



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIA E INGENIERÍA EN MATERIALES
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

**Modelo de Doble Monod para el Consumo de Oxígeno en
Estado Estacionario de la Córnea**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIA E INGENIERÍA EN MATERIALES

PRESENTA:

Guillermo Alberto Govea Anaya

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: Dr. Luis Felipe del Castillo Dávila
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES

COMITÉ TUTOR: Dr. Jorge Balmaseda Era
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN MATERIALES
Dra. Patricia Goldstein Menache
FACULTAD DE CIENCIAS

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis padres, a quienes debo tanto y tanto les he fallado.
Gracias por la luz que han puesto siempre en mi camino.

Este trabajo se realizó con el apoyo de los proyectos

DGAPA: IN-102512

SEP-CONACYT: 154626

Se agradece al concejo nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo prestado con el otorgamiento de la beca número 255448 otorgada para realizar los estudios de maestría en Ciencia e Ingeniería en Materiales.

Índice

1	Introducción	1
2	Capítulo 1: La Córnea	3
	• Metabolismo de la córnea	4
	• Hipoxia	5
	• Mediciones del Consumo de Oxígeno en la Córnea	7
3	Capítulo 2: Ecuaciones que modelan el transporte de oxígeno a través de la córnea.	11
	• Modelo de transporte cuadrático: Consumo de oxígeno constante	13
	• Modelo lineal	17
	• Modelo basado en la ecuación de Monod	19
	• Modelo de Larrea	22
	• Transporte de oxígeno dependiente del metabolismo	25
4	Capítulo 3: Modelo de doble Monod	30
	Consumo de Oxígeno con Base en el Modelo de Doble Monod	31
	Transición en el consumo de Oxígeno de la Córnea	35
	Resultados de los modelos para la determinación de los perfiles de presión de oxígeno y cálculo de la región de balance en el flujo.	37
5	Conclusiones	40
6	Referencias	42

Introducción

El impacto y la creciente demanda que ha tenido el uso de las lentes de contacto en la sociedad exige un conocimiento más profundo tanto del funcionamiento de las lentes como de la fisiología del ojo. En particular, uno de los temas que más llama la atención de los investigadores es el saber si el uso de una lente de contacto puede traer consigo algún tipo de daño a los tejidos que conforman el ojo. Así, el día de hoy se ha encontrado que un uso esporádico y adecuado de este tipo de lentes es totalmente inocuo; empero, su uso prolongado ha provocado diversos casos de falta de oxigenación, formación de microcitos, enrojecimiento y disminución del grosor epitelial de la córnea.

El paso de oxígeno (O_2) a través de una lente de contacto es un tema que ha sido objeto de un profundo análisis. Si bien cada vez se construyen lentes con una mejor transmisibilidad, también es necesario conocer el transporte de oxígeno que se lleva a cabo a través de la córnea, así como las concentraciones de oxígeno necesarias para que los tejidos que la componen no sufran alteraciones o daños debido a una mala oxigenación. Una lente de contacto generalmente limita el paso de oxígeno hacia la córnea; por tanto, ésta suele encontrarse a presiones parciales de oxígeno que suelen ser diferentes a la presión normal que es la que ofrece la atmósfera de 155 mmHg. Es de gran importancia analizar entonces diversas presiones parciales de oxígeno para encontrar qué presión parcial de oxígeno es suficiente para que la córnea no padezca daño alguno. Esta información brindará a futuro los elementos necesarios para determinar las características ideales que debe poseer una lente de contacto para que ésta permita una buena oxigenación a la córnea sobre la cual se encuentra colocada y permita un uso más libre y cómodo a sus usuarios.

El trabajo que a continuación se presenta contiene un compendio acerca de los estudios teóricos referentes al fenómeno de transporte de oxígeno a través de los tejidos que conforman a la córnea del ser humano. Variables como la presión parcial de oxígeno, su consumo y su flujo son analizadas en diversos modelos matemáticos con la finalidad de comparar y evaluar las características, virtudes y deficiencias de cada uno de ellos al momento de simular el paso de O_2 a través de la córnea. Finalmente, se propone el estudio de un modelo con el cual se espera obtener una mejor adecuación a los datos experimentales.

El oxígeno que necesita la córnea en mayor medida proviene del exterior e ingresa al tejido por la capa más externa: el epitelio. De ahí, el gas se difunde a través del tejido de la córnea hasta llegar al endotelio, que es la capa interior de la córnea y que se encuentra en contacto con el humor acuoso. No todo el O_2 que proviene del exterior atraviesa en su totalidad a la córnea. Algunas moléculas son

absorbidas y consumidas por las células presentes en el tejido a través del cual se difunde el gas. Por tanto, para modelar el transporte de oxígeno a través de la córnea no basta evaluar su difusión, sino también su consumo.

El oxígeno es esencial para las células del cuerpo humano para que éstas se encuentren en condiciones fisiológicas adecuadas. Cuando la córnea se encuentra sujeta a una concentración normal de oxígeno la energía se obtiene en la forma de trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés) [15, 28]. Únicamente las capas de células consumen oxígeno en la córnea (a saber, las células epiteliales, las del estroma y las endoteliales). Es posible estimar con una buena aproximación el consumo total de oxígeno evaluando el consumo individual que tiene cada una de las capas y al mismo tiempo tomando en cuenta el grosor de las mismas [1.10]. En un paso posterior, es posible evaluar un consumo promedio de oxígeno en toda la córnea. Generalmente se asume que el oxígeno se difunde a través de la córnea gracias a una fuerza que es producto de la diferencia de presiones parciales de oxígeno que existe entre la región anterior (el endotelio) y la región posterior (epitelio) de la córnea. Dicha diferencia de presiones origina un flujo regido por la ley de Fick. Si bien aún no se han realizado suficientes mediciones experimentales sobre difusividad y consumo de oxígeno en la córnea, si se han desarrollado diversos modelos sobre el transporte de oxígeno a través de la misma [1, 3, 4, 5, 7, 12, 27]; algunos de los modelos contemplan únicamente el transporte a través del tejido de la córnea sin prestar atención en el consumo. Otros, en cambio consideran el consumo de oxígeno por parte de las células con base en el metabolismo y la producción de ATP recurriendo a los estudios de cinética química para describir una determinada tasa de consumo de O_2 en virtud de la disponibilidad de dicho gas y de las características metabólicas del tejido.

Aunque el consumo de oxígeno por parte de las células de la córnea depende de una gran cantidad de factores, es común considerar que éste depende exclusivamente de la presión parcial de oxígeno. Así, la diferencia entre los modelos radica en el tipo de expresión algebraica y en los parámetros de ajuste que cada uno de ellos considera.

Independientemente del tipo de modelo que se proponga, es necesario que se considere un consumo de oxígeno que sea continuo. Además, es necesario considerar el hecho de que –dentro de un intervalo bien definido de presiones –el oxígeno consumido aumente de acuerdo con la concentración del mismo. Es decir, el consumo de oxígeno debe ser una función monótona creciente con respecto a la presión parcial de oxígeno en la región anterior de la córnea.

Actualmente no se ha podido caracterizar plenamente el consumo de oxígeno máximo de la córnea. Hasta el momento siempre se ha supuesto que existe un punto de saturación en la concentración interna de oxígeno cuando la córnea se expone a la presión atmosférica. Tampoco se logrado dilucidar si el consumo de oxígeno puede incrementarse aún más si la concentración de oxígeno a la que se somete la córnea es superior a la que existe en la atmósfera. Éstas suposiciones dejan abierto un problema no resuelto en esta línea de investigación. Empero, en este trabajo se supondrá, como es costumbre, que cuando la córnea está a presión atmosférica se alcanza un punto de saturación y un máximo consumo de oxígeno.

El objetivo de este trabajo es inquirir sobre la ley que rige el consumo de oxígeno en la córnea así como presentar y discutir los diversos modelos que han sido propuestos hasta la fecha, así como los perfiles de presión que estos arrojan para después analizar la características propias de cada uno de ellos y finalmente proponer un modelo diferente que ofrezca una mejor adecuación a los datos que se tienen sobre consumo de oxígeno en la córnea. La poca disponibilidad de datos experimentales impide que los modelos sean puestos a prueba de forma expedita en su capacidad de simular el proceso real de transporte y consumo de oxígeno; empero, se presenta también una comparación entre el consumo de O_2 propuesto por cada modelo y los pocos –pero importantes –datos experimentales obtenidos por Bonanno.

Primeramente, se presenta una breve exposición de la anatomía y la fisiología de la córnea con la finalidad de presentar las características esenciales del tejido en el cual se modela el transporte de oxígeno; en seguida, se analizan y discuten los diversos modelos que se han propuesto hasta la fecha con la intención de dar un atisbo a la evolución que ha seguido el estudio del transporte de oxígeno a través de la córnea para finalmente proponer un modelo diferente que tenga –quizás – una mejor aproximación a los datos experimentales que se tienen hasta el día de hoy.

Capítulo 1

La Córnea

La córnea es uno de los componentes externos del globo ocular que consiste en una lente cóncavo-convexa con 0.5 mm de grosor en su región central y 1 mm en la periferia [10]. Se encuentra ubicada en la porción anterior de la esclerótica -la capa más superficial del ojo -justo en frente del iris, la pupila y el humor acuoso. La córnea se compone de un tejido conectivo fibroso no vascularizado que debido a su curvatura permite refractar la luz para que, después de atravesar el cristalino, ésta se enfoque en la retina para permitir la producción de una imagen.

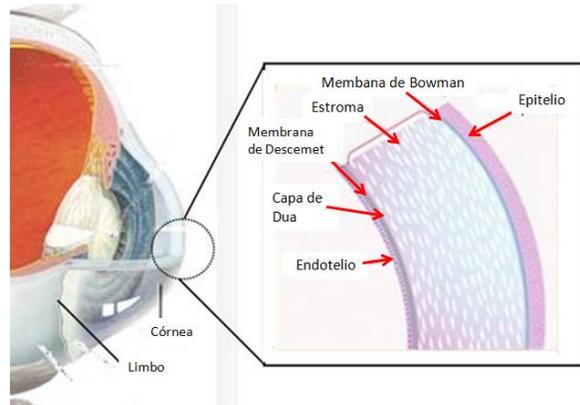


Figura 1.1 Capas que constituyen a la córnea.

Como se aprecia en la figura 1.1, la córnea de un ser humano está formada por seis capas bien diferenciadas [16]:

Epitelio: Es la capa más externa de la córnea. Con un grosor de tan solo 5 micras, es una región con alta actividad metabólica que protege a todo el tejido de daños mecánicos externos.

Membrana de Bowman: Con un espesor de 15 micras aproximadamente, esta capa se ubica justo debajo del epitelio y está constituida principalmente por fibras de colágeno que se organizan de forma tal que éstas contribuyan a la transparencia del tejido corneal.

Estroma: Esta capa es la que posee el mayor grosor (450 μm). Constituida en su mayor parte por agua, el estroma está formado por fibras equidistantes de colágeno con un diámetro que oscila entre los 30 y 38 nm. Las fibras se organizan en estructuras laminares que a su vez se colocan de forma oblicua unas con respecto a otras formando un tejido anisotrópico que otorga a la córnea resistencia mecánica y transparencia.

Capa de Dua: Tiene un grosor de 15 micras. Ésta es una capa prácticamente impermeable al aire y se encuentra ubicada en la proximidad de la región posterior del estroma.

Membrana basal posterior: También llamada membrana de Descemet, esta es una capa hecha de colágeno y posee un espesor que va de 5 a 20 micras.

Endotelio: Formado por células epiteliales, el endotelio posee cerca de 5 micras de espesor. Las células que constituyen esta capa tienen la función de regular el transporte de sustancias entre el estroma y el humor acuoso.

La córnea humana carece de vascularización debido a que tiene que mantener una transparencia que permita el paso de los rayos luminosos hacia la retina. Por esta razón, todo el oxígeno requerido por la córnea debe provenir del exterior: cuando el ojo está abierto, el oxígeno es tomado de la atmósfera; en cambio, cuando está cerrado, el oxígeno proviene de la conjuntiva palpebral. Ciertamente, la oxigenación de la córnea con el ojo cerrado es menor ya que la conjuntiva palpebral difícilmente contiene una tercera parte del oxígeno que hay en la atmósfera.

Metabolismo de la córnea.

El metabolismo es el conjunto de reacciones químicas que se llevan a cabo en el interior de las células que componen los tejidos y órganos de un ser vivo para que éste pueda realizar sus funciones vitales. A nivel celular, algunas de estas reacciones tienen por objetivo construir moléculas de gran tamaño como proteínas y ácidos nucleicos, otras simplemente degradan sustancias con la finalidad de obtener energía a partir de ellas. El conjunto de reacciones de síntesis y elaboración de moléculas recibe el nombre de anabolismo; en cambio, todas las reacciones de degradación forman parte de lo que se conoce como catabolismo. Así, el trabajo conjunto de las reacciones anabólicas y las catabólicas da lugar al metabolismo celular [28].

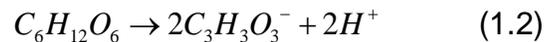
Todas las reacciones químicas que se llevan a cabo en un organismo vivo se pueden organizar en rutas metabólicas, que son un conjunto de reacciones catalizadas por enzimas y que –a través de una serie de pasos organizados – convierten un reactivo inicial en un producto terminado con un fin específico en el interior del organismo.

Cada ruta metabólica requiere, por supuesto de los reactivos necesarios para llevarse a cabo, pero además, es indispensable que cuente con la fuente de energía necesaria para promover la transformación de dichos reactivos. Las rutas metabólicas que son de interés para los fines de este trabajo son las que siguen las células del cuerpo humano para convertir la glucosa en trifosfato de adenosina (ATP, por sus iniciales en inglés): la molécula que provee de energía a casi todas las funciones del organismo.

Existen dos rutas metabólicas importantes que se llevan a cabo en la córnea [28]; ambas tienen la finalidad de construir ATP a partir de la glucosa ingerida: La primera es la glicólisis aeróbica en el ciclo del ácido tricarbónico (ciclo de Krebs). Ésta es una reacción química capaz de producir 36 moléculas de ATP a partir de una molécula de glucosa y 6 moléculas de oxígeno. La reacción química que sintetiza esta compleja ruta se resume en la siguiente ecuación química:



La producción de energía también puede llevarse a cabo de manera anaeróbica mediante la ruta metabólica de Embden-Meyerhof, que es capaz de formar dos moléculas de ATP a partir de una molécula de glucosa de acuerdo con la siguiente ecuación:



Los productos de la reacción (1.2) se presentan de forma ordinaria como ácido láctico, debido a que el pK de dicha sustancia es suficientemente bajo (un valor de alrededor de 3.87) como para que ésta se encuentre en forma de iones al pH corporal de 7.6.

En una córnea sana y en buenas condiciones, el 85% del total de glucosa consumida se utiliza en la ruta metabólica anaeróbica mientras que el 15% restante tiene utilidad en la ruta aeróbica. La glucosa por otra parte, proviene casi en su totalidad de la cámara anterior.

Hipoxia

La hipoxia se define como un estado en el cual un tejido del cuerpo padece una ausencia parcial de oxígeno. Si bien algunos organismos celulares poseen la capacidad de sobrevivir un tiempo a la falta de este gas, generalmente el daño producido por este padecimiento termina por producir la muerte del tejido con la consecuente afectación a diversos órganos y sistemas en el organismo [16].

