad a partir de entonces. Después de la apertura de los ojos, la recolección de datos se inició y continuó durante al menos 40 segundos a 1 Hz. En los primeros 10 segundos después de la apertura del ojo, la mayoría de los coeficientes de correlación del punto de datos individuales tenían que ser aceptables para reconstruir el cambio de P_{O_2} entre el ojo cerrado y el estado de ojo abierto. Los datos recopilados después de la apertura de ojos se ajustaron al modelo exponencial de primer orden

$$P_{O_2} = SS - (SS - IN) \cdot e^{-at} \quad (3.1)$$

donde P_{O_2} es la presión parcial de oxígeno o tensión de oxígeno en cualquier momento (en torr), SS es la tensión de oxígeno en estado estacionario, IN es tensión de oxígeno inicial ($t = 0$), a es la constante exponencial de tiempo y t es el tiempo. El análisis que realizaron Bonanno et al., se hizo usando el software PSI-Plot (Poly Software International, Sandy, UT). Se determinó el coeficiente de correlación para el ajuste de los datos a este decaimiento exponencial de primer orden.

RESULTADOS

La Figura 3.1 muestra mediciones representativas de oxígeno a ojo abierto para las tres lentes 10 minutos después de la inserción de la lente. La Figura 3.1A muestra datos de un sujeto para la lente de hidrogel-silicona tomada en intervalos de 2 segundos durante 60 segundos. El promedio \pm desviación estándar (DE) para este conjunto de datos fue de 105.6 ± 2.0 torr. La Figura 3.1B muestra datos representativos para el hidrogel delgado, cuya presión fue de 31.1 ± 1.2 torr. La Figura 3.1C muestra datos para el hidrogel grueso, para el cual el promedio fue de 6.7 ± 0.15 torr. Estos datos ilustran que la variabilidad en las estimaciones de P_{O_2} aumentó con el aumento de P_{O_2} y en los cuatro sujetos, el promedio de las desviaciones estándar de cada conjunto de datos de 60 segundos (30 lecturas) fue de 21.5, 2.78 y 0.21 torr, para el Balafilcon (Bausch & Lomb) y lentes de hidrogel delgadas y gruesas (Metroptics), respectivamente. La Figura 3.1D resume los datos de ojo abierto en los cuatro sujetos para cada lente.

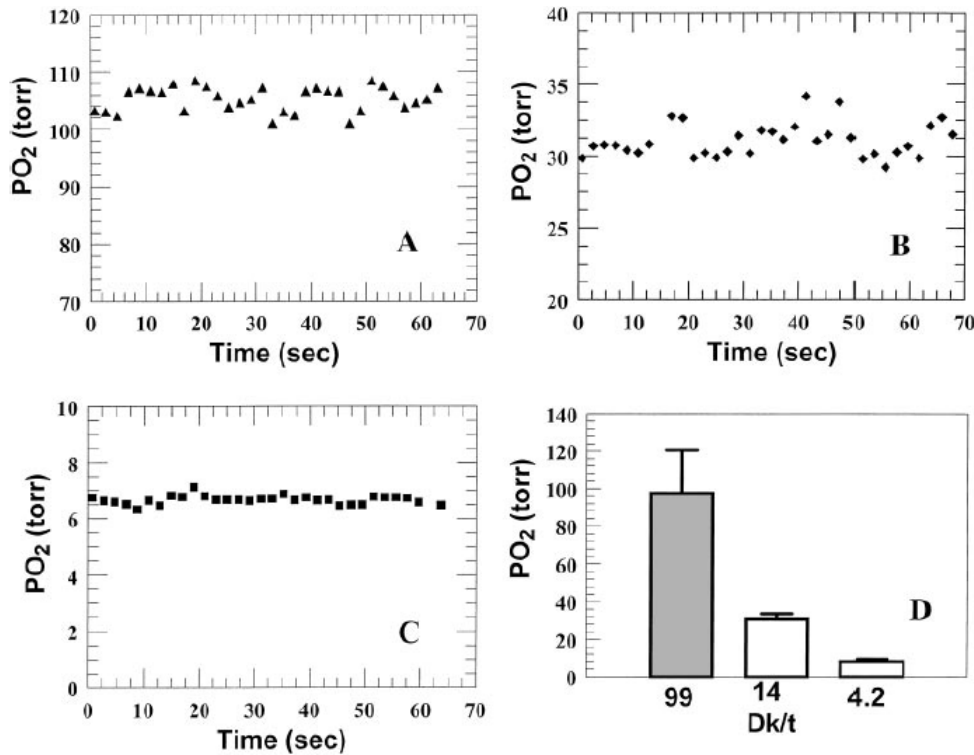


Figura 3.1: Tensión de oxígeno lagrimal en el ojo abierto. Figura obtenida de la referencia [14]. (A-C) Conjuntos de datos representativos de la P_{O_2} lagrimal tomados cada 2 segundos durante 1 minuto para Balafilcon (Bausch & Lomb) y las lentes de hidrogel delgado y grueso (Metroptics), respectivamente. (D) Promedio de las presiones parciales de oxígeno a ojo abierto en los cuatro sujetos para cada lente. Las barras de error representan la desviación estándar (DE).

El valor promedio de la presión parcial de oxígeno de los cuatro sujetos para cada lente fue de 97.5 ± 21.5 torr para la lente de hidrogel-silicona ($Dk/L = 99 \times 10^{-9} \text{ cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$), 31.4 ± 2.78 torr para la lente delgada de hidrogel ($Dk/L = 14 \times 10^{-9} \text{ cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$) y 8.7 ± 0.21 torr para la lente gruesa de hidrogel ($Dk/L = 4.2 \times 10^{-9} \text{ cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$).

Bonanno reporta que en experimentos preliminares, los sujetos que usaban lentes de prueba cerraban los ojos durante 1, 3, 5 y 10 minutos antes de abrir los ojos, para medir la P_{O_2} hasta el valor de estado estacionario de ojo abierto. Estos experimentos indicaron que aproximadamente 3 minutos de cierre ocular fueron suficientes para establecer el valor del ojo cerrado, es decir, 5 o 10 minutos de cierre del ojo no produjeron estimaciones más bajas. Por lo tanto, para todos los experimentos de ojo cerrado, se utilizaron 5 minutos de cierre ocular para asegurar el equilibrio de los ojos cerrados. La Figura 3.2 muestra datos representativos del mismo sujeto que se muestra en la Figura 3.1 para las tres lentes, después del cierre del ojo. Las Figuras 3.2A y 3.2B indican la estimación inicial (IN) de P_{O_2} para Balafilcon (Bausch & Lomb) y las lentes de hidrogel delgadas (Metroptics) en $t = 0$, respectivamente, ajustando los datos primero con un aumento exponencial y posteriormente a un estado estacionario. La Figura 3.2C muestra que con la lente de hidrogel grueso no hubo cambios en la P_{O_2} durante aproximadamente 10 segundos después de la apertura del ojo. El promedio de las primeras seis lecturas se tomó como la P_{O_2} de ojo cerrado. La Figura 3.2D resume los datos del ojo cerrado en los cuatro sujetos. El aumento tardío observado en la P_{O_2} justo después de abrir los ojos con la lente de hidrogel grueso pudo deberse al tiempo necesario para que el oxígeno se difundiera a través del espesor de 0.2 mm de la lente.

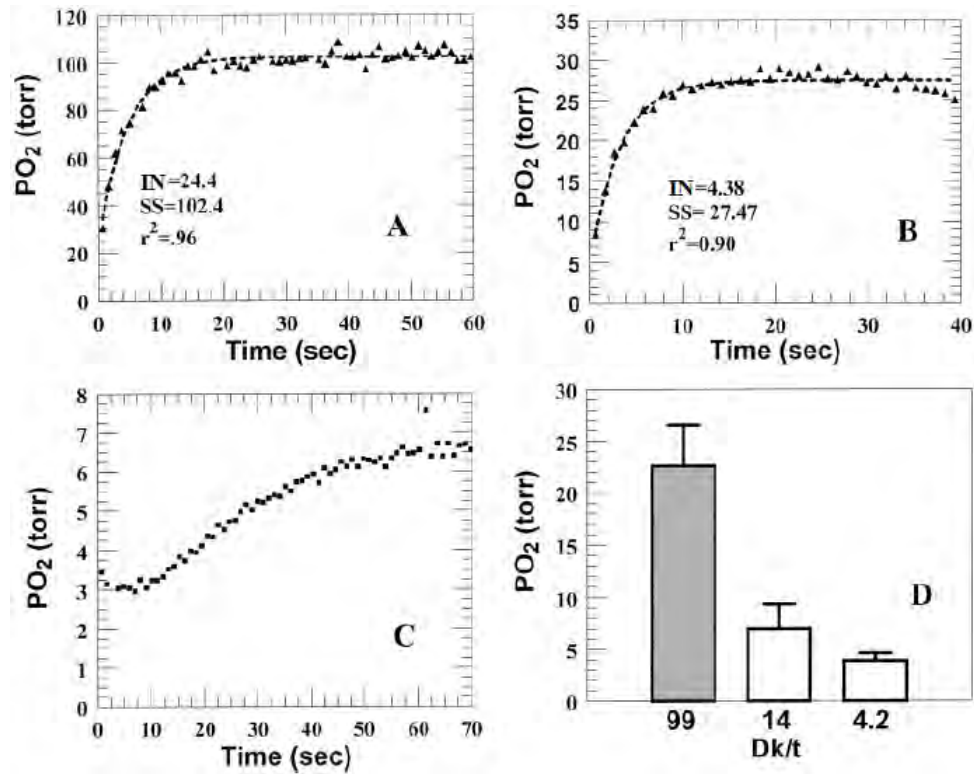


Figura 3.2: Tensión de oxígeno P_{O_2} lagrimal en el ojo cerrado. Figura obtenida de la referencia [14]. (A-C) Conjuntos de datos representativos de P_{O_2} en la película lagrimal después de 5 minutos de haber cerrado el ojo y tener puesto el lente de hidrogel-silicona Balafilcon (Bausch & Lomb), el hidrogel delgado y el hidrogel grueso (Metroptics), respectivamente. Las líneas punteadas en A y B son el ajuste a un modelo exponencial. IN es la P_{O_2} inicial en $t = 0$, SS es la P_{O_2} en el estado estacionario, y r^2 es el coeficiente de correlación. Para la lente de hidrogel grueso (C), se promediaron los primeros seis puntos de datos para obtener la estimación de P_{O_2} a ojo cerrado. (D) Promedio de las P_{O_2} de ojo cerrado en los cuatro sujetos para cada lente y barras de error como la desviación estándar.

El valor promedio de la presión parcial de oxígeno de los cuatro sujetos para cada lente fue de 22.5 ± 3.9 torr para la lente de hidrogel-silicona ($Dk/L = 99 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$), 7 ± 2.35 torr para la lente delgada de hidrogel ($Dk/L = 14 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$) y 4 ± 0.74 torr para la lente gruesa de hidrogel ($Dk/L = 4.2 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$).

Bonanno *et al.* no reportan la constante exponencial de tiempo, únicamente nos muestran el ajuste realizado a los datos utilizando la ecuación 3.1. Vemos también que a la lente de hidrogel grueso (Figura 3.2C) no se le ajustó curva alguna, se desconoce la razón de esto (es posible que haya sido porqué la ecuación 3.1 no logra para ese lente en particular un buen ajuste).

El objetivo de Bonanno y los demás autores en este estudio fue mostrar que el consumo humano de oxígeno corneal se puede estimar mediante una medida directa no invasiva de la P_{O_2} en la capa lagrimal debajo de las lentes de contacto.

De las gráficas podemos ver que la medición es más sensible a P_{O_2} bajas. Esto se ejemplifica por la mayor variabilidad de los datos individuales para ojo abierto a P_{O_2} altas. El complejo de colorante-proteína inmovilizado en la superficie de las lentes de contacto podría actuar como un sensor de oxígeno durante muchas horas; sin embargo, la duración de los experimentos individuales en este estudio no fue de más de 20 minutos. La unión del colorante de proteína a la superficie de la lente no tuvo efecto sobre la transmisibilidad (Dk/L) de la lente.

Después de abrir los ojos, el ajuste de los datos de medición de oxígeno a un modelo exponencial simple fue bueno. Debido al proceso de adaptación, los datos, especialmente en los primeros 10 segundos, tenían que ser de alta calidad para obtener una estimación precisa de la P_{O_2} inicial.

La conclusión que Bonanno y sus colaboradores dan en este primer artículo, es que, la presión parcial de oxígeno en la película lagrimal detrás de las lentes de hidrogel se puede medir en sujetos humanos usando la fosforescencia del complejo proteína-colorante unido a la superficie de la lente. Las estimaciones de P_{O_2} a ojo cerrado han sido de interés para los investigadores de lentes de contacto durante muchos años y este método es simple, rápido, no invasivo y sólo se requiere el uso lentes de contacto de hidrogel o hidrogel silicona por 30 minutos o menos.

En el segundo experimento de Bonanno et al. [15], realizado en el 2009, se estudió la oxigenación lagrimal bajo lentes de contacto de hidrogel e hidrogel silicona en humanos. El propósito de este estudio fue precisamente determinar la tensión de oxígeno de la lágrima humana bajo una variedad de lentes de contacto de estos materiales.

Para esto se recubrieron dos lentes de hidrogel y seis de hidrogel-silicona con transmisibilidades que iban desde $Dk/L = 17 \times 10^{-9} \text{ cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$ hasta $Dk/L = 329 \times 10^{-9} \text{ cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$ en la superficie posterior con un complejo de albúmina de suero bovino y porfirina sensible al oxígeno (BSA-porfirina). Cada tipo de lente se colocó en el ojo derecho de 15 sujetos, esto para mediante la desintegración por fosforescencia sensible al oxígeno de la BSA-porfirina obtener la presión parcial de oxígeno de la lágrima en el estado estacionario del ojo abierto. Se obtuvo una estimación de la tensión de oxígeno a ojo cerrado midiendo el cambio en la tensión de oxígeno de la lágrima después de 5 minutos de cierre del ojo. Es decir, se realizó el mismo procedimiento de recubrimiento y medición por fosforescencia que en el estudio anterior del año 2002, pero con una mayor variedad de lentes de contacto.

Terminado el experimento resultó que la tensión promedio del oxígeno en el ojo abierto varió de 58 a 133 torr. Las estimaciones de ojos cerrados oscilaron entre 11 y 42 torr.

La hipoxia corneal debida al uso de lentes de contacto es un factor de riesgo clínico bien conocido que puede ocasionar hinchazón corneal y ojo rojo. Estos factores fueron el principal impulso para que la industria de lentes de contacto desarrollara materiales altamente permeables al oxígeno y diera lugar a la introducción de lentes de hidrogel-silicona (Si-Hy) hace varios años.

