



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CENTRO DE FÍSICA APLICADA Y TECNOLOGÍA AVANZADA

MODELO DE TRANSPORTE DE OXÍGENO A TRAVÉS DE LA
CÓRNEA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN TECNOLOGÍA

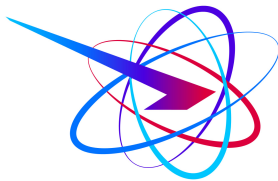
PRESENTA:

EDUARDO VELASCO RAMÍREZ

TUTOR:

DR. SAÚL IVÁN HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Querétaro, Qro. 2022



C F A T A



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.

Agradecimientos

A mis padres Eduardo Velasco y Cristina Ramírez, quienes se han esforzado siempre en darme la mejor educación posible dentro y fuera de casa y me han apoyado incondicionalmente en todas las decisiones que he tomado; así como a mis hermanos Erika y Daniel Velasco, que siempre han estado ahí y me motivan a seguir adelante alentándonos mutuamente en las buenas y en las malas.

Gracias a mi asesor, el Dr. Saúl I. Hernández, quien aceptó trabajar conmigo y que desde el inicio fue muy atento, con las herramientas brindadas y su orientación fue posible realizar este trabajo.

Muchas gracias a la Dra. Beatriz M. Millán, al Dr. Luis. M. Apátiga, a la Dra. Cristy L. Azanza y la Dra. Roxana M. Del Castillo, miembros del jurado y revisores de este trabajo.

A todos los profesores con los que tuve el gusto de tomar clase en la licenciatura, estoy seguro que de aprendí algo con cada uno.

Sin duda a mis amigos, con quienes no sólo conviví en muchos proyectos académicos, sino también en momentos muy agradables que hicieron de la Universidad una etapa inigualable.

Agradecemos al proyecto UNAM-DGAPA-PAPIIT IN114721 por la beca recibida y al proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-276.

Índice general

1	Introducción	1
§1.1	Antecedentes	2
§1.2	Motivación	3
§1.3	Objetivos	4
§1.4	Justificación	4
§1.5	Hipótesis	5
2	La Córnea	6
§2.1	Generalidades del ojo humano	7
§2.2	La Córnea como tejido	8
§2.3	Metabolismo Corneal	10
§2.4	Hipoxia corneal	11
§2.5	Mediciones de oxígeno en la córnea	13
3	Lentes de contacto	15
4	Difusión y transporte de oxígeno en la Córnea	18
§4.1	Primera y Segunda Ley de Fick	19
§4.2	Ley de Henry	21
5	Perfiles de consumo	23
§5.1	Modelo de Monod	24
§5.2	Modelo de Larrea	26
§5.3	Modelo Extendido	27
6	Solución estacionaria	29

<i>ÍNDICE GENERAL</i>	IV
§6.1 Caso estacionario unidimensional	30
§6.2 Caso estacionario bidimensional	34
7 Solución transitoria	38
§7.1 Caso transitorio unidimensional	39
§7.2 Caso transitorio bidimensional	43
8 Conclusiones	46
9 Apéndices	49
§9.1 Presión parcial de oxígeno usada como condición de contorno	50
§9.2 Solución analítica sin la existencia de la no linealidad	50
§9.3 Métodos numéricos empleados por FiPy	52
§9.4 Códigos para las soluciones numéricas en Mathematica y Python	56
§9.4.1 Uso de Mathematica	56
§9.4.2 Uso de Python	59

Capítulo 1

Introducción

El modelado matemático es una herramienta muy importante y eficaz tanto en las ciencias teóricas como en las aplicadas, ya que brinda soluciones y predice el comportamiento de los fenómenos incluidos en las mismas sin la necesidad de recurrir a la experimentación, que muchas veces puede ser costosa, riesgosa o imposible de realizar. Los modelos matemáticos son ecuaciones que sirven fundamentalmente para simplificar la realidad, y su utilidad se basa en mostrar bajo qué hipótesis/condiciones algo es cierto. Las cinco palabras que por sí solas pueden definir lo que un modelo matemático bien planteado nos puede ofrecer son razonar, explicar, diseñar, actuar y predecir, donde a excepción de actuar, cada palabra se verá reflejada a lo largo de los capítulos que esta tesis incluye.