La mayoría de los tejidos obtienen el oxígeno necesario del torrente sanguíneo; sin embargo, la córnea, que no posee vasos sanguíneos, tiene la necesidad de depender del oxígeno atmosférico para satisfacer sus necesidades metabólicas. Actualmente se sabe que es necesario que en la córnea exista un flujo mínimo de gas que se encuentre entre 5 y 7.5 $\mu\text{l}/\text{cm}^2\text{h}$ [18, 29, 4]. La ausencia o disminución en esta cantidad provoca un edema en la córnea que en ocasiones puede desencadenar la pérdida de su transparencia. La presión parcial de oxígeno a la que está sujeta la córnea también es importante; cuando los ojos permanecen

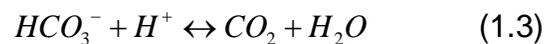
abiertos, la presión parcial de oxígeno es de alrededor de 155 mmHg -la máxima presión a la que la córnea está sujeta –y cuando los ojos permanecen cerrados, la presión parcial de oxígeno en la cara anterior de la córnea es de 55 mmHg [11]. Actualmente se sabe que cuando dicha presión disminuye considerablemente, la ausencia de oxígeno puede provocar la presencia de un edema en la córnea. La presión parcial de oxígeno a la cual se considera que los tejidos pertenecientes a la córnea son hipóxicos es de alrededor de 12 mmHg.

Así, cuando se ha reportado que la presión parcial de oxígeno cuando se tienen los ojos cerrados provoca un ligero hinchamiento que incrementa el grosor de la córnea en un 4% [11, 22]. Holden, por su parte, ha estimado que la mínima presión parcial que puede tolerar la córnea sin que esta sufra hinchamiento es de alrededor de 74 mmHg. Se sabe que alrededor de esta presión, una pequeña región ubicada en el centro del estroma es anóxica. En cambio, si la presión parcial de oxígeno en la zona anterior es menor a 40 mmHg, las células epiteliales ya padecen de un estado de hipoxia.

La relación por la cual el hinchamiento de la córnea se asocia a la falta de oxígeno en la misma aún no se ha estudiado plenamente; sin embargo, algunos han intentado dar explicación a este complicado fenómeno: Klyce [24, 25] asocia esta hinchazón al hecho de que la película lagrimal sufre cambios en su osmolaridad de oxígeno. Estos cambios provocan una acumulación de dióxido de carbono en la capa lagrimal que a su vez -debido a la formación de ácido carbónico -produce un incremento en su pH. Se sabe que la región 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 en el estroma llega al endotelio, éste no puede atravesarla; sin embargo, el agua del humor acuoso puede pasar más fácilmente al interior del estroma causando que la presión osmótica de éste se incremente. La acumulación de agua en el interior del humor acuoso provoca entonces la formación de un edema en la córnea [27].

Estudios hechos por Klyce y Russel [23] así como por Bryant y McDonell [6] indican que el endotelio permite el paso de agua proveniente del humor acuoso ubicado en la cámara anterior, el flujo a través del endotelio depende de la presión intraocular además de la tendencia que tiene el estroma para absorber agua [15], esta absorción se lleva a cabo hasta que las mismas capas que lo limitan producen un estrés que detiene el ingreso de agua al estroma. Si el hinchamiento se incrementa sin límites, la distancia entre las fibras de colágena que conforman al estroma se incrementa de tal manera que la córnea adquiere una opacidad que eventualmente ocasiona problemas de visión.

Leung y Bonanno [27], por otra parte han conjuntado la información obtenida por Klyce y Fatt [24, 13] para dar una explicación a la formación de un edema en la córnea: Si bien, su metabolismo se basa en dos rutas metabólicas diferentes –una aeróbica y otra anaeróbica –la ausencia de oxígeno durante la hipoxia provoca que la producción de ATP en la córnea se realice en mayor medida a través de procesos anaeróbicos caracterizados por la ecuación (1.2); sin embargo, el incremento en la producción de ácido láctico en el estroma trae por consecuencia la presencia de una acidosis que sólo puede ser neutralizada por la presencia de iones bicarbonato provenientes de la cámara anterior. Estos iones procuran mantener estable el pH del estroma mediante la producción de anhídrido carbónico justo como se muestra en la ecuación (1.3):



El CO_2 producido –de acuerdo con Fatt y Bieber [12] –es expulsado del estroma por el epitelio y por el endotelio; sin embargo, tanto el flujo entrante de iones como la producción aumentada de ácido láctico provocan un incremento en la osmolaridad del estroma que fomenta el flujo de agua proveniente de la cámara anterior. La acumulación excesiva de agua trae por consecuencia el hinchamiento del estroma, es decir, la producción de un edema.

Hay indicios, sin embargo, de la existencia de un mecanismo dedicado a extraer el agua del estroma a través del endotelio. Se ha sugerido la presencia de una bomba que controla la osmolaridad relativa del endotelio con respecto al humor acuoso [27]. Esta bomba de acuerdo con Hodson y Miller [19] tiene al ion bicarbonato como fuente de su funcionamiento. Si bien la información que aun se tiene sobre dicha bomba no es suficiente, se han diseñado algunos modelos que describan su funcionamiento. Klyce [25] fue el primero que diseñó un modelo en el que la producción de iones de lactato disminuye la salida de agua gracias a la bomba. Aunque este modelo contempla una relación que explique la presencia del edema corneal, aún no se ha recopilado información suficiente que permita entender plenamente el mecanismo de transferencia de los iones a través de la córnea.

Mediciones del Consumo de Oxígeno en la Córnea

En el año de 2001, Bonanno y sus colaboradores [3] publicaron la realización de un experimento a partir del cual pudieron calcular el consumo de oxígeno en la córnea con la ayuda de algunos modelos de difusión. En su trabajo, ellos utilizaron un conjunto de lentes cuya permeabilidad (Dk) era conocida. La parte posterior de cada lente se sumergió en una solución que contenía un complejo formado por albúmina y el compuesto mesto-tetra (4-carboxifenil) porfina

de paladio, un colorante fosforescente sensible a la presencia de oxígeno. Diversas lentes cubiertas con la mezcla con colorante se colocaron en cuatro individuos a los cuales se les pidió cerrar los ojos para posteriormente abrirlos en un momento específico y así medir la presión parcial de oxígeno existente entre la lente y la córnea a partir de la pérdida de fosforescencia debido a la reacción del colorante con el O₂. Una vez conocida la presión parcial de oxígeno –evaluada tanto para los ojos abiertos como para los ojos cerrados –ellos procedieron a utilizar dichos valores para obtener el flujo en estado estacionario a través de la córnea. Bajo del supuesto de que la capa de lágrima tiene un grosor despreciable (menor a 10 micras), y considerando el caso estacionario, entonces supusieron que el flujo a través de la capa de lágrima sería igual al flujo en la córnea, por tanto:

$$j_c = j_{cL} \quad (1.4)$$

donde j_c es el flujo a través de la córnea y j_{cL} el flujo a través de la capa de lágrima que separa a la córnea de la lente de contacto. Luego, ya conocidos el grosor y la permeabilidad de la lente de contacto (denotados por L_{cL} y Dk_{cL} respectivamente) así como la presión parcial de oxígeno en la región del endotelio ($P_a = 30\text{cmHg}$) y los valores medidos para la presión parcial de oxígeno en la capa de lágrima (P_t) el flujo estuvo dado por la ecuación:

$$j_c = -(P_a - P_t) \frac{Dk_{cL}}{L_{cL}} \quad (1.5)$$

Conocido ya el flujo en la córnea, el consumo de oxígeno Q_c fue calculado a partir de una ecuación previamente trabajada por Fatt en 1968 [12, 14]:

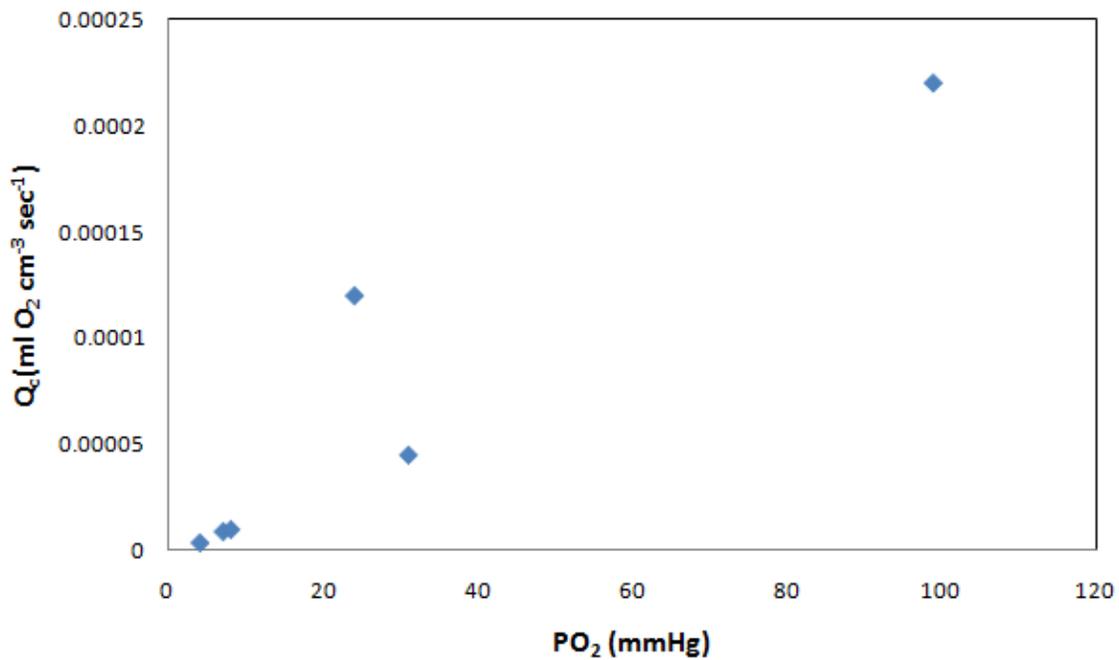
$$j_c = -\frac{Q_c L_c}{2} - (P_t - P_a) \frac{Dk_c}{L_c} \quad (1.6)$$

reordenando la ecuación, los valores de consumo de oxígeno para la córnea se obtuvieron a partir de la siguiente ecuación:

$$Q_c = 2(P_t - P_a) \frac{Dk_c}{L_c^2} - 2 \frac{j_c}{L_c} \quad (1.7)$$

donde L_c es el grosor de la córnea y Dk_c es la permeabilidad de la córnea (considerada en $2.4 \times 10^{-10} \text{ ml O}_2 / \text{cm}^3 \text{ ml s torr}$). Los resultados obtenidos para el

consumo de oxígeno de la córnea en $\text{ml O}_2\text{cm}^{-3}\text{sec}^{-1}$) se presentan en la gráfica 1.1 como función de la presión parcial de oxígeno dada en cmHg .



Gráfica 1.1. Datos experimentales de Bonanno del consumo de Oxígeno contra la presión disponible en la cámara anterior.

Desafortunadamente, aún no se cuenta con información suficiente que permita evaluar la validez de los datos obtenidos por Bonanno y sus colaboradores; sin embargo, algunos trabajos anteriores parecen estar de acuerdo con estos resultados. Weismann y Fazio [30, 31], por ejemplo estimaron el flujo de oxígeno en la córnea a partir de la permeabilidad de los lentes y una presión parcial de oxígeno obtenida a partir de diversos experimentos en donde se evaluaba la inflamación de la córnea. Ellos encontraron que para una presión parcial de 25 mmHg , el consumo de oxígeno era de $Q_c = 4.85 \times 10^{-5} \text{ml O}_2\text{cm}^{-3}\text{seg}^{-1}$. Los datos de Bonanno, en cambio reportan que para una presión de aproximadamente 25 mmHg , el consumo de oxígeno es de $Q_c = 5.8 \times 10^{-5} \text{ml O}_2\text{cm}^{-3}\text{seg}^{-1}$. El descenso del consumo de oxígeno ante la disminución en la presión parcial de oxígeno también encuentra concordancia con los estudios hechos por Jauregui y Fatt [21], que observaron que bajo una presión de 20 mmHg , el consumo de O_2 en la córnea comenzaba a disminuir. Harvitt y Bonanno en un trabajo previo modelaron matemáticamente la distribución de oxígeno desde la parte anterior hasta la posterior de la córnea y notaron que entre

una presión de 30 y 40 mmHg las células basales del epitelio padecen hipoxia, misma que provocaría una disminución en la cantidad de oxígeno consumido.

Actualmente, los datos de Bonanno sirven como una guía para el estudio del transporte de oxígeno a través de la córnea. Los modelos matemáticos que se producen buscan arrojar una buena aproximación a los puntos de la gráfica mostrados en la gráfica 1.1 para posteriormente modelar correctamente la dependencia que guarda la presión parcial de oxígeno con respecto a una ubicación específica en el interior de la córnea.

Capítulo 2

Ecuaciones que modelan el transporte de oxígeno a través de la córnea

Los materiales que permiten que una lente de contacto ofrezca una buena oxigenación a la córnea además de brindar una buena adherencia y comodidad al usuario siguen siendo materia de investigación; sin embargo, hasta la fecha no se ha resuelto el problema de hallar una lente cuyo material proporcione una buena fisiología a la córnea y esto es debido a que aún no se posee un conocimiento pleno acerca de los requerimientos metabólicos de los tejidos que conforman a éste órgano. La obtención de datos experimentales se enfrenta a la imposibilidad de hacer pruebas de transporte de oxígeno a través de una córnea humana y se ve obligada a hacer mediciones indirectas. Así, el desarrollo de modelos matemáticos para simular el paso de O_2 a través de la córnea adquiere importancia pues es la herramienta más útil para estimar las concentraciones mínimas de oxígeno a las que una córnea podría someterse sin sufrir lesiones.

Para modelar el transporte de oxígeno a través de la córnea es necesario resolver un problema de difusión con valores en la frontera que represente el cambio de concentración de este gas conforme ingresa hacia el humor acuoso. Así pues, se requiere resolver la segunda ley de Fick dada por la siguiente ecuación [2, 9]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2.1)$$

donde D es la difusividad de la córnea, C es la concentración de oxígeno en el interior de la misma y x es la distancia recorrida de forma normal a la superficie posterior de la córnea. El lado izquierdo de la igualdad corresponde al cambio en la concentración de oxígeno con respecto al tiempo y el lado derecho hace relación al transporte de oxígeno a través de las capas de la córnea. Fatt [13] demostró que es innecesario considerar un proceso de difusión de oxígeno con dirección paralela a la superficie de la córnea debido a que ésta es muy delgada en comparación con sus dimensiones laterales (mientras que la córnea posee aproximadamente 11.5 mm de radio, su grosor no es mayor a 0.5 mm). Así pues, basta con evaluar exclusivamente el transporte de gas en dirección perpendicular a la superficie en un intervalo definido por las distintas capas que conforman la córnea. Debido a que el estroma tiene un grosor considerablemente mayor al que posee el endotelio, el epitelio y las demás capas, en este trabajo se considera a la córnea como constituida por una única capa con un grosor total de 535 μm .