Utilizando el conjunto de tres lentes del experimento anterior [14] (Balafilcon, Polymacon delgado y Polymacon grueso) se encontraron las presiones parciales de oxígeno a ojo abierto y su estimación a ojo cerrado, y como eran estas dependiendo de su transmisibilidad al oxígeno y por lo tanto del material del que estaban hechas. Para ampliar y confirmar el trabajo del 2002, se realizó en el 2009 un estudio para proporcionar mediciones directas del oxígeno lagrimal en el ojo utilizando un mayor rango y variedad de lentes de hidrogel e Si-Hy que las usadas previamente.

	Dk ($\times 10^{-11}$ Barrer)	Grosor (cm)	Dk/L ($\times 10^{-9}$ Barrer/cm)
Biomedics	19.7	0.0115	17.1
Acuvue2	28	0.0105	27
Advance	60	0.0071	85
Purevision	112	0.009	124
Optix	110	0.008	138
Oasys	103	0.0062	166
N&D	140 (180)	0.008	175 (226)
N&D UT	140 (180)	0.0055	255 (329)

Tabla 3.1: Parámetros de los lentes reportados en la referencia [15].

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Quince sujetos (ocho hombres y siete mujeres, con edad promedio de 24 años en un rango de 21 a 53) libres de enfermedad ocular y que no habían usado lentes de contacto durante al menos 6 meses participaron en este estudio. La investigación siguió los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Comité de Temas Humanos de la Universidad de Indiana.

Lentes

La Tabla 3.1 enumera las lentes utilizadas en el estudio. Los valores de Dk enumerados son los informados por el fabricante. Utilizando un nuevo enfoque, un estudio [22] mostró que estos valores de Dk eran consistentes, excepto en el caso de los lentes Night & Day (140) y Night & Day UT (140), que dieron un valor significativamente diferente (180), modificándose también las transmisibilidades de Night & Day (226) y Night & Day UltraThin (329). Todas las lentes tenían diámetro de 13.5 mm. Se usó un medidor de espesor ET-1 (Rehder Development Co., Castro Valley, CA) para verificar el grosor de la lente. Todos los lentes están disponibles comercialmente.

P_{O_2} en la capa lagrimal

La tensión de oxígeno lagrimal (P_{O_2}) bajo las lentes en el ojo abierto y el ojo cerrado se midió con un fosforímetro en el dominio del tiempo como se describió anteriormente [14,45] con alguna modificación. En la primera modificación, las lentes se sujetaron en el borde entre dos anillos de plástico que estaban de pie en un pequeño pozo. La solución de complejo de albúmina de suero bovino y porfirina (BSA-porfirina) se pipeteó solamente sobre la superficie posterior y las lentes se incubaron a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la solución excedente se desechó y la lente se lavó con solución salina Unisol. Este procedimiento evita la fosforescencia desde la superficie frontal de la lente (la cual en el experimento anterior se evitó al incluir un retraso entre el flash y la recolección de datos). La lente recubierta con el colorante fosforescente sensible al oxígeno en la superficie posterior se insertó entonces en el ojo derecho del sujeto y se dejó reposar durante 10 minutos antes de que se midiera la presión parcial de oxígeno lagrimal del ojo abierto en estado estacionario (SS). Las mediciones del SS fueron continuas durante al menos 60 segundos. El sujeto parpadeó normalmente. La recopilación y análisis de datos se obtuvieron utilizando un fosforímetro y software de Medical Systems [14].

Los ojos se cerraron durante 5 minutos y se midió P_{O_2} a 1.5 Hz a la apertura de ellos y continuamente durante el siguiente minuto. Los datos de la P_{O_2} resultantes se ajustaron a un modelo exponencial de primer orden y se extrapolaron a tiempo = 0, que se utilizó como estimación para la P_{O_2} de ojo cerrado.

Todas las lentes (ocho) fueron probadas en cada uno de los quince sujetos. Se usaron lentes nuevos para cada prueba. Las lentes siempre se colocaron en el ojo derecho. Los sujetos fijaron su mirada hacia una luz a aproximadamente a 10 pies de distancia utilizando el ojo izquierdo. Hubo al menos 24 h entre los ensayos.

Estadística

Las estadísticas mostradas en el resumen para los parámetros medidos se expresan como el promedio \pm desviación estándar.

RESULTADOS

La Tabla 3.1 enumera los resultados del procedimiento de calibración de las permeabilidades y transmisibilidades de los lentes.

La Tabla 3.2 enumera las presiones parciales de oxígeno de las lentes, medidas en las condiciones de ojo abierto y las estimaciones a ojo cerrado.

Dk/t	Abierto PO_2 (torr)	Cerrado PO_2 (torr)
17.1	58.0 ± 7.9	11.2 ± 2.7
27	68.1 ± 6.8	12.4 ± 3
85	105.0 ± 8.6	30.0 ± 5.9
124	109.0 ± 4.9	24.0 ± 6
138	114.0 ± 7.5	37.5 ± 6.9
166	112.4 ± 9.4	38.2 ± 7
226	121.3 ± 8.2	39.9 ± 7.1
329	133.1 ± 11.5	42.3 ± 6.1

Tabla 3.2: Resumen de las presiones parciales de oxígeno en la lágrima reportadas en [15]

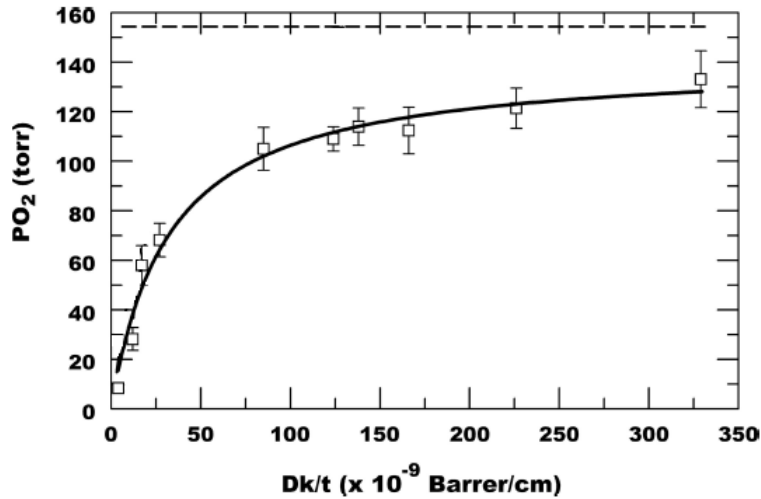


Figura 3.3: Presión parcial de oxígeno en el estado estacionario (P_{O_2} SS) en el ojo abierto. Gráfica publicada en [15]. Cada punto es el promedio \pm la desviación estándar del conjunto de datos de los 15 usuarios; también se incluyen los lentes Polymacon delgado y grueso ($Dk/L = 14 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$ y $Dk/L = 4.2 \times 10^{-9} \text{cm} \cdot \text{mLO}_2/\text{mL} \cdot \text{sec} \cdot \text{torr}$ respectivamente) [14]. La línea sólida es el ajuste hiperbólico $P_{O_2} = a / [\frac{b}{Dk/L} + 1]$, donde $a = 140.6$ y $b = 32.1$. La línea discontinua horizontal en la parte superior de la gráfica representa 155 torr (Cuando el ojo está abierto y NO lleva puesto lente de contacto, la superficie lagrimal anterior está en contacto con una presión parcial de oxígeno de 155 mmHg, que es la que se encuentra en la atmósfera al nivel del mar).

La P_{O_2} en el estado estacionario del ojo abierto en función de Dk/L se representa gráficamente en la Figura 3.3, que también incluye los datos de los dos lentes Polymacon delgado y grueso utilizados en el estudio anterior del 2002. La Figura 3.3 muestra que las lentes con similares Dk/L , muestran tensiones similares de oxígeno en el ojo abierto, lo que indica consistencia interna en el procedimiento de medición.

La Figura 3.4 muestra datos representativos después del cierre del ojo para las ocho lentes del experimento del 2009. Los datos se ajustaron a un modelo exponencial de primer orden y se extrapolaron al tiempo cero para obtener la P_{O_2} inicial (IN), que se usó como la estimación del ojo cerrado. SS es la presión a la que ya se ha alcanzado el estado estacionario. A P_{O_2} más altas se tiene una mayor variabilidad de estas durante el estado estacionario.

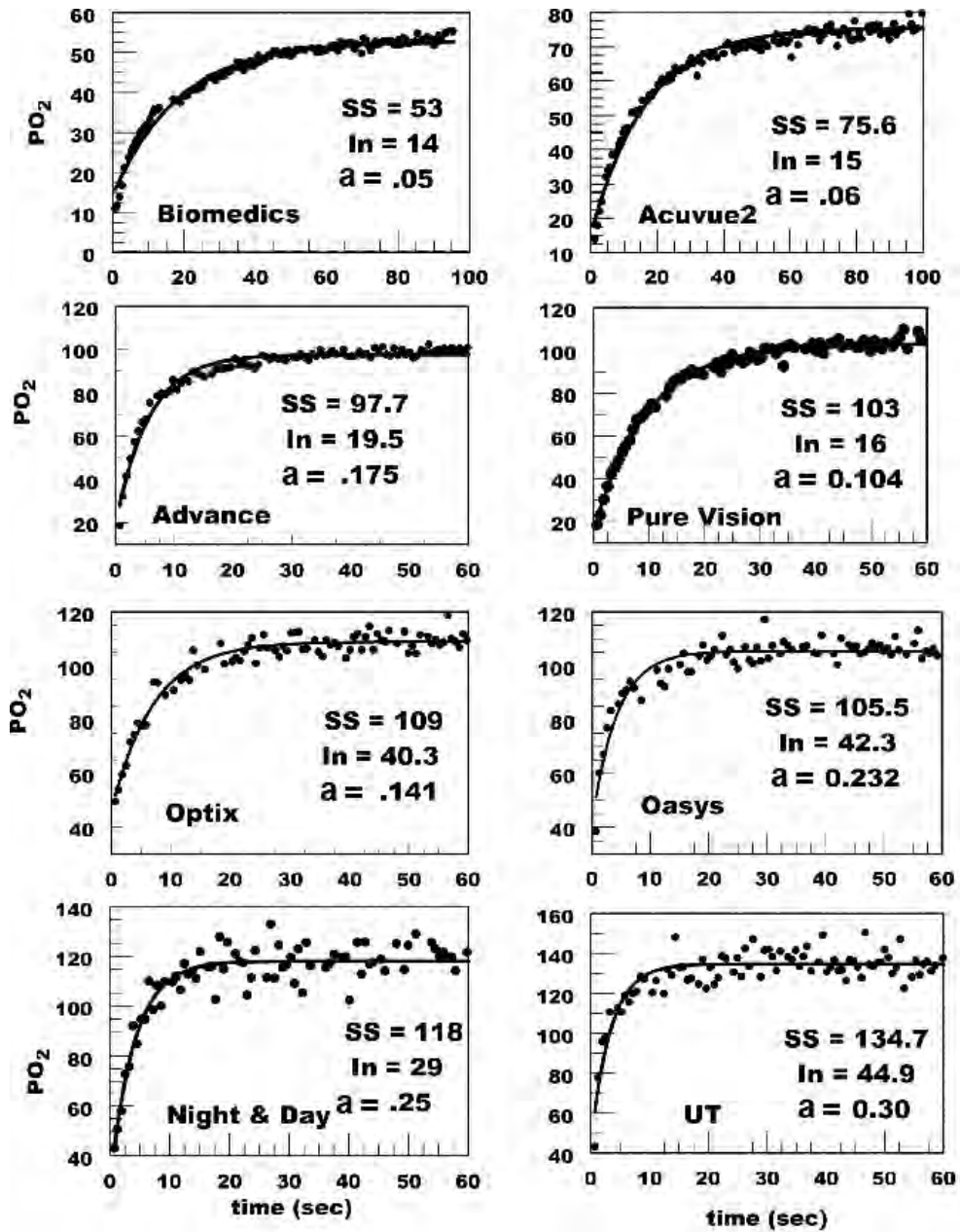


Figura 3.4: Ejemplos de datos de P_{O_2} adquiridos inmediatamente a la apertura del ojo después de 5 minutos de cierre del ojo. **IN** es la presión parcial de oxígeno al tiempo inicial (la estimación a cero segundos), **SS** es la presión parcial de oxígeno a la que ya se alcanzó el estado estacionario y **a** la constante exponencial de tiempo. Gráficas publicadas en [15].

La Figura 3.5 muestra ajustes de curva representativos resumidos para todas las lentes, que indican que a medida que aumenta la Dk/L , la tasa de aumento en la P_{O_2} de lágrima también aumenta después de la apertura del ojo.

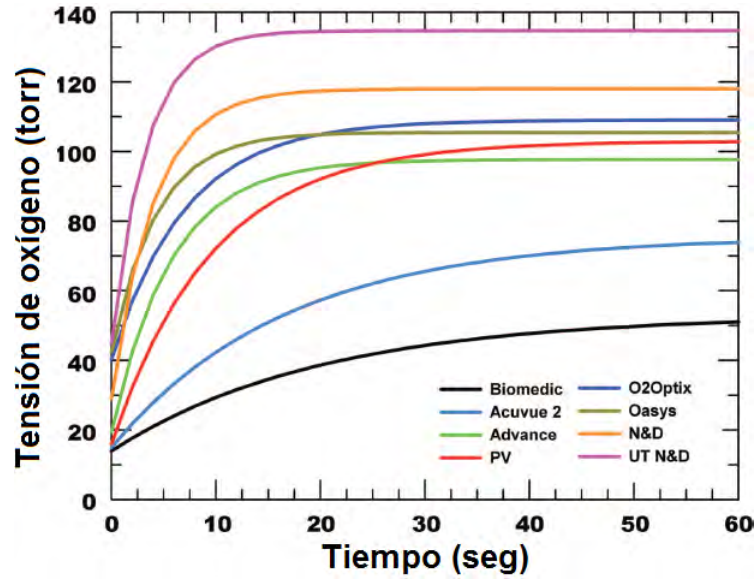


Figura 3.5: Las curvas de P_{O_2} representativas en la apertura de los ojos después de un cierre ocular de 5 minutos. Gráfica obtenida de [15].

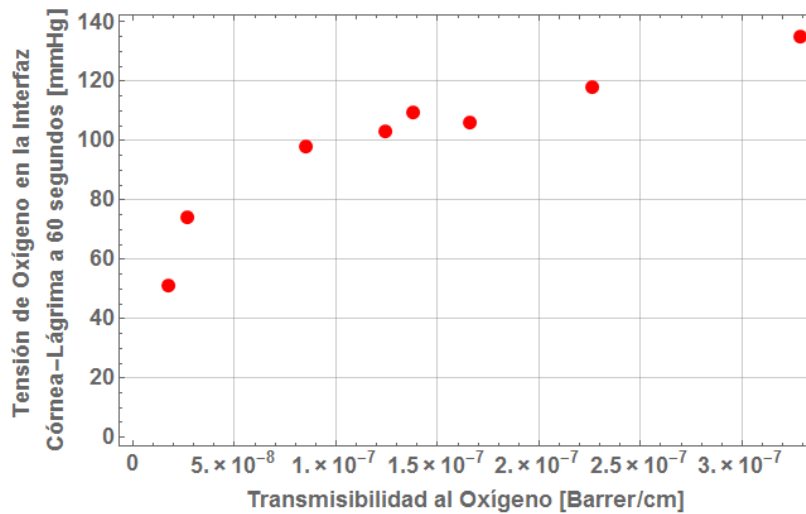


Figura 3.6: P_{O_2} en la interfaz córnea-lente a 60 segundos como función de la transmisibilidad al oxígeno.

La gráfica en la Figura 3.6 muestra las tensiones de oxígeno a un tiempo de 60 segundos como función de transmisibilidad del lente al oxígeno. Esta gráfica es similar a la gráfica mostrada en la Figura 3.3, lo cual es de esperarse, pues una vez que han pasado 60 segundos, la mayoría de las lentes ya ha alcanzado el estado estacionario como en la Figura 3.3.

La cantidad de oxígeno que ingresa a la córnea siempre va a estar acotada superiormente por una presión de 155 mmHg. Pues 155 mmHg es la presión parcial de oxígeno en la atmósfera al nivel del mar, por lo tanto es la que se percibiría con el ojo abierto y SIN lente de contacto. El lente de contacto no puede superar este valor (155) pues es una barrera. Es debido a esto que aunque se doble la Dk/L , esto no lleva a la duplicación de la cantidad de oxígeno que se introduce en la córnea. Por ello la tendencia de los puntos de las gráficas 3.3 y 3.6 es aumentar su P_{O_2} conforme aumenta la transmisibilidad, pero con un amortiguamiento en este aumento mientras se acercan a 150 mmHg.

Este es el primer informe de mediciones directas *in vivo* [14,15], de la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) lagrimal en una amplia gama de lentes de contacto de hidrogel (Hy) e hidrogel-silicona (Si-Hy) en humanos. Como era de esperar, la P_{O_2} en el *SS* a ojo abierto aumentó con el aumento de Dk/L de forma hiperbólica no lineal. Lo que indica que este enfoque proporciona estimaciones razonables de P_{O_2} . En resumen, estos datos muestran que las lentes Si-Hy aumentan significativamente la tensión de oxígeno detrás de la lente de contacto, aumentando así la disponibilidad de oxígeno para la córnea con respecto a los hidrogeles convencionales. Estos datos indican que aumentar Dk/L hasta y más allá de 140 continúa produciendo una oxigenación corneal creciente. Se espera que la necesidad de cubrir la demanda de altos niveles de oxígeno en la córnea periférica requiera aún más Dk/L . Por último, la metodología de disminución de la fosforescencia es una técnica apropiada para futuras investigaciones de la oxigenación corneal durante el uso de lentes de contacto.

Como conclusión a este segundo estudio tenemos que la metodología de desintegración por fosforescencia es capaz de medir directamente la P_{O_2} *in vivo* en la parte posterior de lentes de alta Dk/L , sin alterar la lente de contacto o la córnea.

Capítulo 4

Distribución de tiempos de relajación de la córnea humana durante el uso de lentes de contacto de hidrogel (Hy) e hidrogel-silicona (Si-Hy) dependiendo de la presión parcial de oxígeno en la capa lagrimal

Al inicio de este capítulo se muestran los parámetros de caracterización de cada una de las diez lentes utilizadas en los experimentos de Bonanno [14, 15], como son; grosor, difusividad, solubilidad, permeabilidad y transmisibilidad. Después, utilizando la ecuación 2.3 se procede a encontrar los tiempos de retardo (τ_{Lente}) de cada una estas lentes. Como ya se dijo, el tiempo de retardo es el tiempo que tarda el oxígeno en cruzar la lente (desde la parte anterior y en contacto con la atmósfera hasta la parte posterior en contacto con la córnea). A continuación se hace el análisis a los datos de Bonanno publicados en [14, 15], y se realiza un nuevo ajuste con la ecuación exponencial 3.1 para obtener la constante exponencial de tiempo que mejor se adapta al conjunto de datos de cada lente. Junto con los tiempos de retardo y una modificación al modelo exponencial de primer orden se obtienen los tiempos de relajación de la córnea (este concepto se explicará con mayor detalle a lo largo del capítulo) cuando se está usando cada una de las diferentes lentes de contacto. Por último, una vez obtenidos los tiempos de relajación (τ) se procede a calcular los coeficientes de difusión (D_c) de la córnea mientras se usan estas lentes.

4.1. Lentes

4.1.1. Características

Utilizando el modelo exponencial descrito en los capítulos previos, se procede a analizar los siguientes diez lentes de contacto: Polymacon grueso, Biomedics y Acuvue2; fabricados con hidrogel (Hy). Balafilcon, Advance, PureVision, Optix, Oasys, Night & Day y Night & Day UltraThin; fabricados con hidrogel-silicona (Si-Hy). Del análisis se excluyó al lente Polymacon delgado, porque en la Figura 3.2B podemos observar que la presión parcial de oxígeno decae unos 10 segundos después de ya haber alcanzado el estado estacionario, este es un comportamiento muy inusual que únicamente tuvo ese lente y que de ser tomado en cuenta introduciría errores en el análisis.

Los valores del grosor de las lentes (L), difusividad (D), solubilidad (k), permeabilidad (Dk) y transmisibilidad (Dk/L) se enlistan en la siguiente tabla.

Tabla 4.1: Parámetros de las lentes

Lente	L Grosor (cm)	D Difusividad (cm ² /s)	k Solubilidad ($\frac{cm^3 de O_2}{cm^3 mmHg}$)	Dk Permeabilidad (Barrer)	Dk/L Transmisibilidad (Barrer/cm)
Polymacon delgado	60×10^{-4}	0.6×10^{-5}	1.5×10^{-5}	8.4	14
Polymacon grueso	200×10^{-4}	0.6×10^{-5}	1.5×10^{-5}	8.4	4.2
Biomedics	115×10^{-4}	8×10^{-6}	2.4×10^{-5}	19.7	17.1
Acuvue2	105×10^{-4}	6×10^{-6}	4.7×10^{-5}	28	27
Advance	71×10^{-4}	4.5×10^{-6}	13.3×10^{-5}	60	85
Balafilcon	100×10^{-4}	1.5×10^{-5}	6.7×10^{-5}	99	99
Purevision	90×10^{-4}	5.8×10^{-6}	19.3×10^{-5}	112	124
Optix	80×10^{-4}	5.2×10^{-6}	21.1×10^{-4}	110	138
Oasys	62×10^{-4}	4.5×10^{-6}	2.3×10^{-4}	103	166
N&D	80×10^{-4}	7×10^{-6}	2×10^{-4}	140	175
N&D UT	55×10^{-4}	6.5×10^{-6}	2.15×10^{-4}	140	255

Los datos de la tabla 4.1 son los valores utilizados en este trabajo. Estos valores no publicados antes fueron proporcionados por el Dr. Vicente Compañ Moreno y medidos por él y su equipo en la Universidad Politécnica de Valencia. Y fueron incluidos en la realización del artículo *Corneal Relaxation Time Estimation As Function Tear Oxygen Tension In Human Cornea During Contact Lenses Wear*, artículo en el que, Del Castillo L.F., Ramírez-Calderón J.G., del Castillo R.M, Marcel Aguilera-Arzo y Compañ Vicente nos encontramos trabajando.

4.1.2. Tiempos de retardo

Utilizando la ecuación 2.3 se encontraron los tiempos de retardo para cada lente, es decir, el tiempo que tarda el oxígeno en cruzar una lente de grosor L y difusividad D . Los resultados se enlistan en la siguiente tabla.

Tabla 4.2: Tiempos de retardo de las lentes

Lente	τ_{Lente} [seg]
Polymacon delgado	1.000000
Polymacon grueso	11.111111
Biomedics	2.755208
Acuvue2	3.062500
Advance	1.867037
Balafilcon	1.111111
Purevision	2.327586
Optix	2.051282
Oasys	1.423704
N&D	1.523810
N&D UT	0.775641

4.2. Análisis a los datos de Bonanno

Primero se empezó a estudiar los lentes de contacto del artículo del 2002 de Bonanno et al. [14]. Se tomó la Figura 3.2 y se buscó conocer la distribución de las presiones parciales de oxígeno dependientes del tiempo a lo largo del experimento, para los lentes Polymacon grueso y Balafilcon. Para ello se extrajo cada una de las gráficas por separado y se cargaron al programa para computadora *Tracker* [1]. Posteriormente se hizo lo mismo para cada uno de los ocho lentes presentados en el artículo del 2009 de Bonanno et al. [15].

La primer parte del análisis de los datos es cargar la gráfica al programa *Tracker*. Este programa nos permite ponerle ejes coordenados a la gráfica que queremos analizar, de tal manera que coincidan con sus ejes originales. Después se coloca sobre los ejes una vara de calibración, para indicarle al programa la escala en la que mediremos y así poder tener una lectura exacta de los puntos. La toma de datos consiste en colocar el cursor o puntero sobre cada uno de los puntos de la gráfica, en cada punto que señalemos, *Tracker* nos mostrará las coordenadas (*Tiempo*, P_{O_2}) de nuestro punto en un pequeño recuadro en la esquina inferior izquierda de la pantalla. La recolección de datos concluye la primer parte del análisis.

En la segunda parte se lleva esta lista de datos ($Tiempo, P_{O_2}$) a un programa graficador y de análisis. En este caso se utilizó el software *Mathematica* [2]. Ejemplo de esto es la Figura 4.1, donde se muestran las P_{O_2} que se obtuvieron al momento de abrir el ojo después de haberlo mantenido cerrado por 5 minutos usando el lente polymacon grueso [14] y por 70 segundos después de la apertura de este.

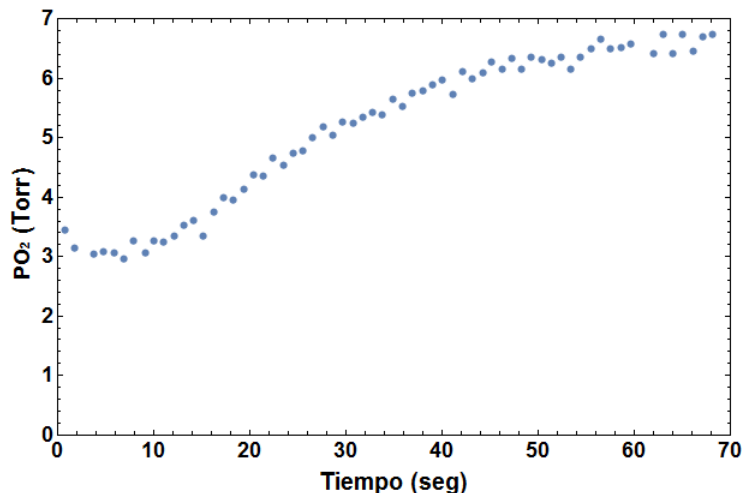


Figura 4.1: Datos obtenidos para el lente polymacon grueso.

En la Figura 4.1 se muestra la gráfica realizada con los puntos extraídos por medio de *Tracker*, vemos que se reproduce la gráfica mostrada en la Figura 3.2.

Los valores de la presión parcial de oxígeno inicial (IN) y presión parcial de oxígeno al alcanzarse el estado estacionario (SS) se conocen desde la toma de datos con *Tracker*, pues corresponden a los valores de los extremos. La constante exponencial de tiempo (a) de la ecuación 3.1 se obtiene con *Mathematica*, esto se hace creando un modelo que tenga la forma de la ecuación 3.1, sustituyendo los valores correspondientes de IN y SS para cada uno de los lentes y finalmente ajustar ese modelo al conjunto de datos obtenidos con *Tracker* para ese lente en particular. En la Tabla 4.3 se muestran los valores IN , SS y a encontrados para cada uno de los diez lentes.

Así por ejemplo, para polymacon grueso la ecuación 3.1 toma la forma $6.74 - (6.74 - 3.26) * e^{-a*t}$, donde a es la incógnita que el programa nos ayudará a averiguar y t es la variable *tiempo*. Esta ecuación se ajusta a la gráfica del conjunto de datos obtenidos para este lente y se obtiene así su constante exponencial de tiempo (a), que en este caso es 0.03088 (con unidades de 1/seg). Para este lente, el inverso de la constante exponencial de tiempo es 32.37 segundos.

Tabla 4.3: Presión parcial de oxígeno inicial (*IN*), presión parcial de oxígeno al alcanzar el estado estacionario (*SS*) y contante exponencial de tiempo (*a*) obtenidas para cada uno de los diez lentes.

Lente	SS (P_{O_2})	IN (P_{O_2})	a (1/seg)
Polymacon grueso	6.74	3.26	0.0308
Biomedics	49.9467	10.4559	0.063
Acuvue2	67.8343	13.0411	0.0701
Balafilcon	103.17	30.32	0.1872
Advance	97.7	17.74	0.1568
PureVision	99.0586	18.1185	0.1078
Optix	109	49.4894	0.1309
Oasys	108.2013	39.1662	0.2422
Night & Day	118.0002	42.0257	0.1827
Night & Day UT	131.1681	42.8421	0.3171

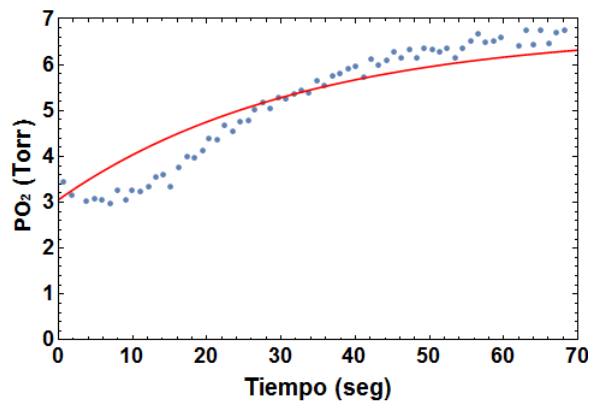


Figura 4.2: Gráfica de los datos obtenidos para el lente polymacon grueso junto con el ajuste $6.74 - (6.74 - 3.06) e^{-0.03088t}$.

En la Figura 4.2 se muestra una gráfica de los datos obtenidos junto con el ajuste exponencial dado por la ecuación 3.1. Como podemos ver, la curva obtenida con la ecuación 3.1 no representa muy bien al conjunto de datos obtenidos para este lente.

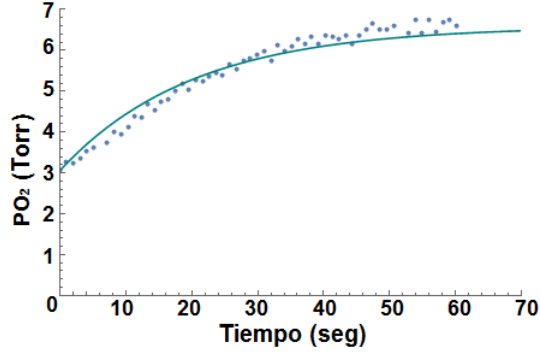


Figura 4.3: Gráfica de los datos obtenidos para el lente polyacon grueso omitiendo los primeros siete puntos por tener P_{O_2} casi constante, considerando únicamente los datos mayores a 9 segundos y trasladando el conjunto de datos cerca del origen para realizar el ajuste $6.74 - (6.74 - 3.06) e^{-0.03088t}$.