Debido a que el tejido vivo que forma parte de la córnea requiere nutrientes para llevar a cabo sus funciones vitales, siempre existirá un consumo del oxígeno de lo que se haya difundido desde la superficie anterior de la córnea. Así, la ecuación de transporte de este gas debe incorporar un término adicional en el lado derecho de la ecuación que represente la cantidad de O_2 consumido en el interior de la córnea. Si $Q(x)$ es el consumo de oxígeno por parte de la córnea en la posición x , entonces la segunda ley de Fick queda [9]:

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

De acuerdo con la ley de Henry, los pequeños valores de la concentración de oxígeno se relacionan con la presión parcial de oxígeno que se encuentra en equilibrio con dichos valores. Así, el pequeño grosor de la córnea permite relacionar dicha presión parcial de oxígeno con la concentración mediante una relación lineal:

$$C = kP \quad (2.3)$$

donde k es una constante de proporcionalidad llamada solubilidad. Así, sustituyendo los valores de la ecuación (2.2) en la ecuación (2.1), la segunda ley de Fick queda en términos de las presiones parciales de oxígeno:

$$k \frac{\partial P}{\partial t} = Dk \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - Q \quad (2.4)$$

La dependencia que guarda el consumo Q con respecto a otras variables deriva de la interpretación que se realice del conjunto de fenómenos físicos y fisiológicos que se lleven a cabo en la córnea. Como se verá más adelante en este trabajo se tomarán en cuenta las diversas consideraciones que han promovido el análisis de diversos aspectos de la fenomenología de la difusión y consumo de O_2 en la córnea.

En este trabajo se considerará exclusivamente el estado estacionario, entonces, si se consideran sólo los términos independientes del tiempo se tiene:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = 0 \quad (2.5)$$

y por ende la ecuación diferencial queda [2]:

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{Q}{Dk} = 0 \quad (2.6)$$

Una vez conocida la ecuación diferencial, es necesario conocer también las condiciones en la frontera que delimitan el problema. Así, aunado con la ecuación (2.6), las condiciones de frontera necesarias corresponden a las presiones parciales de oxígeno tanto en la cara anterior como en la cara posterior de la córnea. Esta información se tomará de los datos obtenidos por Harvitt y Bonanno [17]. De acuerdo con estos investigadores, la presión en la cara posterior de la córnea es de 24 mmHg mientras que la presión en la parte anterior puede variar de acuerdo con que el individuo tenga los ojos abiertos o cerrados. Si se tienen los ojos abiertos, entonces la presión parcial de oxígeno corresponde al 20.4% de la presión atmosférica total y tiene un valor de 155 mmHg; en cambio, cuando se tienen los ojos cerrados, la presión parcial de oxígeno disminuye hasta un valor de 55 mmHg. Así pues, las condiciones de frontera se evalúan para $x=0$ que corresponde a la cara posterior de la córnea y $x=x_c$ para la cara anterior de la córnea. Los valores de la presión que se asignan a estas posiciones son los siguientes:

$$\begin{aligned}
 P(0) &= 24\text{mmHg} \\
 P(x_c) &= 155\text{mmHg} \quad (\text{Ojos abiertos}) \\
 P(x_c) &= 55\text{mmHg} \quad (\text{Ojos cerrados})
 \end{aligned}
 \tag{2.7}$$

En general, el problema a resolver consiste en la segunda ley de Fick con un consumo adicional de oxígeno que además tiene como condiciones en la frontera las presiones parciales tanto en la cara anterior como en la cara posterior de la córnea:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{Q}{Dk} &= 0 \\
 P(0) &= P_0 \\
 P(x_c) &= P_c
 \end{aligned}
 \tag{2.8}$$

A continuación se presentan diversas soluciones que se han obtenido del problema de valor inicial con diferentes formas para el consumo de oxígeno y también con diversos valores para la presión parcial de oxígeno en la cara anterior de la córnea. La presión parcial de oxígeno en la cara posterior de la córnea se considera en todos los casos de 24 mmHg.

Modelo de transporte cuadrático: Consumo de oxígeno constante

Para comenzar a aproximar el transporte de oxígeno a través de la córnea mediante el problema dado por (2.8), es posible considerar el caso en el cual el consumo de oxígeno sea constante. Fatt [12, 14], fue uno de los primeros en

hacer esta suposición y supone un consumo $Q = Q^{\max}$ donde Q^{\max} representa un máximo consumo de O_2 –en este caso constante –que al ser sustituido en el problema con valores en la frontera (2.8) arroja lo siguiente:

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{Q^{\max}}{Dk} = 0 \quad (2.9)$$

$$P(0) = P_0$$

$$P(x_c) = P_c$$

Si se integra dos veces esta ecuación diferencial se obtiene:

$$P(x) = \frac{Q^{\max}}{2Dk} x^2 + C_1 x + C_2 \quad (2.10)$$

Al considerar las condiciones de frontera impuestas en (2.7), la ecuación (2.10) se modifica para obtener:

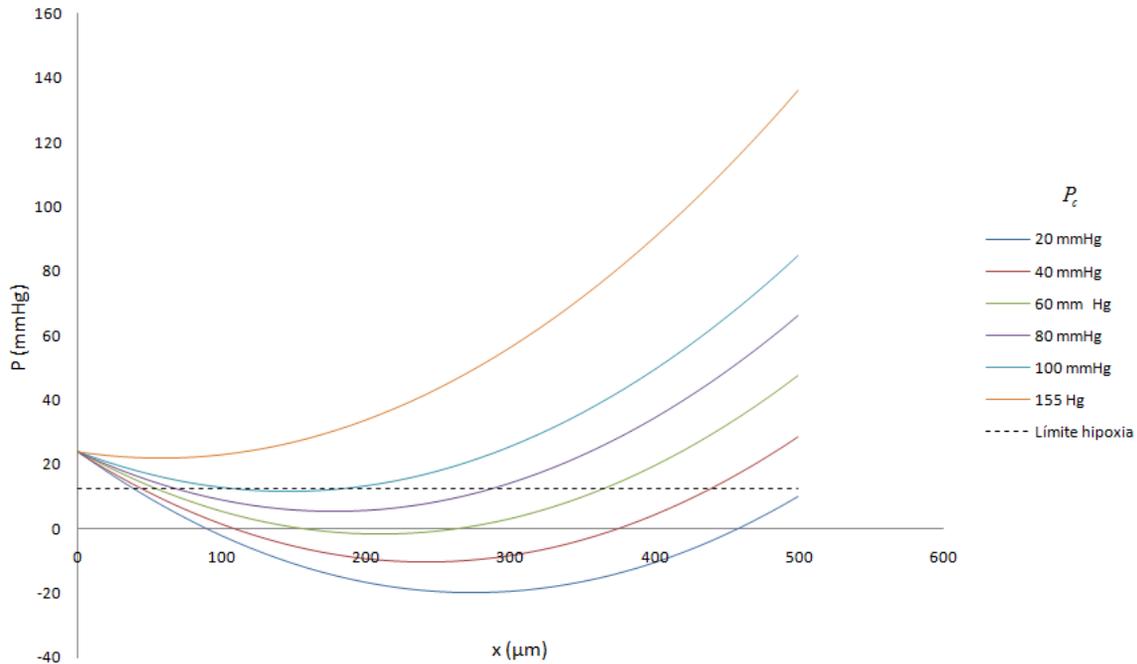
$$P(x) = \frac{Q^{\max}}{2Dk} x^2 + \left(\frac{P_c - P_0}{x_c} - \frac{Q^{\max}}{2Dk} x_c \right) x + P_0 \quad (2.11)$$

Los valores de las constantes que aparecen en el lado derecho de la ecuación (2.11) son parámetros que deben definirse de acuerdo con un buen ajuste a valores experimentales. Con la finalidad de comparar los datos arrojados por el modelo con los valores de consumo de oxígeno presentados por Bonanno [3] se utilizarán los valores de consumo, permeabilidad y presiones parciales utilizadas por éste en el año 2002. Los valores que se utilizan en la ecuación (2.11) para modelar el transporte de oxígeno a través de la córnea son los mismos utilizados por Bonanno [27] y se presentan en la tabla 1.

TABLA 1: Parámetros utilizados en el modelo cuadrático de transporte de oxígeno a través de la córnea.	
PARÁMETRO	VALOR
Q^{\max}	$2.8 \times 10^{-5} \frac{cm^3 \text{ gas}}{cm^3 \text{ polímero s}}$
Dk	24.7 barrer
P_0	24 mmHg
P_c	$20, 40, 60, 80, 100, 155 \text{ mmHg}$

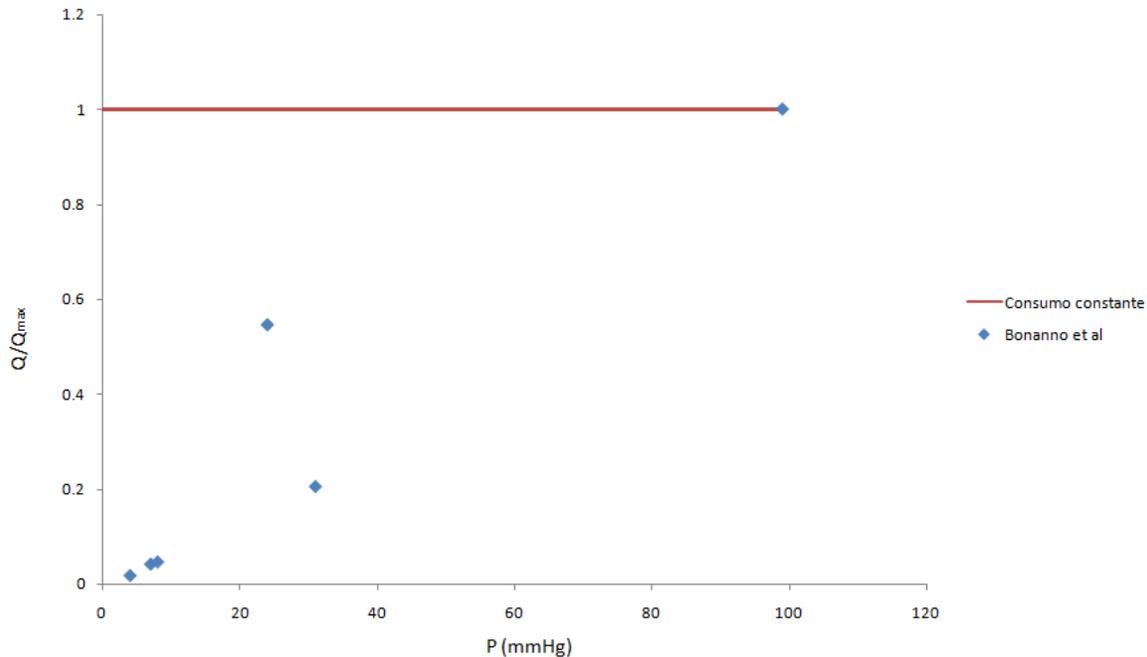
Como la hipoxia se considera que se presenta cuando la presión parcial de oxígeno es menor o igual a un 8% de la presión parcial a la que se encuentra un ojo abierto, entonces, la presión parcial de oxígeno en un caso de hipoxia está dada por:

$$P_{hipoxia} = 12.4 \text{ mmHg} \quad (2.12)$$



Gráfica 2.1. Soluciones del modelo cuadrático evaluadas para diferentes valores de la presión.

De acuerdo con la gráfica 2.1, puede observarse que el modelo de consumo constante de oxígeno no funciona adecuadamente para valores bajos en la presión en la región anterior de la córnea: los valores negativos para la presión indican que existen regiones en las cuales el modelo predice un perfil de presiones que no tiene sentido biológico y es incapaz de representar la concentración de oxígeno adecuadamente en diferentes partes de la córnea. Así pues, el perfil de presiones parciales de oxígeno cuando se considera un consumo constante sólo arroja resultados aceptables para valores en P_c superiores a los 60 mmHg.



Gráfica 2.2. Comparación de la gráfica del consumo de oxígeno (normalizado) para el modelo cuadrático contra los datos obtenidos de Bonanno.

Al evaluar la relación existente entre el consumo de oxígeno y la presión parcial de este gas en la cara anterior de la córnea, es posible comparar el comportamiento predicho por el modelo cuadrático con los datos obtenidos por Bonanno [3] en 2002. Si bien la simplicidad de este modelo le ofrece un notable atractivo, también queda claro que el poco ajuste que ofrece con respecto a la dispersión de puntos que se observa en la gráfica 2.2 indica la necesidad de considerar una ecuación que modele más adecuadamente el transporte de oxígeno a través de la córnea. Como bien revelan los datos de Bonanno, la córnea no mantiene un consumo de oxígeno independiente a la concentración de este gas. Es de esperar, por ejemplo, que ante la ausencia total de O_2 , el consumo de la córnea sea nulo mientras que ante una abundante presencia de dicho gas, la córnea presente un consumo óptimo. Es posible que sólo ante un exceso de oxígeno, el modelo de consumo constante represente adecuadamente el transporte del gas a través de la córnea ya que –de acuerdo con lo discutido en el capítulo primero– dicho consumo depende del conjunto de reacciones metabólicas que dependen no sólo de la disponibilidad de O_2 sino también de la actividad celular y la presencia de otros metabolitos como la glucosa, dióxido de carbono, etcétera. Así pues, un modelo más adecuado sería aquel en el cual el consumo dependa de la presión parcial de oxígeno en la córnea.

Modelo lineal

Otra consideración valiosa en el estudio del flujo de oxígeno en la córnea la realizó Alvord [1] en 2007 cuando evaluó un consumo de oxígeno que sea proporcional a su presión parcial en las diversas regiones que conforman al estroma y el epitelio. Así pues, el modelo lineal consiste en considerar un consumo de oxígeno por parte de la córnea dado por:

$$Q(x) = \frac{Q_{\max} P(x)}{k_m} \quad (2.13)$$

donde Q_{\max} es la máxima cantidad de oxígeno que puede consumir la córnea y k_m es una constante de proporcionalidad que permite ajustar el modelo a datos experimentales. Haciendo las sustituciones respectivas, el problema con condiciones en la frontera queda:

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{Q_{\max} P(x)}{k_m} = 0 \quad (2.14)$$

$$P(0) = P_0$$

$$P(x_c) = P_c$$

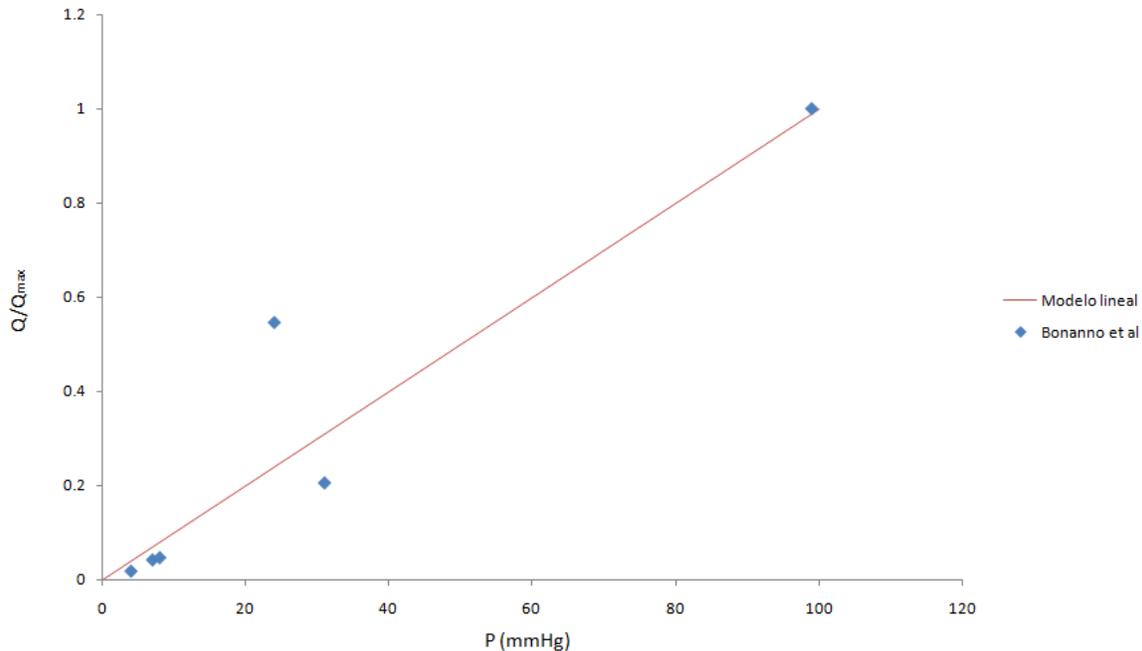
La resolución de la ecuación diferencial queda expresada en términos de una combinación lineal de funciones exponenciales:

$$P(x) = Ae^{\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x} + Be^{-\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x} \quad (2.15)$$

donde A y B son constantes cuyo valor se obtiene a partir de la evaluación de las condiciones de frontera. Así, al tener bien definidos los valores de la presión parcial de oxígeno tanto en la zona anterior como en la zona posterior de la córnea, las constantes quedan definidas en términos de dichas presiones así como del grosor de la córnea misma:

$$A = \frac{P_c - P_0 e^{-\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x_c}}{e^{\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x_c} - e^{-\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x_c}} \quad (2.16)$$

$$B = \frac{P_0 e^{\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x_c} - P_c}{e^{\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x_c} - e^{-\sqrt{\frac{Q_{\max}}{k_m}}x_c}} \quad (2.17)$$