Podemos ver que se mejora el ajuste, *sin embargo* hay que trasladar el conjunto de puntos cerca del origen para evitar los aproximadamente diez segundos en los cuales la presión parcial de oxígeno en la interfaz lágrima-córnea permanece constante.

4.2.1. Tiempos de relajación de la córnea

En esta tesis se realizó la siguiente modificación a la ecuación 3.1

$$P_{O_2} = SS - (SS - IN) \cdot e^{-a_L(t - \tau_{Lente})} \quad (4.1)$$

Así, a se convierte en a_L cuando de la parte temporal del exponente se resta el tiempo de retardo de la lente. Al inverso de a_L , *caso en el que YA restamos la τ_{Lente} del ajuste exponencial*, es a lo que se ha llamado en esta tesis como el **tiempo de relajación de la córnea** para ese lente en particular y se denotará por τ .

$$\frac{1}{a_L} = \tau$$

Luego

$$P_{O_2} = SS - (SS - IN) \cdot e^{-\frac{1}{\tau}(t - \tau_{Lente})} \quad (4.2)$$

Después de colocar el lente y mantener el ojo cerrado por 5 minutos, este se abre y empieza el aumento en la P_{O_2} , el tiempo de relajación se establece como el lapso que le toma a la córnea en lograr el estado estacionario de P_{O_2} . Es decir, es el tiempo que la córnea tarda en recuperarse ante esta alteración (cierre del ojo por algunos minutos con la lente puesta). Al restar τ_{Lente} de la parte exponencial de la ecuación, estamos quitando la parte *pasiva* del sistema *lente+córnea*, quedándonos sólo la parte que sí puede reaccionar ante la cantidad de oxígeno que se le suministra (la córnea).

Así, si le colocamos un cierto lente de contacto X al ojo humano y después lo cerramos por un periodo de 5 minutos (o más), al momento de abrir el ojo la córnea experimentará una subida en su presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) que va como $e^{-\frac{1}{\tau}(t-\tau_{Lente})}$ donde t es el tiempo en segundos. Al momento en el que la córnea se empieza a relajar de esta subida "brusca" de oxígeno es a lo que hemos llamado el tiempo de relajación τ y tiene unidades de tiempo.

Sustituyendo los valores de IN y SS para polyacon grueso en la ecuación 4.2, obtenemos que la ecuación de la curva para el nuevo ajuste de los datos para este lente debe ser $6.74 - (6.74 - 3.26)e^{-a(t-11.11)}$. Para el cual el programa arroja el valor de 0.0473 para la constante exponencial de tiempo.

Al graficar tenemos

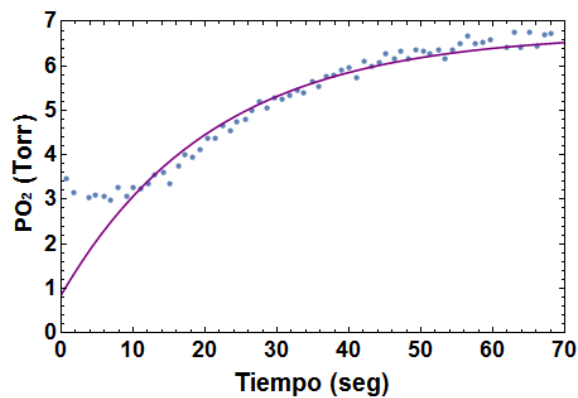


Figura 4.4: Gráfica de los datos obtenidos para polyacon grueso junto con el ajuste exponencial dado por 4.2.

Al comparar ambos ajustes con los datos se tiene

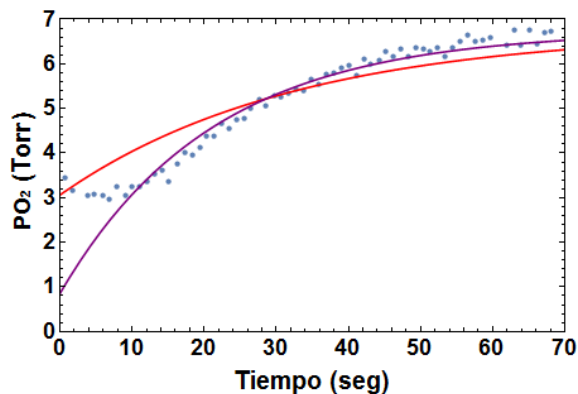


Figura 4.5: Gráfica de los datos junto con los ajustes de la ecuación 3.1 (en color rojo) y de la ecuación modificada 4.2 (en color morado).

Podemos ver de la Figura 4.5 que la ecuación del tiempo de relajación (ecuación modificada) logra un ajuste más adecuado que la ecuación original 3.1. **Ahora ya podemos conocer el tiempo de relajación de la córnea si conocemos el tiempo de retardo de la lente que se lleva puesta.**

La metodología de éste análisis conlleva a una estimación de los errores involucrados. La incertidumbre asociada a τ está dada por B.3 [Ver Apéndice B]

$$\delta\tau = \frac{(1)(\delta a) + (a)(0)}{a^2} = \frac{\delta a}{a^2}$$

esta incertidumbre $\delta\tau$ para el caso de polymacon grueso tiene un valor de 0.48 segundos.

La idea de proponer esta nueva ecuación 4.2 surge del hecho de que el tiempo medido en el experimento de Bonanno corresponde a la respuesta de un sistema *total*, es decir, en una primera aproximación, el sistema es tanto córnea, lágrimas y lente de contacto. Esta respuesta es en serie, en la que el oxígeno se difunde primero a través de la lente de contacto, luego en las lágrimas, y por último se difunde en la córnea. Por ello, para conocer únicamente la respuesta de la relajación de la córnea, se separó el tiempo de retardo de la lente a la parte exponencial de la ecuación.

Por otro lado, entre la lente y la córnea hay una capa lagrimal que puede ser causa de retardo del oxígeno hacia la córnea. Para calcular el retraso temporal de la difusión de oxígeno a través de la lágrima, consideramos el coeficiente de difusión de oxígeno del agua que es alrededor de $3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. Tomando este valor, y considerando que el valor típico para el espesor de las lágrimas es de aproximadamente $10 \mu\text{m}$ [86], el desfase temporal de las lágrimas es de 0.05 segundos, lo cual se consideró despreciable y no se tomó en cuenta en los cálculos.

$$\tau_{\text{Lágrimas}} = \frac{L_{\text{Lágrimas}}^2}{6D_{\text{agua}}} = \frac{(0.001\text{cm})^2}{6(3 \times 10^{-6}\text{cm}^2/\text{seg})} = 0.05 \text{ segundos} \quad (4.3)$$

4.3. Ajustes al modelo exponencial de primer orden utilizando los tiempos de relajación de la córnea

A continuación se muestra una tabla con los valores obtenidos para a_L de cada uno de los diez lentes. Estos valores de a_L fueron encontrados con *Mathematica*, de modo similar a como se hizo para encontrar los valores de a .

Tabla 4.4: Valor de a_L para cada uno de los diez lentes.

Lente	a_L (1/seg)
Polymacon grueso	0.04731
Biomedics	0.07561
Acuvue2	0.08747
Balafilcon	0.22861
Advance	0.19589
PureVision	0.13630
Optix	0.16482
Oasys	0.30396
Night & Day	0.24912
Night & Day UT	0.45856

A continuación se muestran los ajustes para cada uno de los otros nueve lentes analizados.

4.3.1. Lentes de Hidrogel (Hy)

Biomedics

Para el lente de hidrogel Biomedics, los valores de presión parcial de oxígeno inicial y al alcanzarse el estado estacionario (mostrados en la Tabla 4.3) son 10.4559 (Torr) y 49.9467 (Torr), respectivamente.

Al sustuir IN y SS por sus valores en la ecuación 3.1, junto con su valor correspondiente de la constante exponencial de tiempo a (mostrada en la tercera columna de la Tabla 4.3) que para el caso de Biomedics es de 0.06303 (1/segundos), dan como resultado la curva en color rojo de la Figura 4.6.

La sustitución de los valores de IN y SS junto con el tiempo de retardo de la lente τ_{Lente} (Tabla 4.2) y su correspondiente valor de a_L (Tabla 4.4) en la ecuación 4.2, dan como resultado la curva en color morado de la Figura 4.6. Para Biomedics el τ_{Lente} es de 2.7552 segundos y a_L es 0.0756176 (1/segundos).

Para estos ajustes t es el tiempo medido en segundos. La constante que multiplica al exponente ($t-\tau_{Lente}$) es el inverso del tiempo de relajación, con lo que sus unidades son 1/segundos.

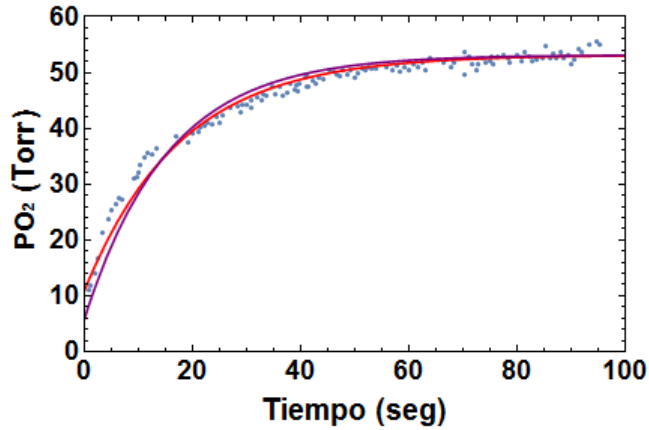


Figura 4.6: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Biomedics. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

Este proceso se siguió para todos los lentes, tanto de Hidrogel (Hy) como de Hidrogel-Silicona (Si-Hy). Para los siguientes lentes solo se mostrará la gráfica que compara los ajustes realizados.

Ajuste hecho con la ecuación $P_{O_2} = SS - (SS - IN) \cdot e^{-at}$ (ecuación 3.1) en color rojo.

Ajuste hecho con la ecuación $P_{O_2} = SS - (SS - IN) \cdot e^{-\frac{1}{\tau}(t - \tau_{Lente})}$ (ecuación 4.2) en color morado.

Los valores IN , SS y de la constante exponencial de tiempo a de cada lente se muestran en la Tabla 4.3. Los tiempos de retardo de las lentes se encuentran en la Tabla 4.2. Y los valores de a_L (inverso del tiempo de relajación de la córnea) se muestran en la Tabla 4.4.

Acuvue2

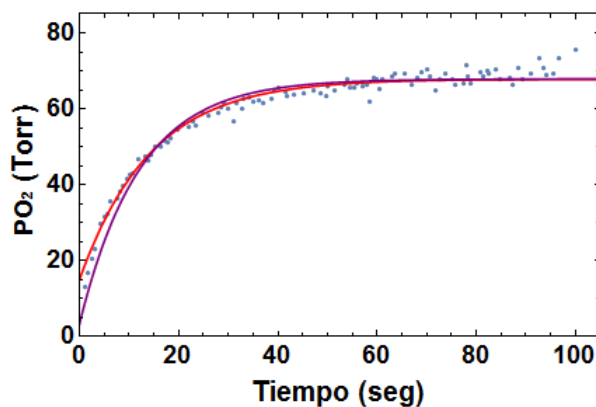


Figura 4.7: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Acuvue2. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

4.3.2. Lentes de Hidrogel - Silicona (Si-Hy)

Balafilcon

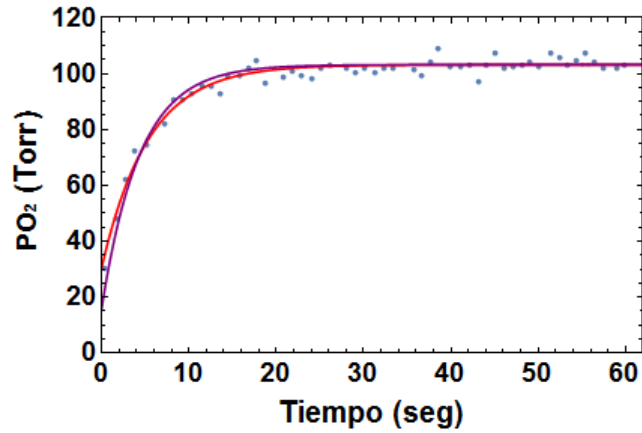


Figura 4.8: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Balafilcon. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

Advance

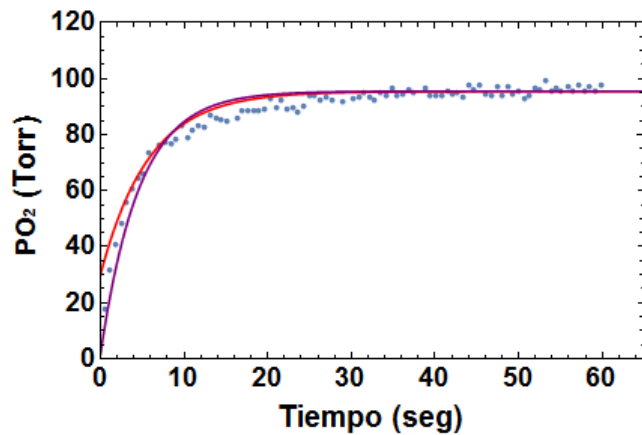


Figura 4.9: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Advance. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

PureVision

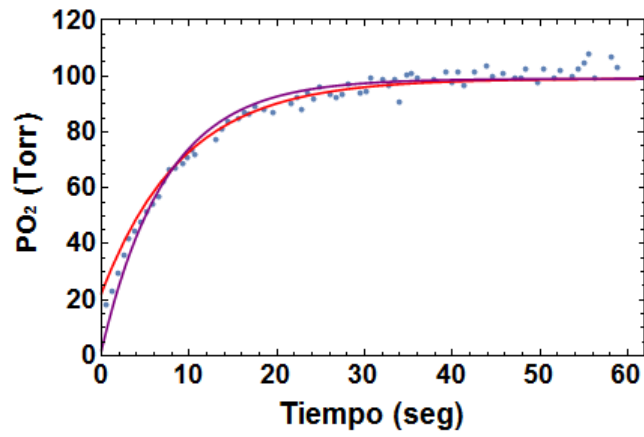


Figura 4.10: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente PureVision. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

Optix

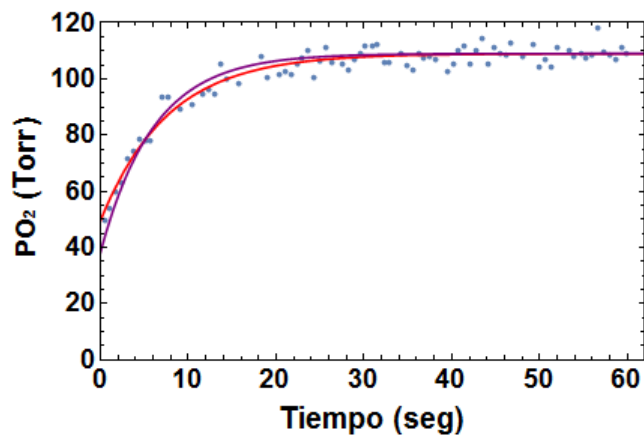


Figura 4.11: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Optix. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

Oasys

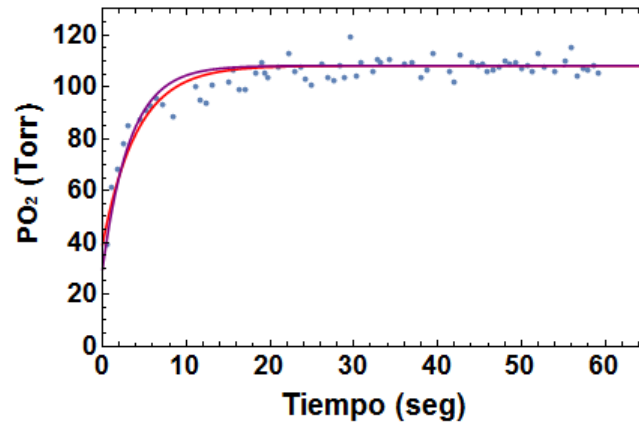


Figura 4.12: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Oasys. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

Night & Day

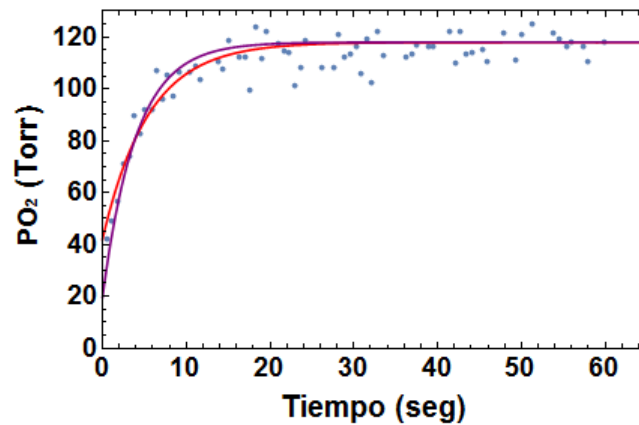


Figura 4.13: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Night & Day. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

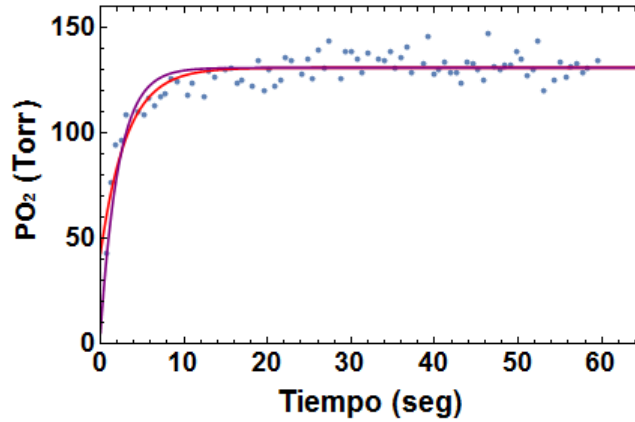


Figura 4.14: Gráfica que compara los dos ajustes realizados a los datos del lente Night & Day UltraThin. Ajuste realizado con la ecuación 3.1 en rojo. Ajuste realizado con la ecuación 4.2 en morado.

4.4. Método de ajuste con los tiempos de relajación *vs* Método de la constante exponencial de tiempo

Se graficaron los datos reportados por Bonanno [15]; a saber las P_{O_2} en el estado estacionario *vs* los inversos de la constante exponencial de tiempo de cada uno de los lentes. A estos datos se les realizó un ajuste lineal, cuya ecuación de la recta fue $y = -0.23x + 31.737$ con un factor de correlación de $R^2 = 0.8617$. Después, se graficaron estas mismas presiones parciales de oxígeno al alcanzar el estado estacionario *vs* los inversos de la constante exponencial de tiempo, pero con los valores que aquí se obtuvieron ajustando con la ecuación 3.1. A esta gráfica también se le ajustó una recta de regresión, la ecuación de esta recta fue de $y = -0.2286x + 31.085$ con un factor de correlación de $R^2 = 0.9252$. En la tabla 4.5 se muestran estos datos. Así pues, vemos que aún siguiendo la misma ecuación que Bonanno para la realización de los ajustes, se encuentran diferencias entre los inversos de la constante exponencial de tiempo. Estas diferencias pueden ser pequeñas y de unas cuantas décimas como en el caso de Advance, PureVison, Optix, Oasys y Night & Day UT, o más grandes como en el caso de Biomedics y Acuvue2 (ambos hidrogeles). En su artículo del 2002 [14] Bonanno no reporta la 'a' para los lentes Balafilcon y Polymacon grueso, con lo que únicamente se contó con los ajustes aquí realizados. Vemos que el ajuste lineal entre lentes mejora un 4% con los ajustes obtenidos aquí en comparación con los reportados en [14,15].

Tabla 4.5: Presión parcial de oxígeno al alcanzar el estado estacionario para cada una de las lentes (izquierda). Inversos de la constante exponencial de tiempo reportada por Bonanno [15] (centro). Inversos de la constante exponencial de tiempo obtenidas realizando el ajuste (derecha).

Lente	P_{O_2} en SS [mmHg]	1/a *Bonanno* [seg]	1/a *ajustado* [seg]
Biomedics	53 ± 7.9	20	15.864
Acuvue2	75.6 ± 6.8	16.666	14.26450
Advance	97.7 ± 8.6	5.714	6.37697
Pure Vision	103 ± 4.9	9.615	9.25632
Optix	109 ± 7.5	7.092	7.63652
Oasys	105.5 ± 9.4	4.31	4.12881
Night & Day	118 ± 8.2	4	5.47285
UT	134.7 ± 11.5	3.333	3.15329
Balafilcon	102.4 ± 2.0	Sin Datos	5.34131
Polymacon grueso	6.59 ± 0.15	Sin Datos	32.37310

Las incertidumbres en la presión parcial de oxígeno son las reportadas por Bonanno en [14,15].

Para conocer como reacciona la córnea ante la cantidad de oxígeno a la cual se expone, se graficó también la presión parcial de oxígeno al alcanzar el estado estacionario *vs* el tiempo de relajación de la córnea utilizando cada una de las lentes. Estos datos se muestran en la tabla 4.6 y se encuentran graficados en 4.15.

Tabla 4.6: Presión parcial de oxígeno al alcanzarse el estado estacionario y tiempo de relajación de la córnea cuando se usa la lente de contacto.

Lente	SS [mmHg]	τ [seg]
Biomedics	53 ± 7.9	13.2244 ± 0.288
Acuvue2	75.6 ± 6.8	11.4323 ± 0.431
Advance	97.7 ± 8.6	5.10468 ± 0.344
Pure Vision	103 ± 4.9	7.33649 ± 0.351
Optix	109 ± 7.5	6.06696 ± 0.407
Oasys	105.5 ± 9.4	3.28982 ± 0.341
Night & Day	118 ± 8.2	4.01411 ± 0.661
UT	134.7 ± 11.5	2.18073 ± 0.206
Balafilcon	102.4 ± 2.0	4.3742 ± 0.232
Polymacon grueso	6.59 ± 0.15	21.1339 ± 0.488

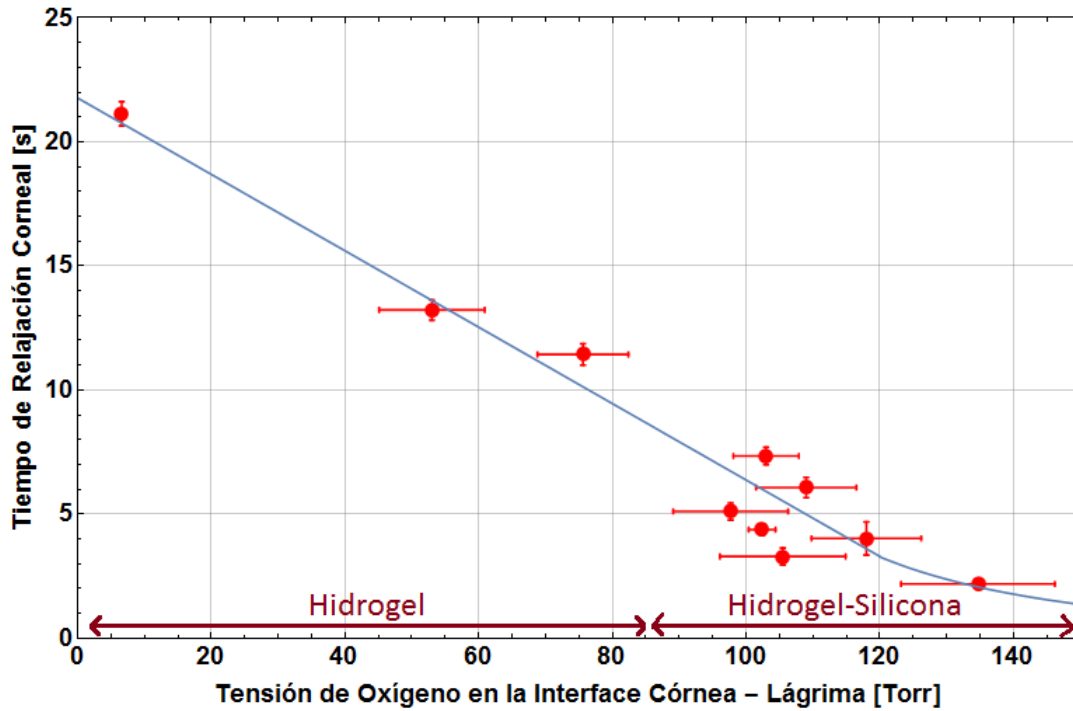


Figura 4.15: Presión de oxígeno en la córnea al momento de alcanzarse el estado estacionario (SS) *vs* los tiempos de relajación de la córnea. Ajuste realizado en *Mathematica* utilizando la ecuación 4.2. En la gráfica se muestran dos comportamientos; uno lineal que va de 0 a 120 Torr con ecuación de la recta $y = -0.1541x + 21.768$ y otro a partir de 120 Torr donde nace una curva que eventualmente se volvera asíntota a 155 Torr.

La correlación en esta gráfica resulta en $R^2 = 0.945$, logrando así una mejor proporción entre los datos gráficos que con el modelo anterior. Esto era de esperarse, pues al graficar las P_{O_2} contra constantes características de tiempo, no estamos tomando en cuenta al lente que se lleva puesto. En cambio, con la ecuación modificada estamos separando el comportamiento de difusión de Fick dado por la lente de contacto pasiva, de la córnea activa al restar los tiempos de retraso de la lente y cambiando así los tiempos de origen.

Observando bien la gráfica 4.15 vemos que naturalmente se ha obtenido una separación de las lentes por el tipo de material del que están hechos. Teniéndose así del lado izquierdo los lentes fabricados con hidrogel y del lado derecho los lentes fabricados con la combinación hidrogel-silicona. Los hidrogeles presentan tensiones de oxígeno bajas y tiempos de relajación largos, y los de hidrogel-silicona tiempos de relajación cortos y tensiones de oxígeno mayores a 85 mmHg.

Si suponemos que la córnea es un ente pasivo (que no reacciona o modifica su comportamiento de acuerdo a la cantidad de oxígeno que hay) y homogéneo, podemos calcular su tiempo de

relajación *para el caso en el que NO se está usando lente alguno*. Entonces, si la longitud de la córnea es de aproximadamente 0.0532 cm [37] y su coeficiente de difusión de oxígeno es de $6 \times 10^{-5}\text{ cm}^2/\text{seg}$. Utilizando la ecuación del tiempo de retardo 2.3 se obtiene el tiempo de relajación de la córnea SIN LENTE.

$$\tau_c = \frac{L_c^2}{6D_c} = \frac{(0.0532\text{cm})^2}{6(6 \times 10^{-5}\text{cm}^2/\text{seg})} = 7.86\text{ seg} \approx 8\text{ segundos} \quad (4.4)$$

Así, el tiempo de relajación de la córnea *como ente pasivo* marca también una distinción entre los distintos lentes de contacto debido a sus tiempos de relajación. Vemos que en el lado izquierdo de la gráfica 4.15 con tiempos de relajación mayores que 8 segundos tenemos a los fabricados con hidrogel. Y del lado derecho con tiempos de relajación menores que 8 segundos se encuentran los de hidrogel-silicona.

Para dar una evaluación más general y completa, también debemos incluir los siguientes dos puntos en la gráfica: 1) la córnea ocular abierta donde la superficie anterior de la lágrima está en contacto con la atmósfera ambiental al nivel del mar (tensión de oxígeno de 155 mmHg) tiene un tiempo de relajación τ de aproximadamente 1 segundo. Este valor representa la respuesta aeróbica de la córnea donde se producen seis moles de dióxido de carbono y seis de agua por cada mol de glucosa consumida con seis moles de oxígeno, y se producen 36 moles de trifosfato de adenosina (ATP) por cada mol de glucosa consumida [24]. También tenemos que considerar 2) el caso opuesto, donde la superficie de la lágrima anterior sobre la córnea está expuesta a una presión parcial de oxígeno de cero donde el tiempo de relajación será igual a 18 segundos. Este valor representa la tasa de producción de ATP por glucólisis. En tal situación, la descomposición anaeróbica de la glucosa requiere el consumo de 1 mol de glucosa para producir dos moles de ácido láctico, y se producen solamente dos moles de ATP por cada uno de glucosa consumida [24]. El resultado es una tasa igual a $36/2$. Comparando estos dos valores extremos con los 10 valores experimentales obtenidos a partir de los datos generados por Bonnano et al. [14, 15] para las lentes de contacto, encontramos que se sigue la tendencia de la línea recta mostrada en Fig. 4.15.

Con la nueva ecuación 4.2 ya podemos conocer los tiempos de relajación de la córnea para una serie de lentes de contacto comúnmente comercializados. De la Figura 4.15 se ha obtenido naturalmente la clasificación de los lentes. Con esta nueva información queda claro que los lentes de contacto que proporcionan mayor cantidad de oxígeno a la córnea son los lentes de hidrogel-silicona.

4.4.1. Modelo de Cinética Monod

Modelo de Difusión Reactiva

Para interpretar los datos de la tensión de oxígeno en la película lagrimal de las Figuras 3.2 y 3.4, se ha desarrollado un modelo continuo para la difusión unidimensional no estacionaria de oxígeno a través del sistema *lente de contacto - córnea* [23]. La córnea es considerada como una sola capa homogénea. Por lo tanto, nuestra razón de consumo de oxígeno corneal estimada representa un promedio del consumo de oxígeno de las tres principales capas de la córnea: epitelio, estroma y endotelio. El lente de contacto al ser un ente inerte y pasivo está en una fase separada con cero consumo de oxígeno.

La siguiente figura muestra un esquema del sistema *córnea-lente de contacto*.