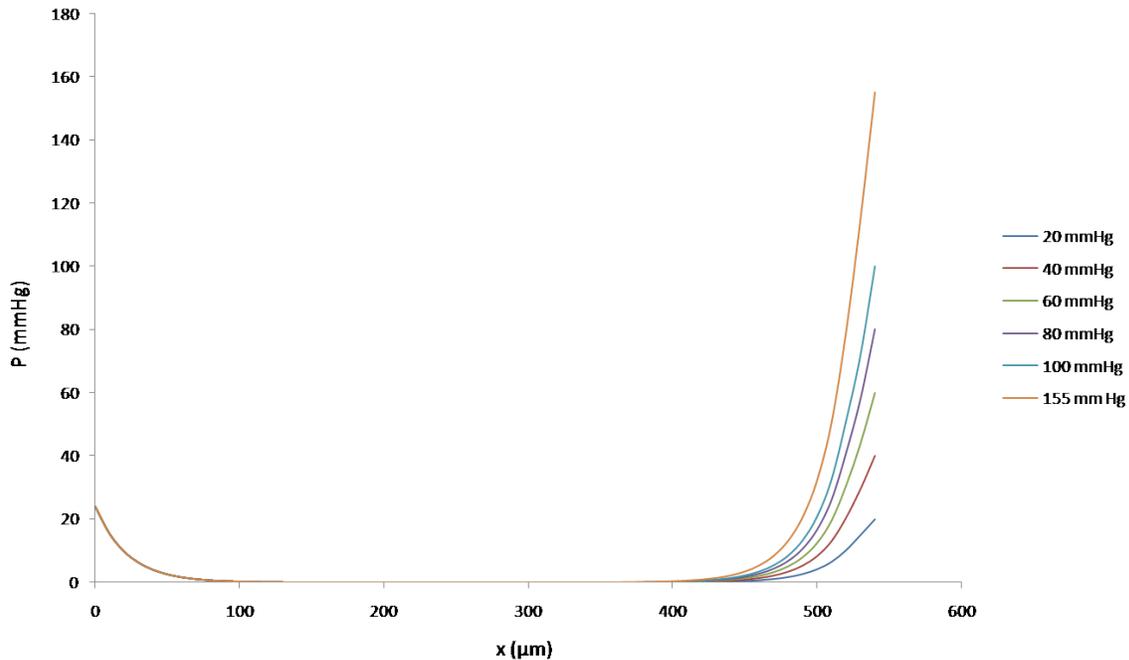


Gráfica 2.3. Comparación de la gráfica del consumo de oxígeno (normalizado) para el modelo lineal contra los datos obtenidos de Bonanno.

La gráfica 2.3 presenta una comparación entre los datos de Bonanno y la gráfica del consumo lineal de oxígeno por parte de la córnea. En comparación con el modelo de consumo constante, la curva descrita por este modelo tiene un mejor acercamiento a los puntos de Bonanno. Así, puede considerarse que dichos puntos presentan un comportamiento aproximadamente lineal. Sin embargo, para valores muy bajos o muy altos de la presión parcial de oxígeno, existen puntos cuyo comportamiento se aleja de la relación directamente proporcional; en particular, obsérvese que el consumo de oxígeno con comportamiento lineal predice un incremento proporcional a la cantidad de gas presente en las proximidades de la córnea; empero, con base en lo discutido en la sección anterior, se observa que los puntos de Bonanno indican que el consumo de oxígeno cuando éste se encuentra presente en grandes concentraciones tiende a un valor constante que corresponde con la máxima cantidad de O_2 que la córnea puede consumir debido exclusivamente al conjunto de reacciones metabólicas que se llevan a cabo en su interior y que se desarrollan –en este caso particular – independientemente de la cantidad de oxígeno presente.

Por tanto, el modelo lineal de consumo de oxígeno, es útil para describir el transporte de O_2 a través de la córnea sólo en un intervalo de presiones que excluya los valores próximos 20 y 155 mmHg.

Al resolver el problema con valores en la frontera (2.14) es posible obtener el perfil de la presión parcial de oxígeno como función de la posición en el tejido de la córnea y graficarlo para diferentes presiones en la zona anterior. En la gráfica 2.4 se presenta la solución gráfica al problema (2.14) para diferentes valores de la presión en la región anterior de la córnea. Puede observarse que las gráficas en esta ocasión ya no presentan regiones en donde la presión es menor a cero.



Gráfica 2.4 Soluciones del modelo lineal evaluadas para diferentes valores de la presión.

Sin embargo, el comportamiento de la presión de acuerdo con este modelo arroja diferencias notables únicamente en las regiones próximas a las caras anterior y posterior de la córnea mientras que en su región central presenta una presencia de una presión parcial igual a cero. Aunque los valores de presión en este caso no sean negativos, el modelo propuesto aquí aún no modela satisfactoriamente los perfiles de presión en el interior de la córnea.

Modelo basado en la ecuación de Monod.

En 2005, Brennan [5] consideró el hecho de que el consumo de oxígeno puede depender del metabolismo que se lleva a cabo en el interior de la córnea y por ende relacionarse con la producción de ATP a nivel celular. Sin embargo, fue hasta 2008 que Chhabra y sus colaboradores [7] deciden adoptar un modelo de difusión reactivo que contemple una dependencia fisiológica del consumo de oxígeno hacia la presión parcial de oxígeno presente en el tejido. Así pues, este

modelo considera que el consumo de oxígeno depende de la presión parcial de oxígeno de acuerdo con la ecuación de Monod.

La ecuación de Monod sirvió originalmente para modelar el crecimiento de microorganismos que se encuentran sujetos a limitantes en sustancias nutritivas. El hecho de considerar al oxígeno como una sustancia que limita la producción de energía al restringir el ciclo del ácido cítrico a nivel celular convierte al modelo de Monod en una buena opción para describir el transporte de este gas a través de la córnea. El problema con valores en la frontera que describe la presión parcial de oxígeno utilizando este modelo es:

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{Q^{\max} P(x)}{Dk(K_m + P(x))} = 0 \quad (2.18)$$

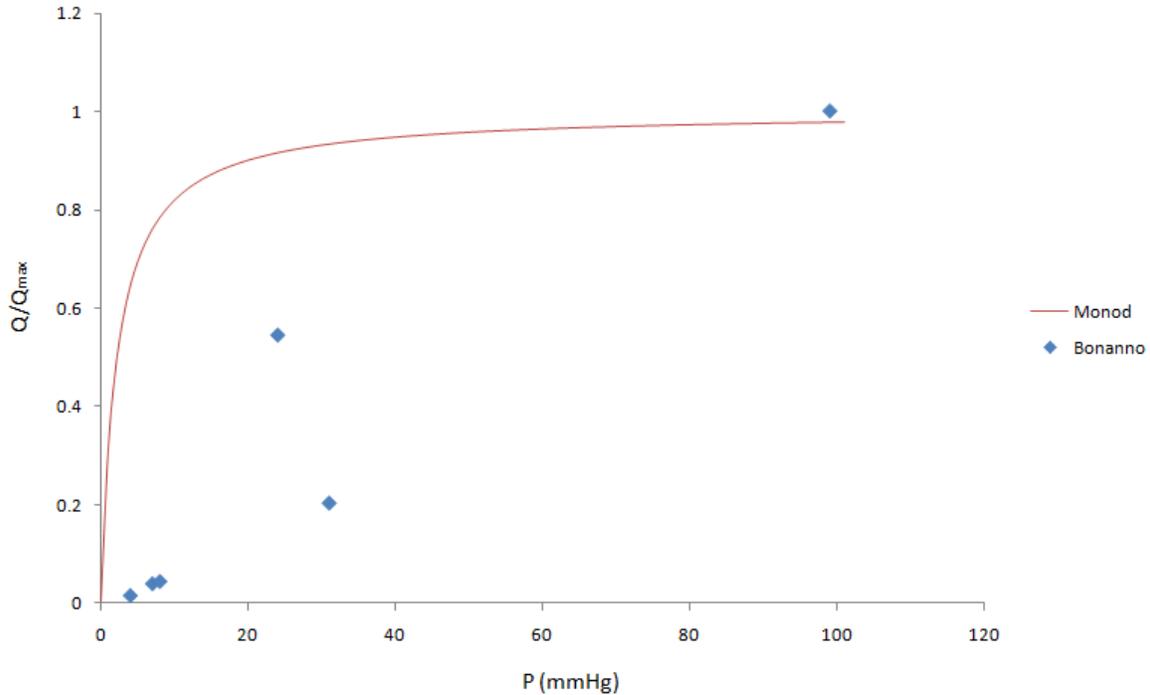
$$P(0) = P_0$$

$$P(x_c) = P_c$$

donde Q^{\max} es la máxima tasa de consumo de oxígeno que se puede tener, Dk es la permeabilidad de la córnea y K_m es la constante de disociación de Monod que en este caso, siguiendo a Chhabra [7] se consideró con un valor de 2.2 mmHg y un valor de consumo máximo tal que el cociente Q/Q_{\max} fuera igual a 0.9 cuando la presión en la zona anterior de la córnea fuera de 20 mmHg. Con estas condiciones se garantizaba que los perfiles de presión nunca dieran valores negativos. Así, los parámetros utilizados para resolver la ecuación diferencial (2.12) se presentan en la tabla 2.3:

Tabla 2.3: Parámetros obtenidos en el modelo Monod para el transporte de oxígeno a través de la córnea.	
PARÁMETRO	VALOR
Q^{\max}	$1.05 \times 10^{-4} \text{ ml cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$
K_m	2.2 mmHg
Dk	$2.4 \times 10^{-10} \text{ mlO}_2 \text{ cm}^{-3} \text{ ml}^{-1} \text{ s}^{-1} \text{ mmHg}^{-1}$

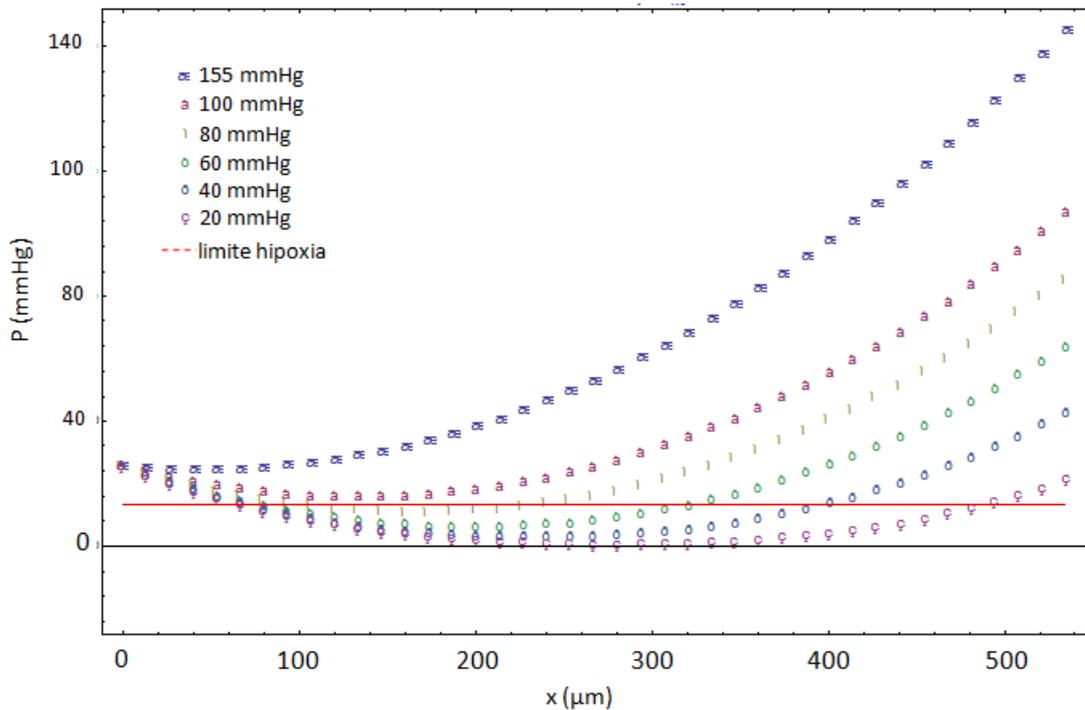
Cuando se utiliza la ecuación de Monod para comparar con los datos experimentales obtenidos de Bonanno, se obtiene la siguiente aproximación mostrada en la gráfica:



Gráfica 2.5. Comparación de la gráfica del consumo de oxígeno (normalizado) para el modelo Monod de Chhabra contra los datos obtenidos de Bonanno.

Obsérvese que el modelo de Monod utilizado por Chhabra describe algunos atributos físicos relacionados con el consumo de glucosa por parte de la córnea: cuando se tienen presiones bajas, la tasa de consumo de oxígeno crece aproximadamente de modo lineal debido a que una concentración que se incrementa de este gas promueve una mayor producción de ATP a partir de la glucosa; sin embargo, la producción de energía a nivel celular nunca crece indefinidamente sino que alcanza un límite a partir del cual la producción de energía y por ende el consumo de oxígeno no dependen de la concentración de O_2 . Así pues, para altos valores en la presión parcial de oxígeno, el consumo de oxígeno se vuelve independiente y alcanza un valor constante. Obsérvese en la gráfica 2.5 el éxito que tiene el modelo de Monod en simular algunos puntos del comportamiento establecido por los puntos de Bonanno.

Si se evalúa esta misma ecuación para diferentes valores de la constante de disociación, entonces tenemos que cuando $K_m=1$ se obtienen valores negativos para la presión como se puede ver en una gráfica de presión contra desplazamiento ortogonal para diferentes valores de la constante:



Gráfica 2.6 Soluciones del modelo de Monod evaluadas para diferentes valores de la presión.

Entonces sólo cuando la constante adquiere valores mayores o iguales a 1 los valores de la presión se mantienen siempre positivos.