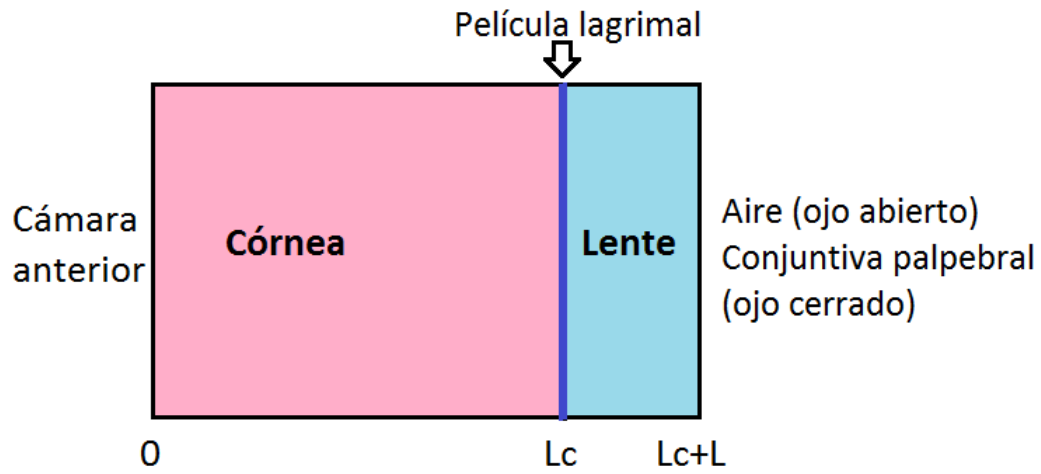


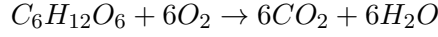
Figura 4.16: Esquema unidimensional del modelo *córnea + lente de contacto*. Aquí, $x=0$ es la interfaz entre la córnea y la cámara anterior; L_c y L son los grosores de la córnea y del lente de contacto, respectivamente.

La ecuación que gobierna el transporte de oxígeno en la córnea es la segunda ley de Fick

$$k_c \frac{\partial P_c(t, x)}{\partial t} = D_c k_c \frac{\partial^2 P_c(t, x)}{\partial x^2} - Q_c(P_c) \quad (4.5)$$

Donde Q_c es el consumo de oxígeno, P_c es la presión parcial de oxígeno en equilibrio con la concentración de oxígeno local en la córnea (también referida como la tensión de oxígeno en el lente de contacto), t es el tiempo, y x es la distancia a la córnea, donde $x = 0$ indica la interfaz entre la cámara anterior y la córnea. El segundo término a la derecha representa la razón del consumo de oxígeno como una función de la presión parcial de oxígeno. Fundamentalmente, la ecuación 4.5 debería ser escrita en términos de la concentración de oxígeno en el tejido corneal. Sin embargo, cuando la concentración de oxígeno es baja, es conveniente expresar la concentración de oxígeno en términos de su presión parcial de equilibrio, P_c .

Para determinar $Q_c(P_c)$ (consumo de oxígeno corneal dependiente de la presión), consideramos el metabolismo aeróbico donde un mol de glucosa reacciona con seis moles de oxígeno para formar seis moles de dióxido de carbono y seis de agua produciendo energía en la forma de 36 moles de ATP [57].



A la tensión de oxígeno cero, la reacción no procede; por lo tanto, la razón de consumo de oxígeno es cero. Para determinar la solución de la ecuación 4.5, consideramos como parte del Modelo de Cinética Monod No Lineal la siguiente ecuación [23]

$$Q_c(P_c) = \frac{Q_c^{max} P_c}{K_m + P_c} \quad (4.6)$$

donde $K_m = 2.2$ mmHg es la constante de equilibrio de Monod y Q_c^{max} representa el consumo máximo de oxígeno. La ecuación 4.6 implica que para presiones parciales bajas ($P_c \ll K_m$), la razón del consumo de oxígeno depende linealmente de la presión parcial de oxígeno y correctamente se aproxima a cero cuando la tensión también lo hace. Para presiones parciales grandes ($P_c \gg K_m$), la razón del consumo es independiente de la presión parcial de oxígeno. Las soluciones de la ecuación 4.5 en la córnea son funciones de $Q_c(P_c)$ como resultado del metabolismo aeróbico.

Utilizando el Modelo de Cinética Monod, el Dr. Marcel Aguilera-Arzo del Departamento de Física Aplicada de la Universidad Jaume en Castellón (España) encontró los tiempos de relajación de las diez lentes estudiadas. Los resultados se muestran en la tabla 4.7.

Al insertar la ecuación 4.6 en la ecuación 4.5, calculamos la variación de la tensión de oxígeno con respecto al tiempo en la interfaz córnea-lágrima cuando se lleva una lente puesta.

$$k_c \frac{\partial P_c(t, x)}{\partial t} = D_c k_c \frac{\partial^2 P_c(t, x)}{\partial x^2} - \frac{Q_c^{max} P_c}{K_m + P_c} \quad (4.7)$$

A partir del ajuste realizado con la ecuación 4.7, también hemos calculado el tiempo de relajación de la córnea para cada una de las lentes de contacto mencionadas. Los valores obtenidos se muestran en la gráfica 4.17. En esa gráfica podemos ver que se obtiene una línea recta con un coeficiente de correlación $R^2 = 0.90$. Para llevar a cabo este análisis, se ajustaron los datos de las figuras de Bonanno correspondientes al transitorio de la PO_2 frente al tiempo para todas las lentes de contacto estudiadas. Una comparación entre los dos procedimientos muestra una buena concordancia entre los valores de tiempo de relajación corneal obtenidos. Por otro lado, podemos observar que la tendencia de los tiempos de relajación de las lentes deja de ser una línea recta a 120 mmHg, para comportarse como una curva para tensiones de oxígeno mayores a 120 mmHg y así evitar valores negativos para el tiempo de relajación de la córnea. Véase extremo derecho de la gráfica en la Figura 4.15. El valor de 155 mmHg es asintótico para esta curva, pues

esta es la presión parcial de oxígeno que la córnea tendría de no llevar puesta lente alguna. El significado biológico radica en que definiendo el tiempo de relajación como *el tiempo transitorio que necesita el sistema para retornar al equilibrio, este tiempo debe ser una constante, para que ese sistema característico (tal como es la córnea) regrese al equilibrio*, no puede haber un tiempo cero porque todo sistema físico y biológico tiene una inercia cuando se le expone a una nueva condición de funcionamiento. Este cambio asintótico tiende al valor de 1.2 para el ajuste de la ecuación 4.2 y hasta 1.36 en caso del ajuste realizado con la ecuación 4.5. Como ya se dijo, en condiciones aeróbicas se producen 36 moles de ATP, mientras que en condiciones anaeróbicas se producen solamente 2. Con lo que la producción de ATP para condiciones de altos niveles de oxígeno es 18 veces mayor que la producción para condiciones con niveles bajos de este. El valor de 1.2 segundos se ha obtenido aquí haciendo el cociente entre el mayor tiempo de relajación (21.7 segundos para polimacon grueso) y esta tasa de 18 veces más producción de ATP, esto fue así para tener una idea de cuál debería el valor al acercarnos a la zona de mayor P_{O_2} . El comportamiento asintótico propuesto es consistente con el régimen de saturación que propone el Modelo Cinético de Monod, en que la tasa del consumo de oxígeno se hace independiente de la tensión de oxígeno. Para tensiones de oxígeno menores a 120 mmHg la distribución de estos tiempos de relajación de la córnea sigue una línea recta. La última sección de la gráfica 4.15 es la región de saturación y es independiente de la tensión de oxígeno. A una tensión de oxígeno, la reacción del ciclo de Krebs está dada por la concentración de los complejos activados formados por el oxígeno con enzimas que catalizan la reacción de oxidación. Este número de absorbedores o sitios activos aumenta con la presión hasta alcanzar la concentración máxima de equilibrio o grado de saturación. La córnea se considera aquí como una única capa homogénea donde la tensión de oxígeno de la interfaz córnea-lágrimas proviene principalmente del aire atmosférico y, en segundo lugar, de la cámara anterior (humor acuoso), en condiciones de ojo abierto. Durante la situación ocular cerrada, el oxígeno se proporciona tanto por la exposición a la conjuntiva tarsal palpebral como por el humor acuoso.

Del ajuste numérico con el Modelo Cinético de Monod (ecuación 4.7) se obtienen los tiempos de relajación de la córnea, los cuales se muestran en la tabla 4.7 con su respectiva gráfica en la Figura 4.17.

Tabla 4.7: PO_2 al alcanzarse el estado estacionario y tiempos de relajación de la córnea (obtenidos con simulación numérica del Modelo Cinético de Monod).

Lente	PO_2 en SS [mmHg]	Tiempo [seg]
Biomedics	52.9747712	15.4068974
Acuvue	74.2282023	12.2317829
Advance	97.3277115	3.43538497
Balafilcon	99.0859852	4.24902008
Purevision	103.473011	7.45490185
Oasys	105.725841	2.27052603
Optix	109.175321	5.59465147
N&D	118.447443	2.47023089
UT	134.614739	2.64213118

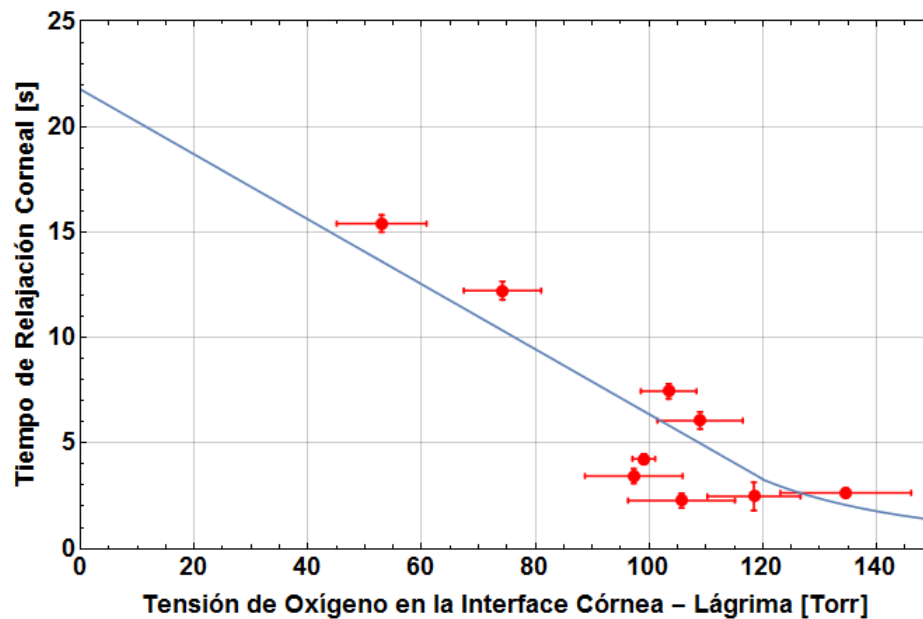


Figura 4.17: Tensión de Oxígeno en la Interfaz Córnea-Lágrima [mmHg] vs tiempos de relajación de la córnea. Obtenidos con el Modelo de Cinética Monod.

En conclusión, entre los valores ajustados por el programa de cálculo numérico usando el modelo de cinética Monod y las estimaciones obtenidas con ajustes de las ecuaciones cinéticas se presenta poca diferencia, y se confirma la tendencia mostrada en este trabajo.

4.5. Difusión en la córnea

En esta sección se obtendrá la estimación de los coeficientes de difusión en la córnea para el caso en que se lleva puesta una lente de contacto. El algoritmo para conocer dicho coeficiente se da en la siguiente relación

$$D_c = \frac{L_c^2}{6\tau} \quad (4.8)$$

Donde D_c es el coeficiente de difusión de la córnea cuando se lleva la lente puesta, L_c es el grosor de la córnea igual a 0.0532 cm y τ es el tiempo de relajación de la córnea para esa lente.

En la tabla 4.8 se establecen los valores obtenidos para los coeficientes de difusión de la córnea durante el uso de cada lente de contacto. Asimismo, en la Figura 4.18 se presenta la distribución de los coeficientes de difusión dependiendo de la presión parcial de oxígeno en la interfaz córnea-lente

Tabla 4.8: Coeficientes de difusión de oxígeno en la córnea durante el uso de los lentes

P_{O_2} en SS [mmHg]	D_c [cm^2/seg]
53 ± 7.9	$3.566942 \times 10^{-5} \pm 3.53024 \times 10^{-6}$
75.6 ± 6.8	$4.126087 \times 10^{-5} \pm 4.99757 \times 10^{-6}$
97.7 ± 8.6	$9.240671 \times 10^{-5} \pm 1.98258 \times 10^{-5}$
103 ± 4.9	$6.429596 \times 10^{-5} \pm 9.91256 \times 10^{-6}$
109 ± 7.5	$7.775009 \times 10^{-5} \pm 1.65809 \times 10^{-5}$
105.5 ± 9.4	$1.433837 \times 10^{-4} \pm 4.70338 \times 10^{-5}$
118 ± 8.2	$1.175121 \times 10^{-4} \pm 6.16749 \times 10^{-5}$
134.7 ± 11.5	$2.163068 \times 10^{-4} \pm 6.47552 \times 10^{-5}$
102.4 ± 2.0	$1.078384 \times 10^{-4} \pm 1.83129 \times 10^{-5}$
6.59 ± 0.15	$2.231991 \times 10^{-5} \pm 1.68069 \times 10^{-6}$

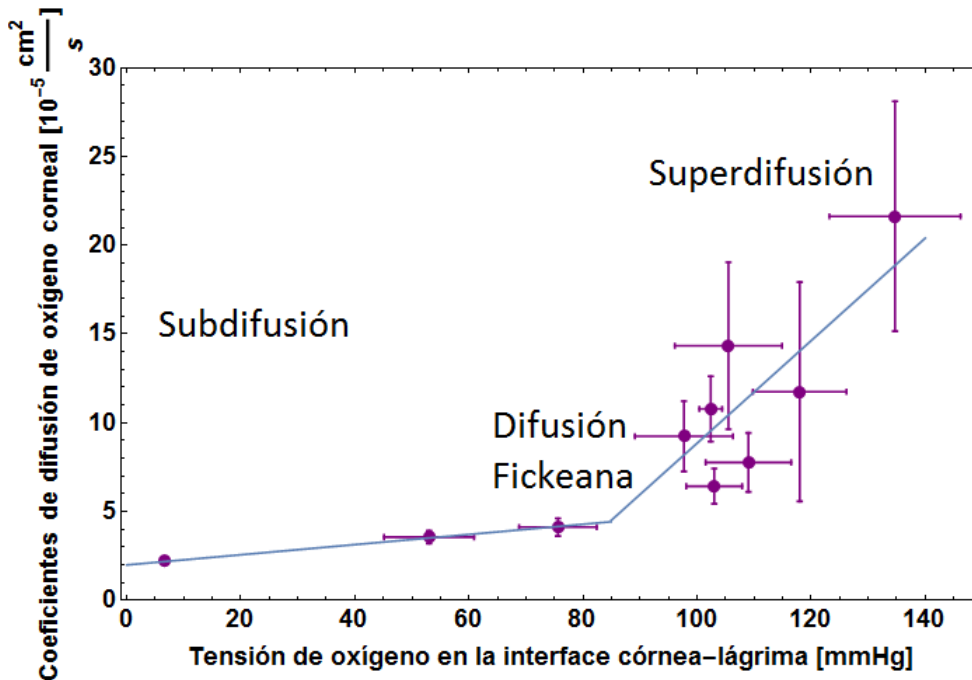


Figura 4.18: Caracterización de la difusión de oxígeno en la córnea de acuerdo a la presión parcial de oxígeno. La ecuación de la recta que cruza la zona subdifusiva es $y = 2.86315 \times 10^{-7}x + 0.00002$ para $0 \leq P_{O_2} \leq 85$ mmHg. Mientras que la recta de la zona superdifusiva es $y = 2.88567 \times 10^{-6}x - 0.0002$ para $85 \leq P_{O_2} \leq 155$ mmHg.