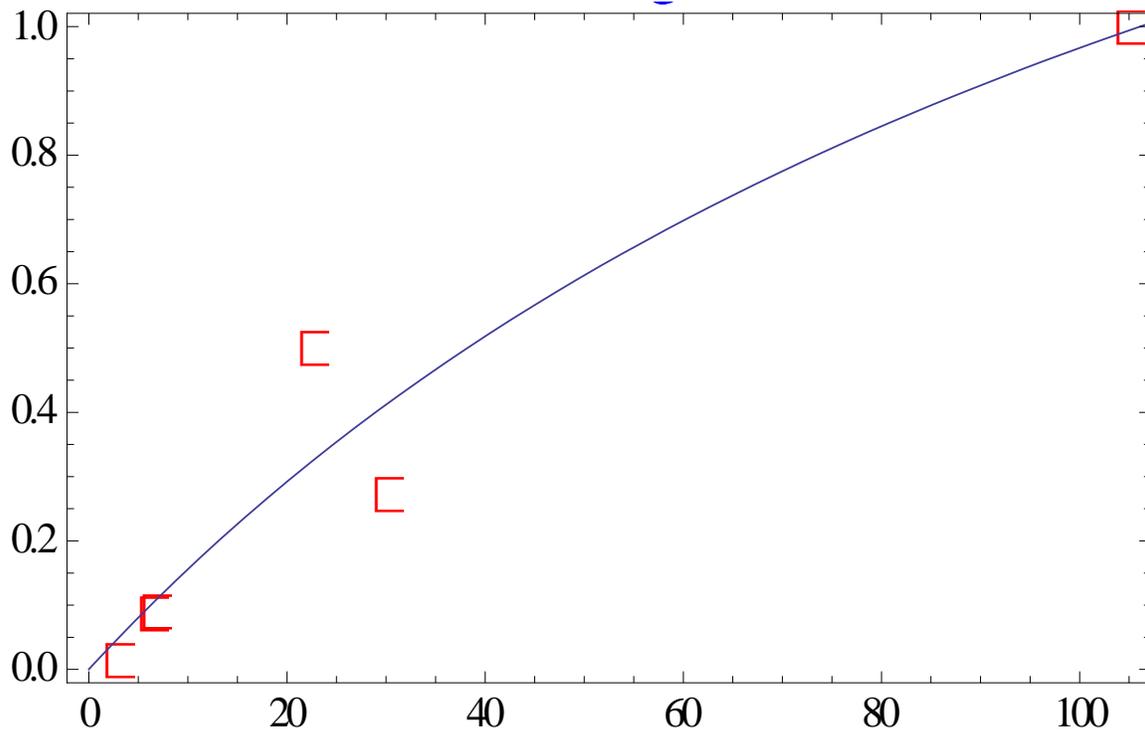
Obsérvese, por otra parte que para un valor de 80 mmHg en la zona anterior de la córnea, la presión parcial de oxígeno disminuye en algunas regiones por debajo del límite a partir del cual el tejido puede considerarse hipóxico. Este comportamiento es acorde con lo establecido por Holden [20] quien estima que la inflamación de la córnea ocurre cuando la presión en la región anterior de la córnea toma valores aproximadamente iguales o menores a 74mmHg.

Modelo de Larrea

Larrea y Büchler [26] concordaron en el hecho de que el consumo de oxígeno dependía íntimamente de la concentración de oxígeno disponible para la córnea: para una presión parcial nula de este gas, el consumo debía ser igualmente nulo; en cambio, para altas concentraciones de oxígeno el consumo debía tender a un valor constante. Larrea y Büchler confirman que un modelo basado en la teoría cinética de Monod es útil para describir el consumo de oxígeno en la córnea pero proponen agregar una constante que modifique ligeramente la curva que describe

dicho consumo. Así pues, ellos proponen una versión más ajustable del modelo de Monod al plantear un consumo dado por la siguiente expresión:

$$Q = \frac{Q^* p_c(x)(a + p^*)}{p^*(a + p_c(x))} \quad (2.19)$$

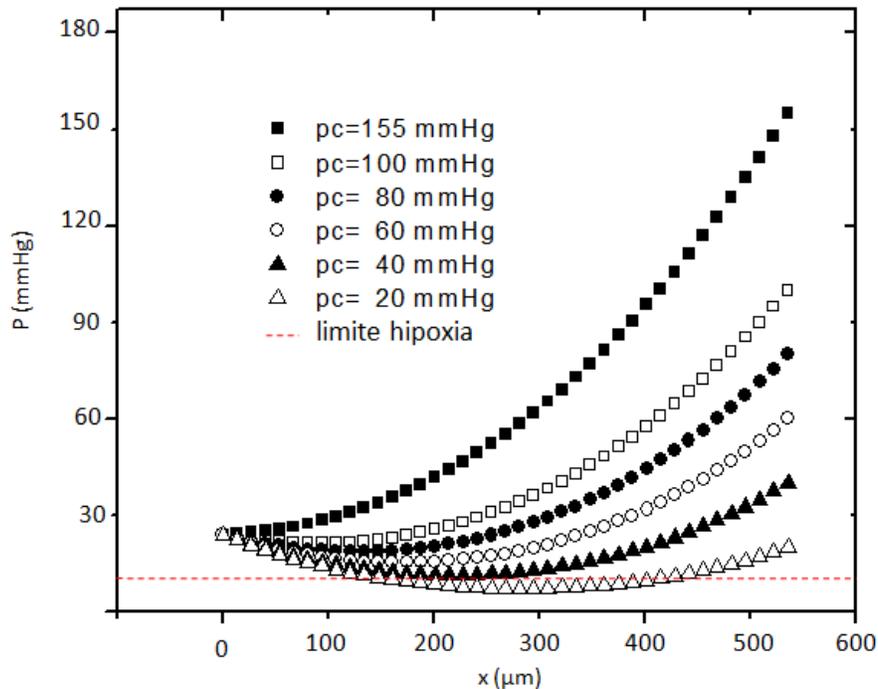


Gráfica 2.7. Comparación de la gráfica del consumo de oxígeno (normalizado) para el modelo Larrea contra los datos obtenidos de Bonanno.

donde $Q^* = Q_{estroma} = 0.11Q_{epitelio} = 0.02Q_{endotelio}$ representa la tasa de consumo de oxígeno para una presión parcial de oxígeno saturada p^* es el valor de la presión parcial de oxígeno en la región anterior de la córnea y vale 155mmHg para el ojo abierto y alrededor de 60 mmHg para el ojo cerrado. La constante a determina la forma de la curva de Q_c contra p_c . Los valores del consumo en el estroma, el endotelio y el epitelio se toman de varias referencias de Fatt [12, 14, 15].

En la gráfica 2.7 se muestran los resultados obtenidos para el consumo de oxígeno normalizado contra la presión parcial de oxígeno de acuerdo con el modelo de Larrea [26] con $a = 20\text{mmHg}$ y $p^* = 155\text{mmHg}$, que corresponden a una tasa de consumo de oxígeno con saturación; es decir, con una presión parcial de oxígeno propia de la presión atmosférica. Obsérvese que, a diferencia del modelo

de Monod planteado por Chhabra, el modelo de Larrea tiene un ajuste más cercano a los valores de Bonanno cuando se tienen bajas o altas presiones, el valor de la constante ofreció en este caso una mayor adaptabilidad a la curva; empero se convierte en una variable más que se tiene que considerar y ajustar en el modelo que además no posee un significado físico (reportado) dentro de la expresión matemática que se presenta. La gráfica 2.8 muestra la relación de la presión contra la posición en la córnea para diferentes valores de la presión parcial de oxígeno en la región anterior de la córnea.

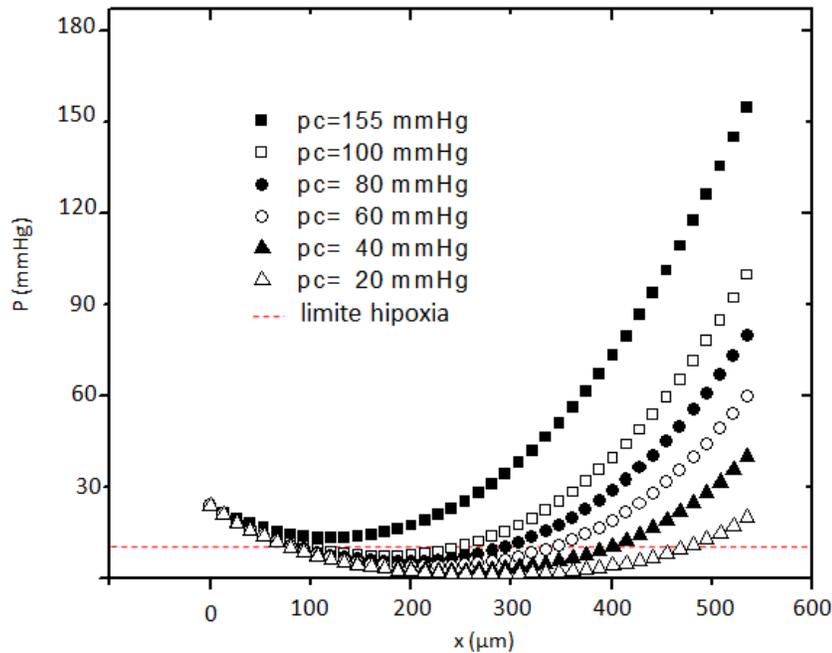


Gráfica 2.8 Soluciones del modelo de Larrea evaluadas para diferentes valores de la presión cuando $a=20$ mmHg y $p^* = 155$ mmHg

Obsérvese como característica particular que ninguna de las curvas presentadas presenta valores negativos para la presión de oxígeno. Sin embargo, sólo la curva correspondiente a una presión parcial de 20 mmHg en la zona anterior de la córnea presenta valores de presión menores a 12 mmHg en algunas regiones internas del estroma. Esto significa que de acuerdo con el modelo de Larrea, la escasez de oxígeno se hace presente cuando la presión externa de O_2 adquiere valores menores de 20 mmHg. Según Holden [20], después de que un individuo duerme en la noche, la córnea se inflama ligeramente después de tener por largo tiempo los ojos cerrados. La presión existente en la zona anterior de la córnea es producida por la conjuntiva palpebral y es de alrededor de 55mmHg; por

tanto, las condiciones hipóxicas se hacen presentes en valores superiores a los 20 mmHg en contradicción con lo predicho por el modelo de Larrea.

Los parámetros de Larrea y Büchler pueden variar y adquirir diferentes valores. Así pues, con el afán de investigar el comportamiento del modelo para diferentes valores en las variables de ajuste, se presentan en las gráficas 2.8 y 2.9 las soluciones al problema (2.14) para diferentes valores de sus parámetros a y p^* . Se eligen respectivamente valores menores y mayores a los considerados por Larrea y Büchler.



Gráfica 2.9 Soluciones del modelo de Larrea evaluadas para diferentes valores de la presión cuando $a=10$ mmHg y $p^* = 10$ mmHg

La selección de valores más pequeños para las constantes a y p^* provocan que la presión parcial de oxígeno descienda para todas las posiciones en el interior de la córnea. La gráfica 2.6 revela que incluso valores mayores a los 60 mmHg –incluso valores superiores a los 100 mmHg provocan cierto grado de hipoxia en algunas regiones del estroma. Por el contrario, esta selección de parámetros arroja que para una presión de 155 mmHg la córnea en su totalidad cuenta con abasto suficiente de oxígeno.

Modelo de Transporte de oxígeno dependiente del metabolismo.

El modelo planteado por Chhabra [8] tiene la intención de estimar la concentración de oxígeno en estado estacionario en diversas regiones de la córnea

contemplando los efectos del metabolismo y la presencia de otras sustancias tales como la glucosa, el ion lactato, el ion bicarbonato, el ion hidronio y el dióxido de carbono.

Este modelo -de acuerdo con Chhabra- permite cuantificar la deficiencia de O₂ en regiones de baja concentración mediante el factor de deficiencia de oxígeno (ODF por sus siglas en inglés).

El modelo metabólico que plantea Chhabra cuantifica y relaciona el transporte de las siguientes sustancias:

- oxígeno
- ion lactato
- glucosa
- ion hidronio
- ion bicarbonato
- dióxido de carbono

El modelo planteado por Chhabra considera no sólo la difusión de oxígeno a través de una lente y la córnea sino que también toma en cuenta el hecho de que el consumo de oxígeno por parte de la córnea depende del metabolismo de la glucosa y por ende no guarda relación exclusiva con el oxígeno sino que también depende de variables como la concentración de azúcar y el pH del líquido tisular en que se encuentran embebidas las células. Así, el modelo propuesto para evaluar dicho consumo se basa también en la ecuación de Monod; empero, en esta ocasión plantea un modelo en el cual el consumo de oxígeno depende del producto de tres factores de Monod –una para cada variable a considerar en el tejido de la córnea, a saber: oxígeno, glucosa y potencial de hidrógeno.

La ecuación que utiliza para modelar la concentración de oxígeno en el endotelio, el estroma y el epitelio de la córnea se representa mediante la siguiente ecuación:

$$D_o k_o \frac{d^2 P_o}{dx^2} - Q_o^{\max} \left[\frac{P_o}{(K_o^o + P_o)} \right] \left[\frac{c_G}{(K_G^o + c_G)} \right] \left[1 + 0.8 \frac{(7.6 - pH)}{(K_{pH} + 7.6 - pH)} \right] = 0 \quad (2.20)$$

El primer término de la ecuación corresponde a la difusión del oxígeno en la córnea. El segundo término, por otra parte, refleja el factor de consumo de oxígeno por parte de este mismo órgano. La tasa de consumo de oxígeno está representada por un valor Q_o^{MAX} que representa la máxima tasa de consumo de O₂ multiplicada por tres factores que representan de manera independiente los efectos de las concentraciones de oxígeno exterior, glucosa e iones hidrógeno

respectivamente. Obsérvese que no existe interrelación entre cada una de dichas concentraciones debido a que se considera que las enzimas que trabajan con dichas sustancias en el organismos no compiten entre ellas.

El primer paréntesis correspondiente al segundo término contiene la dependencia del consumo de oxígeno con respecto a la presión parcial de oxígeno. Como puede observarse, si dicha presión parcial es nula, entonces, la glucosa no reacciona con el oxígeno y por tanto la tasa de consumo es cero. Por otra parte, si se tiene una tensión de oxígeno alta, entonces se activan mecanismos de compensación que limitan reacciones aeróbicas y provocan saturación de tal suerte que el consumo de oxígeno se vuelva independiente de la concentración de O_2 .

La constante K_o^o es la constante de disociación en equilibrio de Monod. Chhabra le asigna un valor de 2.2 mm de Hg que determina considerando que la presión parcial a la cual el consumo de oxígeno comienza a disminuir después de alcanzar un máximo es en promedio de 20 mmHg.

El segundo paréntesis perteneciente al segundo término de la ecuación (2.20) representa la relación que guarda el consumo de oxígeno con respecto a la reacción química que éste mantiene con la glucosa. Para cada una de las capas, la constante de disociación K_G^o tiene un valor de 0.4mM. El comportamiento que guarda el consumo de oxígeno con respecto a la concentración de glucosa nunca adquiere valores negativos: si la concentración de glucosa es igual a cero, entonces se entiende que no existe reacción química alguna del oxígeno con el azúcar y por tanto el consumo de oxígeno es también nulo; por otra parte, si hay glucosa en exceso, entonces, el consumo del oxígeno se vuelve independiente de dicha concentración de azúcar.

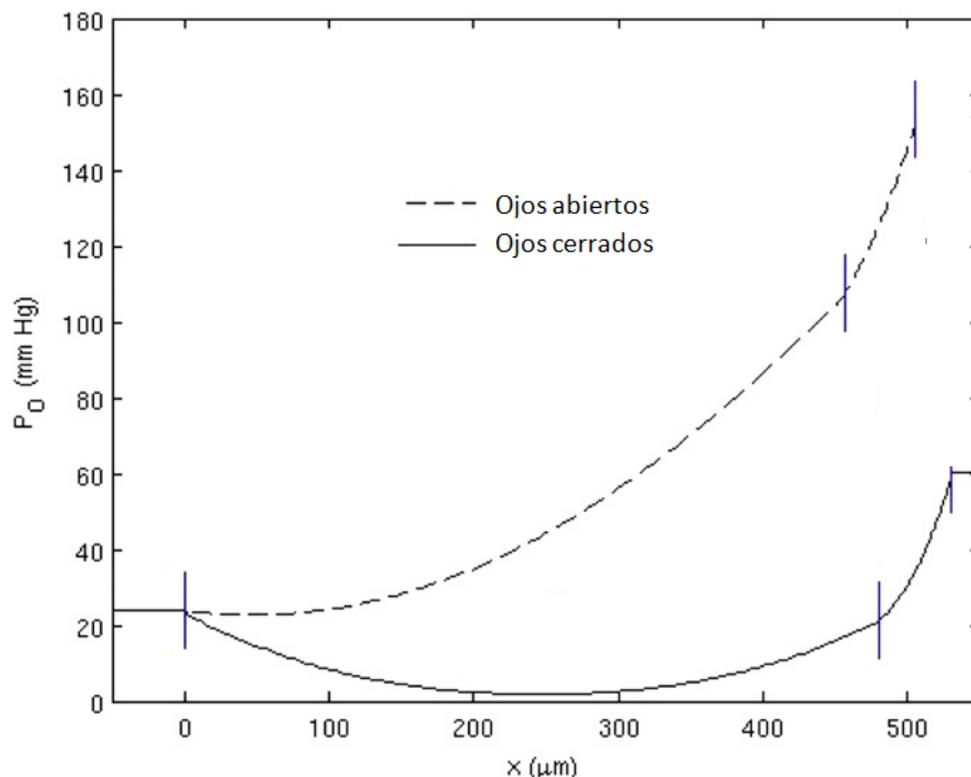
El tercer paréntesis en el segundo término de la ecuación (2.20) representa la relación que tiene el consumo de oxígeno con el pH. Esta expresión nace del hecho de que el uso continuo de lentes de contacto provoca acidosis en la córnea. Así, esta acidosis incrementa el consumo de oxígeno hasta 1.8 veces la tasa normal que se presenta cuando el pH tiene un valor de 7.6. Harvitt y Bonanno relacionan este incremento en el consumo de oxígeno con el hecho de que el decremento en el pH activa un conjunto de mecanismos reguladores de pH que implican el intercambio de iones de sodio e hidrógeno que a su vez estimulan la bomba de sodio y potasio. El trabajo de la bomba provoca que el consumo de oxígeno se incremente con la intención de producir mayor cantidad de moléculas de ATP. En la ecuación (2.20), la constante de disociación K_{pH} adquiere un valor de 0.1 a partir de ajustes con los valores experimentales de Bonanno [3]. Cuando

el pH adquiere valores menores a 7.6, el consumo de oxígeno puede incrementarse hasta alcanzar un 180% del consumo normal de oxígeno.

La ecuación utilizada para el transporte de oxígeno en la capa posterior a la lente, la lente de contacto y la capa lagrimal anterior a la lente no necesita contemplar consumo de oxígeno. Por tanto, el transporte de O_2 a través de estas dos capas se describe mediante la ecuación:

$$\frac{d^2 P_o}{dx^2} = 0 \quad (2.21)$$

Las condiciones de frontera de las ecuaciones (2.1) y (2.2) permitirán resolver el problema de transporte de oxígeno. La presión en la interfase entre el endotelio y el humor acuoso es $P_o = 24mmHg$ [31]. Para la superficie anterior a la superficie de la capa anterior al lente se tiene que la presión de oxígeno es de $P_o = 60mmHg$ para el ojo cerrado y $P_o = 155mmHg$ para el ojo abierto.



Gráfica 2.10. Soluciones del modelo de Chhabra evaluadas para una presión de 55mmHg (ojos cerrados) y 155mmHg (ojos abiertos) en condiciones de abundancia de glucosa y un pH = 7.6

La gráfica 2.10 muestra la gráfica de presión parcial de oxígeno contra la posición en el interior de la córnea para condiciones en las cuales la

glucosa se encuentra en exceso a un pH de 7.6. Esta gráfica corresponde exactamente a la misma que arroja el modelo de Monod original trabajado previamente por Chhabra [7] ya que la misma ecuación de Monod alcanza un valor máximo asintótico de consumo de oxígeno ante la abundancia de glucosa o bien ante un pH cercano a 7.6 sin embargo, la dependencia que guarda el consumo de oxígeno ante estas dos variables –la cantidad de azúcar y la acidez o alcalinidad del líquido tisular –aunque permite modelar con mayor detalle el comportamiento del paso de oxígeno a través de la córnea, también exige al mismo tiempo la obtención de datos experimentales en los cuales se pueda analizar el vínculo entre el consumo de oxígeno con todas las variables previamente mencionadas. Así pues, ante la dificultad de obtener evidencias experimentales sobre este proceso de transporte, la presencia de tantas variables y tantos parámetros de ajuste brinda al modelo de una especial complejidad en su utilización. Se considera, pues el caso en el cual se pueda presentar un modelo que ofrezca más detalle y consideración a los atributos físicos del proceso de transporte en la córnea pero que al mismo tiempo tenga la simplicidad necesaria para tener un modelo más simple.

Capítulo 3.

Modelo de Doble Monod

Con base en la revisión hecha a los modelos anteriores del consumo de oxígeno por parte de la córnea, en este trabajo se propone una opción distinta al modelo de Monod trabajado por Chhabra y por Larrea que incluya un término adicional que explique de una forma más adecuada la dependencia del consumo de oxígeno con respecto a la presión parcial del mismo gas cuando ésta sufre una transición que va desde valores pequeños hasta valores grandes. Este modelo, al igual que sus antecesores, considera casos en los cuales la región anterior de la córnea se encuentre sometida a valores de presión menores a la presión atmosférica. Puesto que una lente de contacto disminuye –a veces de forma considerable –la presión parcial de oxígeno a la que se encuentra la zona más superficial de la córnea, el análisis del comportamiento de este modelo a diferentes presiones puede ser de utilidad en el estudio y fabricación de lentes de contacto que permitan una mejor oxigenación a la córnea.

El modelo que se propone se atiene a los lineamientos y condiciones previamente trabajadas por otros autores. En primer lugar, debe tenerse en cuenta que el consumo de oxígeno por parte de la córnea en realidad depende de un conjunto de reacciones metabólicas y por ende, de varios factores variables; empero, siguiendo a Chhabra y a Larrea [7, 8, 26], se hará la consideración de que dicho consumo depende exclusivamente de la presión parcial de oxígeno. Además, dicha relación existente entre el consumo y la presión debe estar definida por una función continua que arroje un valor de consumo nulo para una presión parcial de oxígeno igual a cero. Por otro lado, un incremento en la presión parcial de oxígeno conllevará a un respectivo aumento en el consumo de este gas hasta llegar a un punto de saturación en el cual dicho consumo sea prácticamente independiente de la presión.

Este modelo –al igual que sus antecesores –tiene la finalidad de evaluar el transporte de oxígeno a través de la córnea cuando la región anterior de ésta se encuentra sometida a presiones

La elección de las constantes de cada uno de los términos de Monod es también un factor importante que debe considerarse. Chhabra [7], por ejemplo al presentar su modelo con base en la ecuación de Monod, establece una constante con un valor de $K = 2.2\text{mmHg}$ y un consumo máximo de oxígeno tal que $Q/Q_{\max} = 0.9$ cuando la presión en la zona anterior de la córnea adquiriera un valor de 20 mm Hg. Si bien esta elección permite que la gráfica de presión contra

posición en la córnea nunca arroje valores de presión negativos, el significado físico parece no ser claro y, como no se basa en ninguna medición hecha sobre la córnea, no es posible asegurar que arroje datos adecuados.

Así, con base en los datos de Bonanno [3] y utilizando una regresión no lineal de cuadrados mínimos, se obtiene una constante de Monod de 34.6197 mmHg para el mismo modelo utilizado por Chhabra. El máximo consumo de oxígeno es $Q_{\max} = 2.2 \times 10^{-4} \text{ mlO}_2 \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$ que corresponde al máximo valor obtenido por Bonanno cuando la presión parcial de oxígeno es de 99 mmHg.

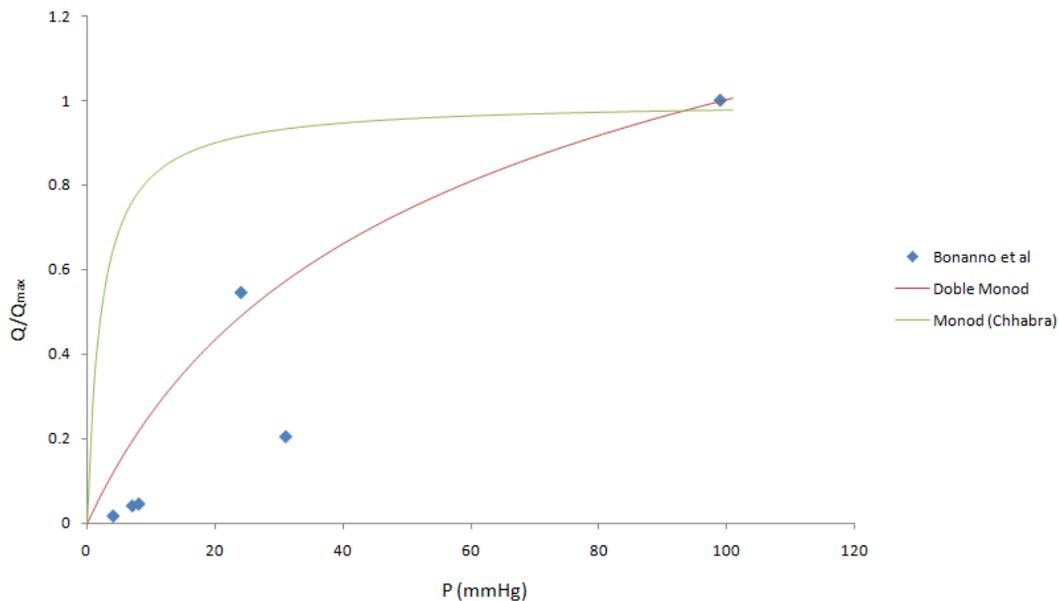
Consumo de Oxígeno con Base en el Modelo de Doble Monod

Como puede observarse en la gráficas 2.5 y 2.7, la tasa de variación del consumo de oxígeno no corresponde con la tendencia de los valores estimados por Bonanno para bajas presiones. Hay que considerar en todo momento que en un intervalo de bajas presiones, otro tipo de reacciones y fenómenos diferentes de aquellas presentes en el ciclo de Krebs pueden llevarse a cabo tales como los procesos que conllevan a la inflamación de la córnea. Si bien el modelo de Monod puede modelar adecuadamente el consumo de oxígeno derivado del ciclo del ácido cítrico, es también posible modelar el comportamiento a bajas presiones mediante otro modelo de Monod que trabaje con otras constantes diferentes. Así, el modelo de consumo de oxígeno que se propone es el siguiente:

$$Q(p_c) = \frac{Q' p_c(x)}{K_1 + p_c(x)} + \frac{Q' p_c(x)}{K_2 + p_c(x)} \quad (3.1)$$

donde Q' es el máximo consumo de oxígeno realizado gracias a un metabolismo basal que es muy similar al llevado a cabo por la córnea cuando los ojos están cerrados. Nótese que $Q' < Q_{\max}$ donde Q_{\max} , como siempre es el máximo consumo de oxígeno por parte de la córnea en condiciones de abundante concentración de este gas. K_1 y K_2 son parámetros constantes. Como puede observarse, el consumo de oxígeno depende exclusivamente de la presión parcial a través de dos modelos de Monod. el primero representa la contribución al consumo de oxígeno desarrollado gracias al ciclo del ácido cítrico de Krebs. El segundo término, en cambio, representa un consumo de oxígeno adicional debido a otros factores distintos al ciclo de Krebs pero que también requieren oxígeno –tal como la síntesis o degradación de aminas; en particular aquellos que se llevan a cabo para reparar y prevenir la inflamación de la córnea. Este modelo doble de Monod expresado a través de dos parámetros tiene la finalidad de explicar con mayor adecuación el comportamiento reflejado en los datos obtenidos por Bonanno.

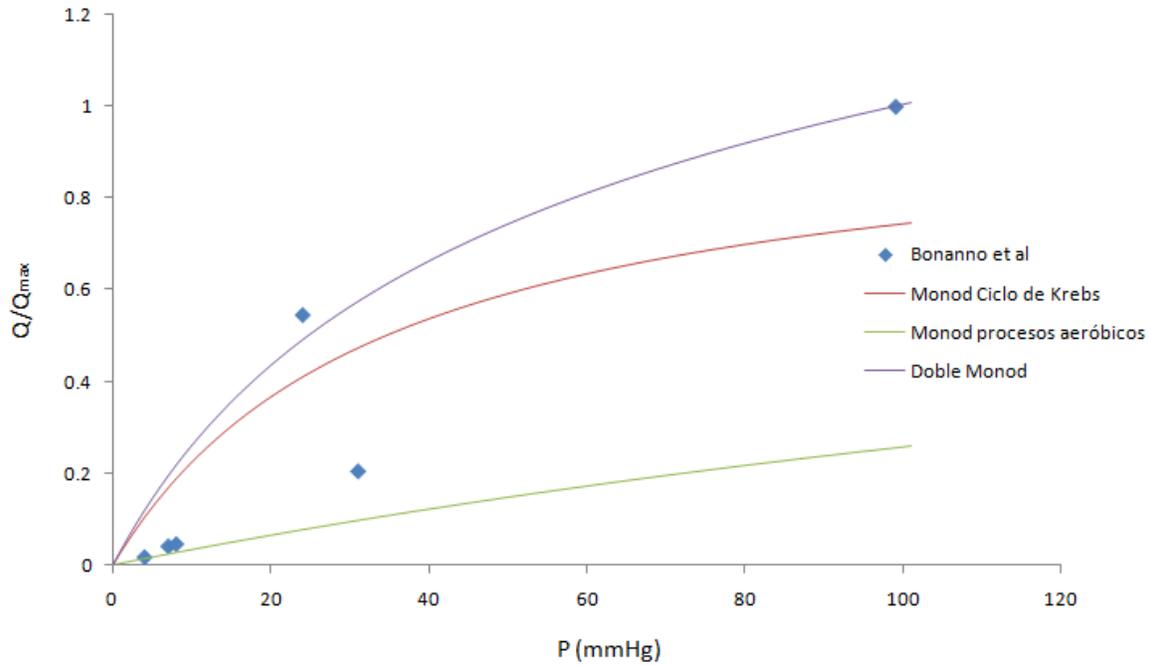
Para la contribución de Monod que modela el consumo de oxígeno mediante el ciclo de Krebs la constante K_1 se le asigna el valor de 34.6 mmHg; la contribución de consumo de oxígeno a bajas presiones, en cambio se encuentra modelado por otro término de Monod cuya constante K_2 tiene asignado el valor de 290 mmHg. El valor para la constante Q' es $Q' = 0.72 \times 10^{-5} \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$ y está relacionado con el requerimiento de oxígeno necesario para llevar a cabo el ciclo de Krebs [12, 14]. En la gráfica 3.1 se muestran los puntos obtenidos por Bonanno junto con las del modelo de Monod de Chhabra y el modelo propuesto de doble Monod para la relación entre el consumo de oxígeno contra presión. Obsérvese la mejor adecuación que presenta el doble Monod a los puntos de Bonanno para valores pequeños de la presión en comparación con el modelo presentado originalmente por Chhabra, cuyos valores ajustan adecuadamente sólo para presiones altas.