En la Figura 4.18 se observa una separación de lentes semejante a la establecida en la grafica 4.15. Las lentes se separan de acuerdo a la presión parcial de oxígeno a la entrada de la córnea, teniéndose así un coeficiente de difusión mayor para todos los lentes fabricados con hidrogel-silicona que para los lentes fabricados unicamente con hidrogel.

En la sección anterior vimos que considerando a la córnea como un ente pasivo y homogéneo, el tiempo de relajación debería ser de 8 segundos. Una inspección minuciosa de este valor en la Figura 4.15 corresponde a un valor en el eje de las abscisas aproximadamente igual a 85 mmHg (si se sigue la tendencia de la recta). Este valor se encuentra alrededor de la transición de baja presión para evitar la hipoxia dada por Compañ [29]. Entonces, para presiones superiores a este valor, la córnea se comporta en fase superdifusiva, y para baja presión se comporta como subdifusiva (proceso no fickiano). Estas conclusiones se explican teniendo en cuenta que el proceso de difusión se combina con la reacción química de oxígeno que produce ATP. En el caso de la superdifusión (proceso no fickiano), la velocidad de las moléculas de oxígeno aumenta mediante el reemplazo de las moléculas consumidas en una reacción química aeróbica. Se produce una línea de secuencia en la que las moléculas de oxígeno se mueven más rápido que la difusión browniana en la córnea. Sin embargo, nuestros resultados muestran que el tiempo de relajación corneal sigue

un comportamiento que no es de Fick; es decir, el coeficiente de difusión no es constante como en las leyes de Fick. Por debajo de este valor de 8 segundos, el comportamiento es superdifusivo, y por arriba de este valor el comportamiento de respuesta corneal es subdifusivo. La transición entre estas dos zonas si es un comportamiento de Fick.

En esta nueva gráfica volvemos a tener una separación natural de los lentes de contacto de acuerdo al material del que se encuentran hechos. Del lado izquierdo, con bajos coeficientes de difusión y presiones parciales de oxígeno menores a 85 mmHg tenemos a los hidrogeles. Del lado derecho, con una difusividad mayor están los lentes fabricados con la combinación hidrogel-silicona. Así, para los lentes fabricados con hidrogel tenemos poca transmisibilidad al oxígeno y por lo tanto poco aporte de este hacia la córnea. Dependiendo de qué tan bajo sea el suministro de oxígeno hacia la córnea serán los problemas que esta pueda presentar, desde hipoxia (nivel bajo de oxígeno) hasta acidosis. La acidosis ocurre al disminuir la P_{O_2} del valor de 130 mmHg, pues se va transmitiendo cada vez menos oxígeno a la córnea, con lo cual el pH de esta cambia; volviéndose más ácido al disminuir el número de oxígenos por incremento del ácido láctico de las reacciones anaeróbicas y contar con una mayor cantidad de hidrogenos. Para combatir esta acidez, la córnea toma alguna cantidad de solución de bicarbonato del humor acuoso, lo que hace el ojo se hinche debido al aumento de volumen.

Nuestros resultados muestran una distribución de tensión de oxígeno en dos zonas diferentes: los hidrogeles convencionales (Hy) se ubican entre 6 y 80 mmHg con un tiempo de relajación comprendido entre 10 y 22 segundos, mientras que los de hidrogel-silicona (Hy-Si) están situados en altas tensiones de oxígeno, entre 90 y 140 mmHg, con un tiempo de relajación en el intervalo de 2 a 8 segundos. Estas condiciones nos permiten verificar diferentes comportamientos de la respuesta de la córnea al cambio de concentración de oxígeno; a saber, superdifusivo, difusión de Fick y subdifusivo.

Capítulo 5

Conclusiones

En este trabajo se hizo un análisis a datos ya publicados en revistas de optometría acerca de la presión parcial de oxígeno existente en la córnea durante el uso de una variedad de lentes de contacto. Se calcularon los tiempos de retardo de dichos lentes y se encontraron los tiempos de relajación de la córnea cuando se tiene puesto alguno de ellos.

El tiempo de relajación generalmente se considera como la constante de tiempo para que un sistema regrese al equilibrio después de que ha sido perturbado. Usando los resultados previos de Bonanno et al. [14, 15] para la disminución de la P_{O_2} corneal, que se produce por cerrar los ojos varios minutos mientras se llevan lentes de contacto puestas, se calculó el tiempo que le toma a la tensión de oxígeno corneal en volver a sus valores normales para las condiciones de ojo abierto. Ese es el tiempo de relajación para ese comportamiento transitorio.

En este trabajo, separamos el comportamiento de difusión de Fick dado por la lente de contacto (parte pasiva del sistema *lente - lágrima - córnea*) de la córnea activa mediante la sustracción de los tiempos de retardo de las lentes, cambiando así los tiempos de origen.

Como se vio, cada lente de contacto estudiada aquí define un cierto tiempo de relajación para la córnea; consecuencia del material con el que fue fabricado, de su grosor y difusividad ante el oxígeno. La distribución de estos tiempos de relajación, como función de la presión parcial de oxígeno al alcanzarse el estado estacionario para cada uno de los lentes, genera dos zonas muy marcadas que pueden ser apreciadas en la Figura 4.15; en la primera zona con un comportamiento lineal hasta 120 mmHg y en la segunda zona una distribución curva que decae hasta casi alcanzar el valor de 155 mmHg. En una zona se encuentran los lentes fabricados con hidrogel, con tiempos de relajación superiores a 10 segundos, y con presiones parciales de oxígeno menores a 80 mmHg. Estos lentes tienen un aporte de oxígeno a la córnea de casi la mitad de la presión atmosférica ambiental existente en la parte anterior de la lente y además hacen lento el retorno

al equilibrio de la córnea tras una perturbación del tipo hipoxico. En la otra zona tenemos a los lentes de contacto fabricados con la combinación hidrogel-silicona, cuyos tiempos de relajación no rebasan los 8 segundos, así, ante una baja en la cantidad de oxígeno, la córnea puede volver a la normalidad [90 mmHg - 140 mmHg] en menos de diez segundos en cuanto se reestablezca el aporte de oxígeno. Una vez alcanzándose el estado estacionario para ambos tipos de lentes, los de hidrogel-silicona también dejan pasar mayor cantidad de oxígeno a la córnea, llegándose a tener hasta 135 Torr para el lente Night & Day UltraThin, mientras que los hidrogeles aquí estudiados no aportan más allá de 85 Torr. El comportamiento cuantitativo obtenido en este análisis es consecuencia del formalismo de acoplamiento entre la difusión de Fick de oxígeno y las reacciones químicas que evolucionaron para producir adenosina trifosfato (ATP).

Se informan dos procedimientos para calcular los tiempos de relajación de la respuesta corneal, a saber; restando de la parte exponencial de la ecuación 4.2 el tiempo de retardo de la lente, y utilizando el Modelo de Cinética Monod. Ambas determinaciones dan prácticamente los mismos resultados. Como ya se dijo, para lograr esto, se tuvo que separar el tiempo de retardo de la lente, pues sólo así se podría obtener el tiempo de relajación corneal.

También se analizó el comportamiento de la difusión de oxígeno en la córnea como función de la concentración de oxígeno en la interfaz córnea-lágrima y se comparó esto con los tiempos de relajación. Estos análisis nos permiten verificar diferentes comportamientos de la córnea; a saber, superdifusivo, difusión de Fick (la córnea tomada como ente pasivo y homogéneo) y subdifusivo. El comportamiento de Fick ocurre cuando la córnea se considera como un solo tejido homogéneo con un ancho y un coeficiente de difusión especificados. El régimen superdifusivo da cuenta de respuestas más rápidas debido a que en altas tensiones, la reacción se satura y la tasa de consumo de oxígeno es independiente de la tensión de oxígeno. Estos atributos físicos del metabolismo de la glucosa se cuantifican mediante la cinética Monod no lineal.

Finalmente, se logran tiempos característicos más largos cuando la reacción química anaeróbica controla la tasa de relajación corneal total, pues a una tensión cero de oxígeno, la reacción no continúa; por lo tanto, la tasa de consumo de oxígeno es cero. Las lentes de contacto cuya transmisibilidad produce un tiempo de relajación superior a 8 segundos producirán procesos subdifusivos en la córnea y pueden dar lugar a diferentes anomalías si persisten las condiciones hipoxicas como hinchazón corneal o acidosis corneal. Sin embargo, las lentes de contacto con mayor transmisibilidad que producen tiempos de relajación inferiores a 8 segundos mantienen a la córnea con una buena oxigenación y transparencia. Se encontró que ha medida que la concentración de oxígeno va aumentando la velocidad de las moléculas de oxígeno aumenta, incrementándose así el coeficiente de difusión y disminuyendo así los tiempos de relajación.

La información hasta aquí presentada podría ser útil para determinar el tiempo requerido para que la fisiología corneal regrese a su función normal después de un estrés hipóxico y la determinación de este parámetro también podría ser relevante para estudios de diseño de las lentes.

Apéndice A

Electrodo de oxígeno disuelto (O.D.) o Electrodo de Clark

El invento por parte del Dr. Clark del electrodo de membrana para la determinación de oxígeno disuelto (patentado en 1959) supuso un gran avance, ya que hasta entonces dicha determinación se efectuaba mediante métodos mucho más lentos y laboriosos.

Hasta el día de hoy se han generado nuevas patentes de electrodos de oxígeno, basadas en el modelo de Clark. El sistema consiste en un aparato de dos electrodos, cátodo y ánodo, unidos por un electrolito y separados de la muestra por una membrana permeable.

Los electrodos son un ánodo de plata y un cátodo de un metal noble, generalmente platino. Un electrolito conteniendo KCl, debe unir el ánodo y el cátodo. El oxígeno se difunde a través de la membrana permeable hacia el interior del electrodo donde se producen las siguientes reacciones:

Cátodo de platino



Ánodo de plata



Estas reacciones generan una corriente que es la base de la medida.

Existen dos tipos de sensor:

Sensor poloráfico, al que debe aplicarse un voltaje para efectuar la medida.

Sensor galvánico, el propio aparato genera un potencial mV, relacionado con el oxígeno en contacto con la membrana.

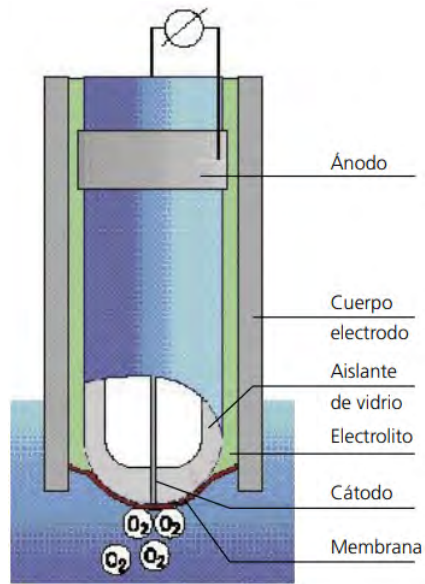


Figura A.1: Esquema del electrodo de oxígeno disuelto O.D.

Apéndice B

Propagación de incertidumbres

Cuando se realizan operaciones aritméticas con valores experimentales, el resultado siempre tiene una incertidumbre. Para conocer la incertidumbre asociada a una división se sigue el siguiente procedimiento: [67]

Si

$$Z = \frac{P}{Q} = Z_0 \pm \delta Z$$

En donde $P = P_0 \pm \delta P$

y $Q = Q_0 \pm \delta Q$

entonces, $Z = \frac{P_0 \pm \delta P}{Q_0 \pm \delta Q} = Z_0 \pm \delta Z$

De todas las combinaciones posibles con los signos se puede determinar el valor máximo de Z o de $Z_0 + \delta Z$ que estará dado al dividir el valor máximo de P entre el valor mínimo de Q esto es,

$$Z_0 + \delta Z = \frac{P_0 + \delta P}{Q_0 - \delta Q} \quad (\text{B.1})$$

y el valor mínimo de Z será el cociente del valor mínimo de P entre el máximo de Q , o sea,

$$Z_0 - \delta Z = \frac{P_0 - \delta P}{Q_0 + \delta Q} \quad (\text{B.2})$$

y restando miembro a miembro la expresión B.2 de la B.1 se tiene que para el miembro izquierdo

$$(Z_0 + \delta Z) - (Z_0 - \delta Z) = 2\delta Z$$

y para el miembro derecho

$$\frac{P_0 + \delta P}{Q_0 - \delta Q} - \frac{P_0 - \delta P}{Q_0 + \delta Q} = \frac{(Q_0 + \delta Q)(P_0 + \delta P) - (Q_0 - \delta Q)(P_0 - \delta P)}{(Q_0 - \delta Q)(Q_0 + \delta Q)}$$

por lo tanto:

$$2\delta Z = \frac{Q_0 P_0 + Q_0 \delta P + P_0 \delta Q + \delta Q \delta P - [Q_0 P_0 - Q_0 \delta P - P_0 \delta Q + \delta Q \delta P]}{Q_0^2 - (\delta Q)^2}$$

sumando términos semejantes y suprimiendo $(\delta Q)^2$ por ser despreciable frente a Q_0^2 se tiene

$$2\delta Z = \frac{2(P_0\delta Q + Q_0\delta P)}{Q_0^2}$$

y de aquí que

$$\delta Z = \frac{P_0\delta Q + Q_0\delta P}{Q_0^2} \tag{B.3}$$

es la incertidumbre de Z , y

$$Z_0 = \frac{P_0}{Q_0} \tag{B.4}$$

Bibliografía

- [1] <https://physlets.org/tracker/>
- [2] <https://www.wolfram.com/mathematica/>
- [3] ISO International Standard 9913-1. Contact Lenses: Part 1: Determination of oxygen permeability and transmissibility by the FATT Method. In: International Standards Organization (ISO), ed. International Standard, Optics and Optical Instruments. Geneva, Switzerland, Case Postale 56, CH-1211: 1996:1-13.
- [4] International critical tables of numerical Data, Physics, Chemistry and Technology edited by Weshburn, E.W. 1926-1930, 2003, Knovel.
- [5] <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/corneal+epithelium>
- [6] Aakre BM., Ystenaes AE., Doughty MJ., et al. *A 6-month follow-up of successful refits from daily disposable soft contact lenses to continuous wear of high-Dk silicone-hydrogel lenses.* Ophthalmic and Physiological Optics 2004;24:130-41.
- [7] Aiba S., Ohashi M. and Huang S. *Rapid determination of oxygen permeability of polymer membranes.* Industrial Engineering Chemistry Fundamentals 1968; 7: 497-502.
- [8] Alvord L., Court J., Davis T. et al. *Oxigen permeability of a new type of high Dk soft contact lens material.* Optometry and Vision Science. 75 (1998) 30-36.
- [9] Ambroziak AM., Szaflik JP. & Szaflik J. *Therapeutic use of a silicone hydrogel contact lens in selected clinical cases.* Eye Contact Lens 2004;30:63-7.
- [10] Andrio A., Compañ V., Reis-Nunes RC., López ML. and Riande E. *Influence of cellulose reinforcers on gas transport through natural rubber.* Journal of Membrane Science. 2000; 178: 65-74.
- [11] Benjamin W. *Revised Oxygen Permeability (Dk) of Reference Materials.* Investigative Ophthalmology and Visual Science 2006;47:97.
- [12] Benjamin W. *EOP and Dk/L: the quest for hyper transmissibility.* Journal of the American Optometric Association. 1993 Mar;64(3):196-200.