Gráfica 3.1. Gráficas de consumo de oxígeno (normalizado) contra la presión parcial de oxígeno del modelo de Monod y el modelo de doble Monod en comparación con los datos de Bonanno et. al.

La razón de la mejor aproximación que ofrece el modelo de doble Monod consiste primeramente en la elección de distintas constantes para cada modelo y además en que la dependencia del consumo de oxígeno con respecto a la presión no depende de uno sino de dos términos independientes que corresponden a dos comportamientos distintos que se llevan a cabo en el interior de la córnea. Matemáticamente, cada uno de los términos tiene relación con diferentes procesos que consumen oxígeno: el primero refiere exclusivamente al ciclo del ácido cítrico;

el segundo, en cambio refiere a otro conjunto de procesos aeróbicos. La figura 3.2 representa los puntos obtenidos por Bonanno junto con la gráfica independiente de cada uno de los sumandos utilizados en el modelo de doble Monod de la ecuación (3.1) así como la gráfica del modelo de doble Monod.



Gráfica 3.2. Gráfica de consumo de oxígeno (normalizado) contra la presión parcial de oxígeno para el modelo de doble Monod así como para cada uno de los sumandos que lo conforman.

Como puede observarse, el modelo de consumo de Monod que representa el consumo de oxígeno debido al ciclo de Krebs por sí mismo tiene una mejor aproximación a los datos de Bonanno que el modelo planteado previamente por Chhabra; empero, tiene la desventaja de no poder aproximarse al consumo máximo de oxígeno predicho por Bonanno, así pues, es necesario añadir un término que incremente el consumo de oxígeno sin provocar que la gráfica resultante pierda las cualidades previamente descritas en este capítulo. Se encontró idóneo proponer la suma de un término de Monod que represente otros procesos químicos diferentes al ciclo de Krebs pero que también consuman oxígeno y que añadan ese "faltante" al consumo total de oxígeno en presencia abundante de oxígeno. Como resultado, el modelo doble de Monod logra una mejor aproximación a los puntos de Bonanno y además consigue aproximar satisfactoriamente el consumo de oxígeno de la córnea cuando ésta se encuentra en presencia de altas concentraciones de oxígeno.

El modelo de doble Monod no es el único que utiliza la suma de dos términos para describir el consumo de oxígeno en la córnea. Si bien el modelo de Larrea está dado por la ecuación

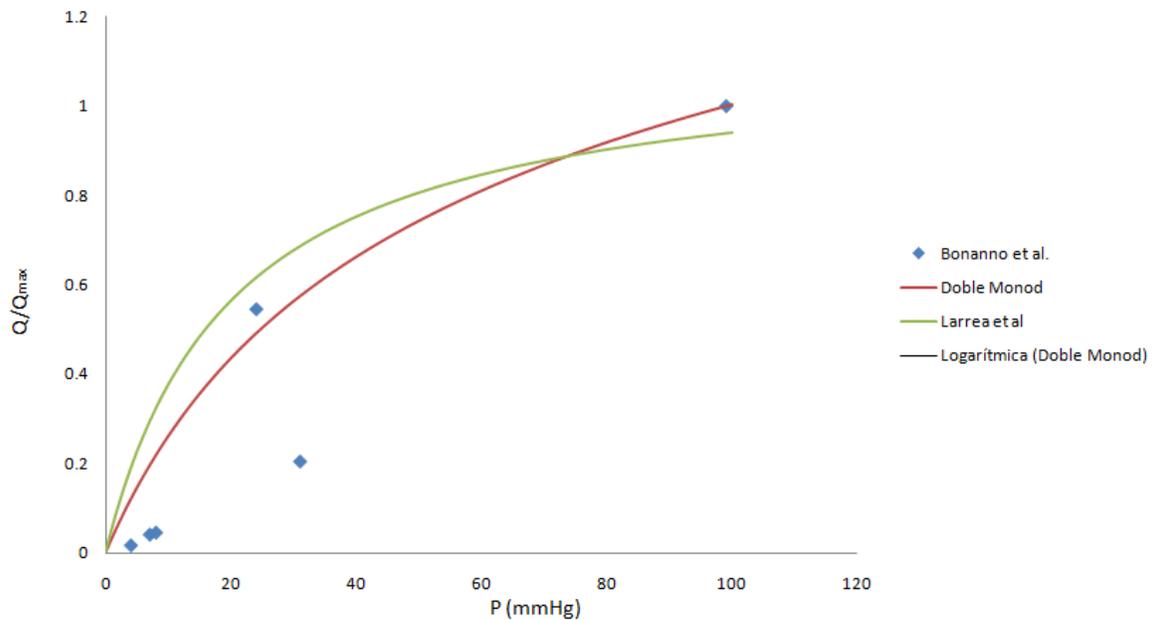
$$Q = \frac{Q^* p_c(x)(a + p^*)}{p^*(a + p_c(x))} \quad (3.2)$$

Haciendo un poco de álgebra, el producto del numerador del lado derecho de la ecuación puede desarrollarse para obtener:

$$Q = \frac{Q^* p_c(x)}{\frac{p^*}{a}(a + p_c(x))} + \frac{Q^* p_c(x)}{(a + p_c(x))} \quad (3.3)$$

Comparando la ecuación (3.3) con la ecuación (3.2) puede observarse la semejanza que existe entre el modelo de Larrea con el modelo de doble Monod. Es fácil notar que el segundo término del lado derecho de la ecuación (3.3) corresponde con el consumo de oxígeno debido al ciclo del ácido cítrico; en cambio, el primer sumando representa un consumo de oxígeno adicional referente a otros procesos en el tejido de la córnea; la diferencia en este término se ve reflejada en el coeficiente ubicado en el denominador que –de acuerdo con las constantes establecidas por Larrea –tiene un valor igual a 155/20. La presencia de este valor en el primer término del sumando tiene por consecuencia una disminución global en los valores del primer término de Monod. La diferencia esencial entre el modelo de Larrea y el modelo de doble Monod propuesto en este trabajo radica, pues, en que, mientras que el modelo de doble Monod contiene dos términos en los cuales cada uno posee una diferente constante K de Monod, el modelo de Larrea mantiene para ambos términos la misma constante y en cambio propone un diferente coeficiente para cada uno. Dicho coeficiente se expresa mediante el cociente de dos variables de presión, el primero representa –de acuerdo con Larrea –la presión en la cámara anterior de la córnea y el segundo la constante misma de Monod existente en ambos términos. A partir del análisis de las expresiones matemáticas de ambos modelos se puede inferir fácilmente que no es posible obtener el modelo de Larrea a partir del modelo de doble Monod mediante un simple cambio en los parámetros de cada modelo ya que en cada modelo existen coeficientes que alteran no sólo la magnitud de la variable de consumo sino también la forma de la gráfica y que impiden que ambos modelos puedan ser equivalentes para algún valor específico de sus respectivos parámetros. La diferencia gráfica existente entre ambos modelos se puede apreciar en la figura 3.3 en donde se representa la gráfica de Q/Qmax contra

presión parcial de oxígeno para ambos modelos además de los puntos obtenidos por Bonanno para esta misma relación.



Gráfica 3.3. Gráfica de consumo de oxígeno (normalizado) contra la presión parcial de oxígeno para el modelo de Doble Monod y el modelo de Larrea.

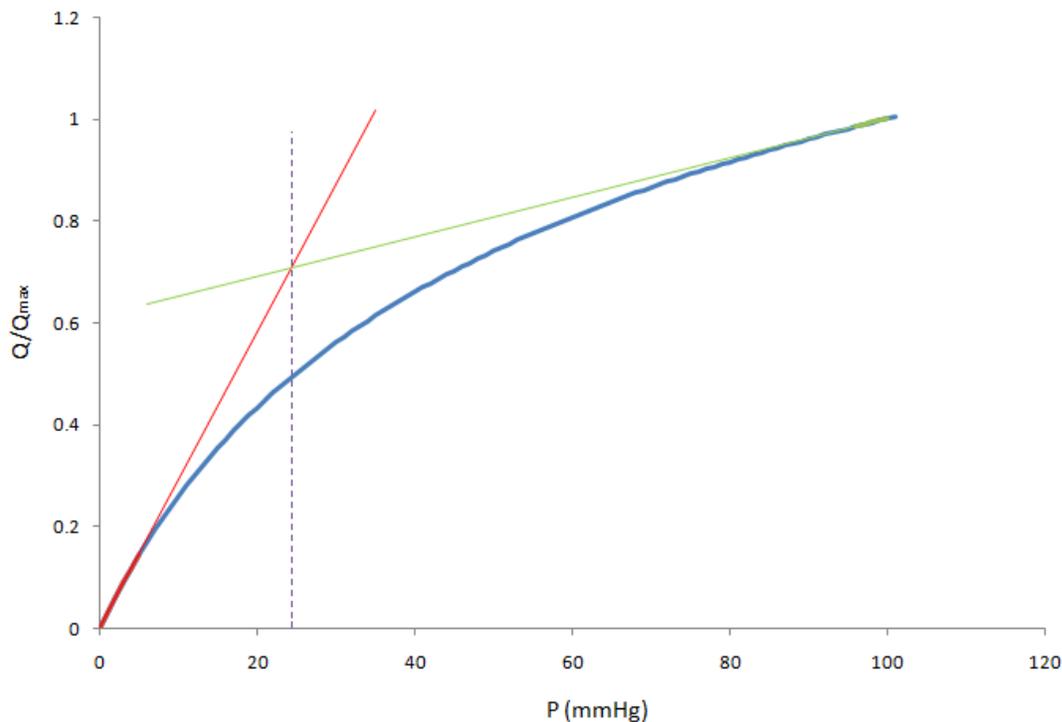
Quizás lo que más destaca de la comparación entre las gráficas del consumo de oxígeno contra presión entre el modelo de Larrea y el modelo de doble Monod es que, mientras que el primero aproxima por encima de todos los puntos correspondientes a presiones medias y bajas, el segundo se acerca un poco más a dichos puntos para finalmente pasar por el punto de Bonanno correspondiente a una presión de 99mmHg.

Al momento de tener ambos términos de Monod sumados en una sola expresión, es de esperar que exista una transición gradual desde un intervalo de bajas presiones hasta un intervalo de altas presiones en donde poco a poco el comportamiento de la función de consumo de oxígeno vaya dependiendo cada vez menos de un término de Monod de bajas presiones para depender proporcionalmente del segundo de altas presiones. Debe existir, entonces un punto de transición entre ambos comportamientos.

Transición en el consumo de oxígeno de la córnea.

En el modelo modificado de Monod se puede ver que cuando la presión parcial de oxígeno es igual a cero, el consumo de oxígeno también se vuelve cero y provoca que la tasa de consumo de oxígeno se incremente con respecto a un incremento

en la presión de oxígeno con un límite experimental que fue impuesto por Bonanno [3]. Para bajas presiones de oxígeno, la actividad metabólica disminuye y las células reaccionan a la falta del gas produciendo un incremento en el grosor de la córnea. Modelos recientes sobre la distribución de oxígeno en la córnea muestran que para una presión parcial cercana a los 70 mmHg en la interfase que separa a la córnea y la capa lagrimal, una pequeña porción ubicada en el centro del estroma es anóxica, en cambio, para presiones parciales de oxígeno que se ubiquen por debajo de los 40 mmHg, las células epiteliales basales son hipóxicas [3, 17]. Para altas presiones de oxígeno, el consumo de este gas está limitado por una concentración de equilibrio provocada por reacciones químicas que requieren oxígeno y que son catalizadas por enzimas que trabajan en diversos complejos activos. Así, cuando hay oxígeno en exceso, las reacciones se saturan y la tasa de consumo de oxígeno alcanza un máximo valor dado por $Q_c(p_c) = Q_{c\max}$. Este caso corresponde a una presión parcial de 155 mmHg en el caso de ojos abiertos. De acuerdo con la figura 3.3, la línea vertical punteada muestra el punto de intersección de dos asíntotas que representan la presencia de una transición que va desde una región de bajas presiones hacia una región de presiones altas. El valor que se otorga al punto de transición se encuentra en los 23 mmHg.



Gráfica 3.4. Gráfica de consumo de oxígeno (normalizado) contra la presión parcial de oxígeno para el modelo de doble Monod. La línea punteada corresponde a la transición en dicho consumo que ocurre a los 23 mmHg.

Resultados de los modelos para la determinación de los perfiles de presión de oxígeno y cálculo de la región de balance en el flujo

Con el modelo propuesto para el consumo de oxígeno, la ecuación diferencial por resolver consiste nuevamente en la ley de Fick.

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} - \frac{Q}{Dk} = 0$$

$$P(0) = P_0$$

$$P(x_c) = P_c \quad (3.4)$$

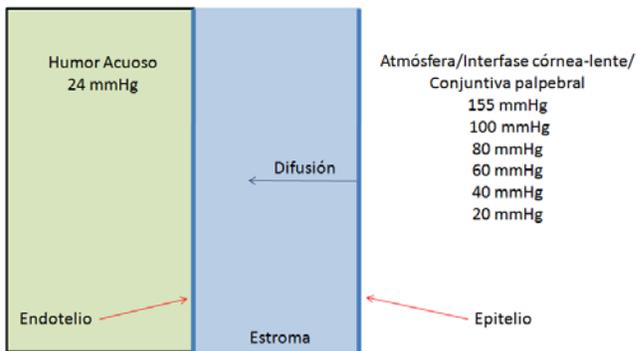
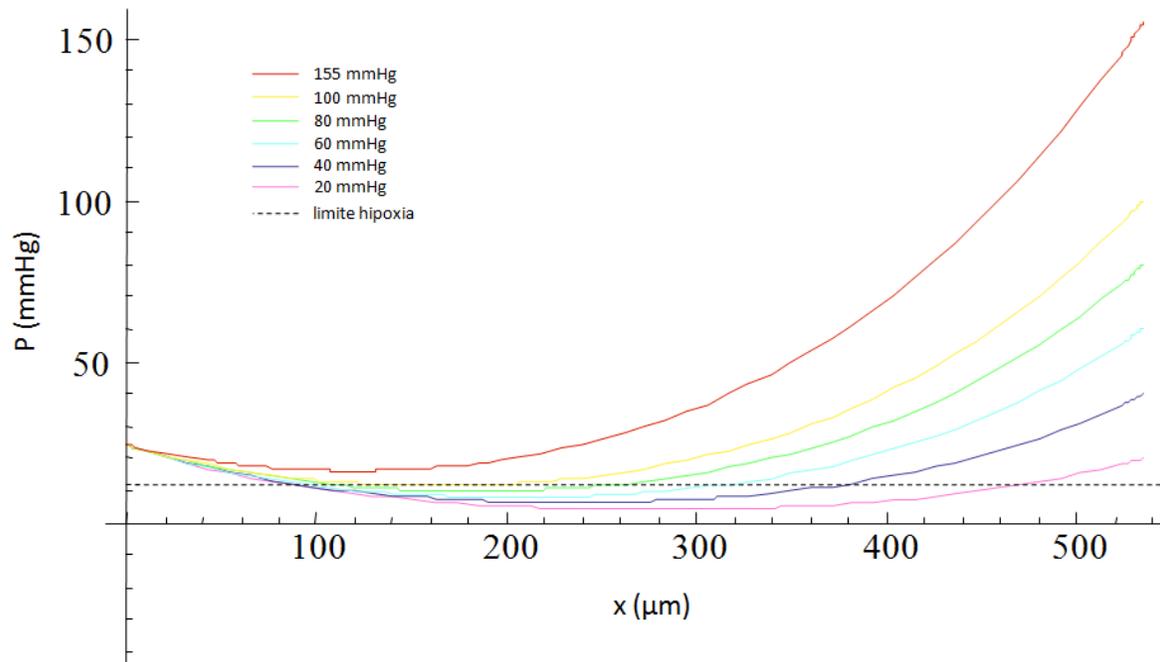


Figura 3.1. Regiones y condiciones en la frontera con las cuales se resolvió la ecuación de difusión.

en donde $P_0 = 24\text{mmHg}$ y P_c puede adquirir valores diferentes de acuerdo con la presión parcial de oxígeno que exista en la región anterior de la córnea. Dicha presión depende de la concentración de oxígeno que una lente de contacto permita en esa región. Aunque hay

lentes con muy alta permeabilidad, actualmente ninguna permite una concentración de oxígeno tal que

se compare con la existente en la atmósfera. Por otro lado, para el caso en el cual se tienen los ojos cerrados dicha presión es de 55 mmHg mientras que cuando se tienen los ojos abiertos la presión parcial es la presión atmosférica de oxígeno con un valor típico de 155 mmHg. Por supuesto, cuando se tienen lentes de contacto, la presión en la zona anterior de la córnea puede adquirir cualquier valor ubicado entre la presión con ojos abiertos o cerrados o incluso tomar valores menores a los 55 mmHg. Así pues, el problema con valores en la frontera (3.4) se resolvió para las presiones de 20, 40, 60, 80, 100 y 155 mmHg con la finalidad de evaluar el perfil de presiones obtenido en cada caso.