- [13] Benjamin W. *Oxygen transport through contact lenses*. In: Ruben M, Guillon M, eds. Contact lens practice. London: Chapman and Hall; 1994:43-70.
- [14] Bonanno Joseph, Stickel Thomas, Nguyen Tracy, Biehl Trina, Carter Donna, Benjamin William, and Soni Sarita. *Estimation of human corneal oxygen consumption by noninvasive measurement of tear oxygen tension while wearing hydrogel lenses*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2002;43:371-376.
- [15] Bonanno Joseph, Clark Christopher, Pruitt John, and Alvord Larry. *Tear oxygen under hydrogel and silicone hydrogel contact lenses in humans*. Optometry and Visual Science. 2009;86:E936-E942.
- [16] Bonanno Joseph and Polse KA. *Effect of rigid contact lens oxygen transmissibility on stromal pH in the living human eye*. Ophthalmology. 1987 Oct;94(10):1305-9.
- [17] Brennan NA. *Beyond flux: total corneal oxygen consumption as an index of corneal oxygenation during contact lens wear*. Optometry and Visual Science 2005;82:467-72.
- [18] Brennan NA, Efron N & Holden B A . *Oxygen permeability of hard gas permeable contact lens materials*. Clinical and Experimental Optometry. 1986; 69(3):82-89.
- [19] Brennan NA. *A model of oxygen flux through contact lenses*. Cornea 2001; 20: 104-8.
- [20] Cano Parra, J. Bueno, I. Láinez, B. Cordoba, J. López Alemany, A. Lentes de contacto: Materiales y aspectos clínicos. Xátiva: Editorial Ulleye. México 1997.
- [21] Chhabra Mahendra, Prausnitz John & Radke Clayton. *A Novel Single-Lens Polarographic Cell to Measure Oxygen Permeability (Dk) of Hypertransmissible Soft Contact Lenses*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2007. Vol.48, 5420.
- [22] Chhabra Mahendra, Prausnitz John & Radke Clayton. *A single-lens polarographic measurement of oxygen permeability (Dk) for hypertransmissible soft contact lenses*. Biomaterials. 2007 Oct;28(30):4331-42.
- [23] Chhabra Mahendra, Prausnitz John & Radke Clayton. *Diffusion and Monod kinetics to determine in vivo human corneal oxygen-consumption rate during soft contact-lens wear*. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2009;90(1):202-209.
- [24] Chhabra Mahendra, Prausnitz John & Radke Clayton. *Modeling corneal metabolism and oxygen transport during contact lens wear*. Optometry and Vision Science. 2009;86:454-466.
- [25] Compañ V., A. Andrio, Ma.L.López & E. Riande. *Effect of the time of annealing on gas permeation through coextruded LLDPE films*. Macromolecules, 1997. 30 (11):3317–3322.

- [26] Compañ V., López M. L., Andrio A, Lopez-Aleman, A. & Refojo, M.F.. *Determination of the oxygen transmissibility and permeability of hydrogel contact lenses*. Journal of Applied Polymer Science 1999; 72: 321-7.
- [27] Compañ V., Andrio A., Lopez-Aleman A., Riande E. & Refojo M.F. *Oxygen permeability of hydrogel contact lenses with organosilicon moieties*. Biomaterials. 2002 Jul;23(13):2767-72.
- [28] Compañ V., Garrido J., Manzanares J. A., et al. *True and apparent oxygen permeabilities of contact lenses*. Optometry and Vision Science. 1992; 69: 685-90.
- [29] Compañ V., Garrido J., Manzanares J. A., Andrés J., Esteve J. S. & López M. L. *True and apparent Oxygen permeability of contact lenses*. Journal of the Optical and Vision Science 1992; 69 :685-690.
- [30] Crank John. *The Mathematics of Diffusion*. Oxford University Press. Inglaterra 1975:45-51.
- [31] Del Castillo Luis, Ferreira Ana, Hernández Saúl, Aguilera M., Andrio Andru, Mollá Sergio & Compañ Vicente. *Diffusion and Monod kinetics model to determine in vivo human corneal oxygen-consumption rate during soft contact lens wear*. Journal of Optometry. 2015 ;8(1):12-18.
- [32] Dohlman CH (1971). *The function of the epithelium in health and disease*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 10(6)383-407.
- [33] Durán de la Colina Juan A. *Anatomofisiología de la córnea*. Ediciones Diaz de Santos. España 1998.
- [34] Durán de la Colina Juan A. *Complicaciones de las lentes de contacto*. Ediciones Diaz de Santos. España 1998. Volumen 1.
- [35] Erickson P., Comstock T.L. and Zantos S. G. *Effects of hydrogel lens transmissibility profiles on local corneal swelling during eye closure*. Optometry and Vision Science. 1996; 73: 169-77.
- [36] Fatt I. *Oxygen tension under a contact lens during blinking*. American journal of optometry and archives of American Academy of Optometry. 1969 Sep;46(9):654-661.
- [37] Fatt I. & Weissman B. *Physiology of the eyes*. 2nd ed. Boston, USA: Butterworth-Heinemann; 1992:161.
- [38] Fatt I. & Ruben C. M. *New oxygen transmissibility concept for hydrogel contact lenses*. Journal of The British Contact Lens Association. 1993; 16: 141-149.
- [39] Fatt I. *New Physiological Paradigms to Assess the Effect of Lens Oxygen Transmissibility on Corneal Health*. Contact and intraocular lens medical journal. 1996;22 : 25-29.

- [40] Fatt I. *Steady state distribution of oxygen and carbon dioxide in the in vivo cornea: Part II*. Experimental Eye Research. 7, (1968) 413-430.
- [41] Fatt I. *The definition of thickness for a lens*. American journal of optometry and physiological optics. 1979 May;56(5):324-337
- [42] Fatt I & Hellen R. *Oxygen tension under an oxygen permeable contact lens*. American journal of optometry. 1971;48:545-555.
- [43] Gonzalez-Meijome J. M., Gonzalez-Perez J., Cervino A, et al. *Changes in corneal structure with continuous wear of high-Dk soft contact lenses: a pilot study*. Optometry and Vision Science. 2003;80:440-446.
- [44] Hale P. N., Maurice D. M. *Sugar transport across the corneal endothelium*. Experimental Eye Research. 1969;8:205-215.
- [45] Harvitt D, Bonanno J. *Direct noninvasive measurement of tear oxygen tension beneath gas-permeable contact lenses in rabbits*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1996;37:1026-1036.
- [46] Harvitt Daniel & Bonanno Joseph. *Re-evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia*. Optometry and Vision Science. 1999 Oct;76(10):712-719.
- [47] Hill R. M. & Fatt I. *Oxygen uptake from a reservoir of limited volume by the human cornea in vivo*. Science 1963; 142: 1295-1297.
- [48] Holden B. A. & Mertz G. W. *Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1984; 25:1161-7.
- [49] Holden B A, Sweeney D F & Sanderson G. *The minimum precorneal oxygen tension to avoid corneal edema*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1984;25 : 476-480.
- [50] Jenson, V. G., Jeffrey, G. V., *Mathematical Methods in Chemical engineering* página 284. Academic Press. New York. 1963
- [51] Kagaku Binran K. *Handbook of Chemistry*. Maruzen: Japón, 1980. p. 769-70.
- [52] Keay L., Sweeney D. F., Jalbert I., et al. *Microcyst response to high Dk/t silicone hydrogel contact lenses*. Optometry and Vision Science. 2000; 77: 582-5.
- [53] Khodadoust A. & Lawrence W. H. *Diurnal variation in corneal endothelial morphology*. Ophtalmology. 1984;91: 1125-1128.

- [54] Kinoshita J. H., Masurat T., Heifant M. *Pathways of glucose metabolism in corneal epithelium*. Science 1955;122:72-73.
- [55] Klyce S D. *Stromal lactate accumulation can account for corneal edema osmotically following epithelial hypoxia in the rabbit*. The Journal of Physiology. 1981; 321: 49-64
- [56] Larrea Xabier & Büchler Philippe. *A transient diffusion model of the cornea for the assessment of oxygen diffusivity and consumption*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2009 Mar;50(3):1076-80.
- [57] Lehinger, A. L. *Biochemistry: The molecular basis of cell structure and function*. Worth Pub. 1989
- [58] Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (1995). *Molecular cell biology (Vol. 3)*. New York: Scientific American Books.
- [59] Loshaek, S.; Hill, RM. *Oxygen permeability measurements: correlation between living-eye and electrode-chamber instruments*. International Contact Lens. 1977. 4 (6) 26-29.
- [60] Mandell R. B. & Polse K. A. *Corneal Thickness changes as a contact lens fitting index experimental results and a proposed model*. American journal of optometry. 1969; 46: 479-91.
- [61] Maurice D. M. *The cornea and the sclera*. In Davson H (ed): The Eye, Vol. 1. New York 1969, Academic Press.
- [62] Maurice D. M. & Riley M. V. *The biochemistry of the cornea*. In Graymore CN (ed): The Biochemistry of the Eye. New York 1968, Academic Press.
- [63] Maurice D. M. *The use of fluorescein in ophthalmological research*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1967;6:464-477.
- [64] Morgan P. B. & Efron N. *Comparative clinical performance of two silicone hydrogel contact lenses for continuous wear*. Clinical and Experimental Optometry. 2002;85:183-92.
- [65] Novccky N. N. & Hill R. M. *Oxygen measurements: Dks and EOPs Inter Contact Lens* Clinical and Experimental Optometry. 1981; 8:41-3.
- [66] O'Neal M. R. & Polse K. A. *In-vivo assessment of mechanisms controlling corneal hydration*. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1985; 26: 849-856.
- [67] Oda Noda Berta. *Introducción al Análisis Gráfico de Datos Experimentales*. México 2009, Facultad de Ciencias, UNAM.
- [68] .Papas E. B. *The role of hypoxia in the limbal vascular response to soft contact lens wear*. Eye Contact Lens 2003; 29: S72-S74.

- [69] Paterson R & Doran P. *A spray technique for the determination of membrane-diffusion and distribution coefficients by the time-lag method: evaluation for electrolyte transport through charged and uncharged membranes.* Journal of Membrane Science, 1986; 26: 289-301.
- [70] Perez J. G., Meijome J. M., Jalbert I., et al. *Corneal epithelial thinning profile induced by long-term wear of hydrogel lenses.* Cornea 2003; 22: 304-7.
- [71] Pita Salorio Demetrio: Diccionario terminológico de oftalmología, 2009.
- [72] Polse K. A. *Tear flow under hydrogel contact lenses.* Investigative Ophthalmology and Visual Science. 1979;18 : 409-413.
- [73] Pons Moreno Álvaro. *Fundamentos de visión binocular* Universidad de Valencia, 2004, ISBN 84-7908-797-8.
- [74] Riley M. V., *Glucose and oxygen utilization by the rabbit cornea* Experimental Eye Research. 1969;8:193-200.
- [75] Riley M. V., Peters M. I . *The localization of the anion-sensitive ATPase activity in corneal endothelium.* Biochimica et Biophysica Acta. 1981;644 (2): 251-6.
- [76] Schoessler J. P. *Contact lens wear and the corneal endothelium.* Journal of the American Optometric Association. 1987;58(10):804-810.
- [77] Starr Cecie & Taggart Ralph. *Biología: La unidad y diversidad de la vida* Innovación Educativa, vol. 8, núm. 45, octubre-diciembre, 2008. Instituto Politécnico Nacional, Distrito Federal, México. ISBN 970-686-777-5.
- [78] Stern, S. A. *The "barrer" permeability unit.* Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics. 6 (11): 1968.
- [79] Szaflik J. P., Ambroziak A. M., Szaflik J. *Therapeutic use of a lotrafilcon A silicone hydrogel soft contact lens as a bandage after LASEK surgery.* Eye Contact Lens 2004;30:59-62.
- [80] Takatori S. C., de la Jara P. L., Holden B., Ehrmann K., Ho A., & Radke C. J. (2012). *In Vivo Oxygen Uptake into the Human Cornea* *In Vivo Oxygen Uptake.* Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2012 Sep 19;53(10):6331-7.
- [81] Thoft R. A., Friend J. *Corneal epithelial glucose utilization.* Archives of Ophthalmology. 1972 Jul;88(1):58-62.
- [82] Tortora. *Principios de Anatomía y Fisiología*, 11^a edición (2006). ISBN 968-7988-77-0
- [83] Turnbull D. K., Gathiram P., Bhagwan I., Lamoral B. & Postum K: *Oxygen flux through dry and wet hard gas-permeable contact lenses.* Journal of the B.C.L.A. 1986; 9: 75-84.

- [84] Villa César: *La córnea. Parte I Estructura, función y anatomía microscópica*. España. 2004
- [85] Waring G. O., Bourne W. M., Edelhauser H. F., Kenyon K. R: *The corneal endothelium: normal and pathological structure and function*. Ophthalmology 1982;89:531-590.
- [86] Weast RC. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 70th ed. Boca raton, FL CRC vPress; 1990.
- [87] Weissman B. A., Schwartz S. D., Gottschalk-Katsev N. & Lee D. A: *Oxygen transmissibility of disposable soft contact lenses*. American Journal of Ophthalmology. 1990;110: 269-273.
- [88] Weissman B. A., Schwartz S. D. & Lee D. A. *Oxygen transmissibility of disposable hydrogel contact lenses* CLAO Journal 1991;17: 62-64.
- [89] Weitzman PDJ. *Krebs' citric acid cycle: half a century and still turning*1987 Londres: Biochemical Society. ISBN 0-904498-22-0.
- [90] Young M. D. & Benjamin W. J. *Oxygen permeability of the hypertransmissible contact lenses*. Eye Contact Lens 2003; 29: S17-S21.

L^AT_EX