Gráfica 3.6. Soluciones del modelo de doble Monod para diferentes valores de la presión.

La gráfica 3.6 presenta las curvas solución del problema (3.4) sujeto a diferentes valores de P_c . La línea horizontal punteada representa el límite por debajo del cual la región de tejido en cuestión padece hipoxia. Para ninguno de los valores de P_0 se observa la presencia de valores negativos en la presión. En cambio, puede observarse que, de acuerdo con el modelo, para 100 mmHg ya no existe una sola región en el interior de la córnea cuya presión parcial de oxígeno se encuentre por debajo de los 12 mmHg y por tanto presente hipoxia. Holden estimó que el tejido de la córnea no sufre inflamación cuando la presión parcial de oxígeno es mayor a 74 mmHg, sin embargo, aún no hay estudios en los cuales se asocie con precisión el grado de hipoxia con la inflamación del tejido. En la gráfica 3.6, empero puede observarse que para presiones de alrededor de 80 mmHg, existen regiones hipóxicas alrededor del centro de la córnea. El modelo de doble Monod contempla que sólo para una presión mayor de 100 mmHg, todo el tejido de la córnea se encuentra libre de hipoxia.

Haciendo una comparación con algunos de los modelos revisados en el capítulo anterior se puede apreciar que tanto el perfil de presión arrojado por el modelo de Chhabra como el perfil de presión del modelo de Larrea guardan similitudes y ligeras diferencias con el perfil de presiones del modelo de doble Monod. A partir de las gráficas 2.6, 2.8, 2.9 y 3.6, es claro el hecho de que ninguno de los modelos presenta valores de presión menores a cero que les

impida modelar adecuadamente el transporte de oxígeno a través de la córnea; sin embargo las diferencias se pueden notar al evaluar el comportamiento de los perfiles con respecto al límite de hipoxia de 12 mmHg establecido previamente. Como puede observarse en las gráficas 2.6 y 2.9 para una presión parcial de oxígeno de 100 mmHg en la región anterior de la córnea, el modelo de Monod de Chhabra y el modelo de doble Monod no presentan ninguna zona en el estroma con hipoxia. El modelo de Larrea, con valores de sus parámetros $a=10\text{mmHg}$ y $p^*=10\text{ mmHg}$ presenta incluso para una presión externa de 100mmHg, una zona hipóxica en el estroma ubicada desde $100\mu\text{m}$ hasta $250\mu\text{m}$ como puede observarse en la gráfica 2.9. En cambio, en la gráfica 2.8, solamente los perfiles de presión para presiones externas de 20 mmHg y 40 mmHg del modelo de Larrea tienen regiones con valores menores o iguales al límite de hipoxia. La gráfica 2.8 no guarda, pues, similitud con la 2.6, 2.9 y 3.6 correspondiente a los modelos de Chhabra, doble Monod y Larrea con parámetros $a=20\text{mmHg}$ y $p^*=155\text{mmHg}$.

Para una presión de 80 mmHg en la región anterior de la córnea los tres modelos empiezan a denotar algunas diferencias. Así, mientras que para el modelo de Monod de Chhabra la presión se ubica ligeramente por debajo del límite de hipoxia para la región que va de 100 hasta $250\mu\text{m}$ (alrededor de 10 mmHg) a partir de la región posterior de la córnea, el modelo de Larrea con $a=10\text{ mmHg}$, presenta una disminución más pronunciada en la presión (alrededor de 6 mmHg) en una región que va de 100 a $300\mu\text{m}$ con respecto al epitelio como bien puede observarse en la gráfica 2.6. El modelo de doble Monod, en cambio, presenta valores de presión menores a los 12 mmHg desde $100\mu\text{m}$ hasta $240\mu\text{m}$. Estos valores no son menores a 10 mmHg.

Por otro lado, considerando valores pequeños de la presión en la región anterior de la córnea, se tiene que para una presión de 20 mmHg, tanto el modelo de Larrea como el de Chhabra presentan regiones del estroma con una presión parcial de oxígeno muy cercana a cero. En el caso del modelo de Larrea esta región correspondiente a un mínimo en el perfil de presión, se ubica alrededor de los $250\mu\text{m}$ de distancia con respecto al endotelio. Un caso similar ocurre con el modelo de Chhabra, que presenta una presión parcial de oxígeno cercana a cero en esa misma región. El modelo de doble Monod, en cambio no predice presiones parciales tan bajas en ninguna región del estroma; así, cuando la presión exterior es de 20 mmHg, la presión más baja es de 5 mmHg exactamente a $250\mu\text{m}$ de distancia con respecto al endotelio. Obsérvese que, aunque hay discrepancias en cuanto al nivel de hipoxia que puede tener este tejido en sus diversas regiones, hay una concordancia importante de los tres modelos en cuanto a la ubicación de las regiones que padecerán de una concentración baja de oxígeno.

Conclusiones

Los modelos propuestos para evaluar el transporte de oxígeno a través de la córnea incorporan suposiciones, variables y parámetros de ajuste que permiten simular de la manera más acertada posible el paso de O_2 a través de las distintas capas de la córnea; sin embargo, da la apariencia de que la simpleza o complejidad del modelo siempre va íntimamente relacionada con su capacidad de adecuarse a los datos experimentales.

Los datos obtenidos por Bonanno en 2002 [3] proporcionaron una pauta a seguir en el desarrollo de modelos teóricos para el transporte de oxígeno en la córnea. Si bien antes sólo se contaba exclusivamente con suposiciones y argumentos, los datos de Bonanno ofrecieron un patrón de comparación a partir del cual los diversos modelos teóricos podían analizarse y sujetarse a comparación. De dichos análisis es posible obtener un conjunto de características básicas propias del consumo de oxígeno en la córnea:

1. El consumo de oxígeno de la córnea tiende a anularse cuando la concentración de este gas tiende a cero.
2. El consumo de oxígeno debe incrementarse conforme aumente la cantidad presente de dicho gas en el tejido en un determinado intervalo para la presión parcial de O_2 .
3. En condiciones de abundancia de oxígeno, el consumo del mismo por parte de la córnea debe llegar a un límite máximo a partir del cual puede considerarse que éste es independiente de la presión parcial de O_2 presente en la zona anterior de la córnea.

El primer modelo que considera todos los puntos anteriores es el de Brennan [5], que utiliza la cinética de Monod para describir el consumo de oxígeno como una función de la presión parcial O_2 . Con base en este modelo, otros como el de Chhabra [7] y el de Larrea [26] intentaron refinar la aproximación a los datos experimentales de Bonanno proponiendo otro tipo de parámetros de ajuste como el consumo de oxígeno (máximo) frente una concentración saturada. Chhabra [8], por otra parte [8] decidió tomar en consideración no solamente la presión parcial de oxígeno en la zona anterior de la córnea sino también variables como la concentración de glucosa y el pH del líquido contenido en los tejidos; aunque el ajuste se adecua más a los datos experimentales de Bonanno, el precio es el manejo de una gran cantidad de variables y parámetros que eventualmente incrementa la complejidad de las soluciones.

El nuevo modelo que se plantea en este trabajo intenta mantener la menor cantidad de parámetros de ajuste y mantiene un consumo máximo de oxígeno a

altas presiones que se acerca a un comportamiento asintótico constante. Por otro lado, para bajas presiones, el consumo de oxígeno sufre un incremento que lentamente disminuye conforme éste se acerca a un valor constante. El consumo de este gas siempre depende de la presión parcial de oxígeno a través de una función monótona creciente en la cual las constantes definen el ajuste a datos experimentales.

Hay concordancias en los perfiles de presión obtenidos a partir del modelo de doble Monod y los modelos de Chhabra y de Larrea. Para presiones exteriores de alrededor de 80 mmHg, los tres modelos indican la presencia de regiones hipóxicas ubicadas a una distancia que va de 100 hasta $250\mu m$ con respecto al endotelio. Para valores menores en la presión de la zona anterior de la córnea, esta región hipóxica aumenta su grosor en los tres modelos aproximadamente en las mismas proporciones; sin embargo, cada modelo predice un nivel distinto de hipoxia ya que la presión parcial de oxígeno es diferente en cada caso.

La información más valiosa que se tiene hasta el momento son los datos de Bonanno. El modelo de doble Monod propuesto ajusta con mejor adecuación que el modelo de Chhabra y de Larrea e indica una clara transición de un comportamiento propio de valores bajos de presión hacia otro comportamiento – asintótico – que corresponde a valores altos de presión. El punto en el cual se lleva a cabo la transición se aproxima bien al valor estimado por Holden.

El modelo de doble Monod propuesto no sólo ofrece un mejor ajuste sino que también es una forma simple y fácil de modelar el consumo de oxígeno por parte de la córnea debido a la presencia de pocos parámetros de ajuste y de un comportamiento simple y aditivo.

Referencias

- [1] Alvord L, Jordan Hall W, et al. Corneal Oxygen Distribution with Contact Lens Wear. *Cornea*, 2007; 6: 654-664
- [2] Bird, R, Stewart W, Lightfoot W. (2001) *Transport Phenomena*, Estados Unidos, John Wiley and Sons
- [3] Bonanno J, Stickel T, Nguyen T, et al. Estimation of human corneal oxygen consumption by noninvasive measurement of tear oxygen tension while wearing hydrogel lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43: 371-376
- [4] Brennan NA. A model of oxygen flux through contact lenses. *Cornea* 2001; 20:104-108.
- [5] Brennan, N. Beyond Flux: Total Corneal Oxygen Consumption as an Index of Corneal Oxygenation During Contact Lens Wear. *Optometry and Vision Science*, 2005; 82: 467-472
- [6] Bryant M. McDonnell PJ, A triphasic analysis of corneal swelling and hydration control. *Journal of biomechanical engineering*. 1998; 120: 370-381.
- [7] Chhabra, M, Praunsnitz, J, et. al. 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*, 2008; 90B: 202-209
- [8] Chhabra, M., Praunsnitz, J., et al. Modeling Corneal Metabolism and Oxygen Transport During Contact Lens Wear. *Optometry and Vision Science*, 2009; 86: 454-466
- [9] Crank J. (1975) *The mathematics of diffusion*, Reino Unido, Oxford University Press
- [10] Durán J. (1998) *Complicaciones de las Lentes de Contacto*, España, Sociedad Española de Oftalmología.
- [11] Erickson P, Comstock TL, Zantos SG. Effects of hydrogel lens transmissibility profiles on local corneal swelling during eye closure. *Optom Vis Sci* 1996; 73:169-177.
- [12] Fatt I, Bieber MT. The steady-state distribution of oxygen and carbon dioxide in the in vivo cornea I. The open eye in air and the closed eye. *Experimental Eye Research*, 1968; 7:103-112
- [13] Fatt I, Helen R.S. Oxygen tension under an oxygen-permeable contact lens. *Am. J Optom Arch Am Acad Optom* 1971; 48:545-555
- [14] Fatt I. Steady-state distribution of oxygen and carbon dioxide in the in vivo cornea: part II. *Exp Eye Res*. 1968; 7:413-430
- [15] Fatt I. Weissman BA. *Physiology of the eye. An introduction to the vegetative functions*, second ed. Butterworth-Heinemann, Boston, pp 85-204 Chap 5-7, 1992.
- [16] Guyton A, Hall, E., (2006) *Textbook of Medical Physiology*, Estados Unidos, El Sevier.
- [17] Harvitt D, Bonanno J. Re-assessment of corneal oxygen distribution during contact lens wear. *Optom Vis Sci*. 1999; 76: 712-719
- [18] Hill RM, Fatt I, Oxygen uptake from a reservoir of limited volume by the human cornea in vivo. *Science* 1963; 142: 1295-1297.

- [19] Hodson S, Miller F. the bicarbonate ion pump in the endothelium which regulates the hydration of rabbit cornea. *Journal of Physiology*. 1976; 263: 563-577.
- [20] Holden BA, Sweeney DF, Sanderson G. The minimum precorneal oxygen tension to avoid corneal edema. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*. 1984; 25: 476-480
- [21] Jauregui MJ, FAtt, I. Estimation of the in vivo oxygen consumption rate of the human corneal epithelium. *Am J Optom Arch Acad Optom*. 1972; 49: 509-511
- [22] Khodadoust AA, Lawrence WH. Diurnal variation in corneal endothelial morphology. *Ophthalmology* 1984; 91:1125-1128.
- [23] Klyce DD, Russel, SR,. Numerical solution of coupled transport equations applied to corneal hydration dynamics. *Journal of Physiology* 1979; 292: 107-134
- [24] Klyce SD. Stromal lactate accumulation can account for corneal edema osmotically following epithelial hypoxia in the rabbit. *J Physiol*. 1981; 321:49-64
- [25] Klyce SD. Stromal lactate accumulation can account for corneal edema osmotically following epithelia hypoxia in the rabbit. *Journal of Physiology* 1981; 321:49-64
- [26] Larrea, X., Büchler P. A Transient Diffusion Model of the Cornea for the Assessment of oxygen Diffusivity and Consumption. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; 50: 1076 -1080
- [27] Leung Bk, Bonanno JA, Radke CJ. Oxygen-deficient metabolism and corneal edema *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011; 30:471-492
- [28] Lodish H. (1995) *Cell Biology*, Estados Unidos, Scientific American Books.
- [29] Polse KA. Tear flow under hydrogel contact lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 1979; 18: 409-413.
- [30] Weismann BA, Fazio, DT. Human corneal oxygen flux under soft contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt*. 1982; 59: 635 – 638
- [31] Weissmann BA. Oxygen consumption of whole human corneas. *Am J Optom Physiol Opt*, 1984; 61: 291-292