El principal objeto de estudio en este trabajo es la córnea, componente muy importante para el ojo humano que sirve como capa protectora de tejidos delicados anteriores a la misma, como lo son el iris, la pupila y el cristalino, más adelante se hablará al respecto con mayor profundidad. A continuación, se pretende mostrar el camino tomado para construir las ecuaciones matemáticas que forman en conjunto un modelo para describir la difusión y el consumo de oxígeno en la córnea desde el punto de vista unidimensional como bidimensional, así como analizar lo que sucede al hacer uso de lentes de contacto y tomar el caso estacionario y no estacionario del modelo mismo.

Este trabajo es de importancia tecnológica ya que en la actualidad no existen muchas formas de determinar y caracterizar el consumo de oxígeno en la córnea humana, por lo que el continuar con este proyecto puede otorgar información para poder tomar decisiones competentes en un futuro donde se vea implicado este tejido, así como tener una mejor comprensión de la dinámica de consumo en muchas otras membranas biológicas.

1.1. Antecedentes

En los primeros trabajos relacionados al estudio de la difusión de oxígeno en la córnea [1, 2, 3] se expone gran parte de las cualidades fisiológicas que presenta, además de que son obtenidos diversos parámetros relevantes como la transmisibilidad y la permeabilidad al oxígeno, sin embargo, son considerados perfiles de consumos constantes, algo que es incorrecto ya que de continuar con ese camino se llega a resultados que carecen de sentido físico dentro del tejido.

Posteriormente Freeman [4] considera un perfil de consumo que varía en función de la presión de oxígeno proveniente de la atmósfera, lo que descarta definitivamente un consumo constante y abre puerta a resultados más consistentes.

Por otro lado, gracias al trabajo de B. Holden [5], se empezaban a conocer las consecuencias de usar por tiempo prolongado lentes de contacto, los cuales comenzaban a cobrar relevancia en esa época por la comodidad y practicidad que brindaban, lo que provocaba que su uso fuera en aumento. Aún con lo anterior, gracias a trabajos previos [3, 6] ya era contemplada la idea de que las enfermedades consecuentes en la córnea eran debido a que los lentes de contacto limitaban parcialmente la cantidad de oxígeno que entraba desde la atmósfera y que impedía llevar a cabo un metabolismo adecuado en la córnea. Fue gracias a los trabajos en este ámbito que las compañías encargadas de la producción de lentes de contacto comenzaron a trabajar en una mayor calidad de lentes en cuanto a que fueran más delgadas y de un material con mayor permeabilidad al gas.

En cuanto a los trabajos más recientes referentes al estudio de la difusión y consumo de oxígeno en la córnea [7, 8, 9], se ha hecho énfasis en la problemática debida a la no linealidad en el modelo cuando se integra un perfil de consumo, ya sea el basado en la cinética de Michaelis Menten o el de Larrea [10], además de estarse aplicando a diversos lentes de contacto para analizar su calidad y proporcionar más información sobre los riesgos que pueden existir en la córnea debido a una baja oxigenación.

1.2. Motivación

Actualmente existe una escasa base de datos experimentales [5, 11] que determinan numéricamente el consumo y la tensión de oxígeno en toda la córnea, por lo que con un modelo de difusión más completo se tiene la posibilidad de ayudar considerablemente a seguir realizando investigaciones en materia del metabolismo corneal. Por otro lado, las investigaciones previas acerca de la modelación de oxígeno en la córnea contemplan un perfil de consumo y no dan una interpretación bidimensional como en este trabajo.

Es de importancia también dar a entender de manera general el transporte y consumo de oxígeno para conocer los riesgos que pueden haber si uno decide utilizar lentes de contacto, ya que estos reducen la cantidad de oxígeno que ingresa a la córnea desde la atmósfera.

1.3. Objetivos

El principal objetivo de este trabajo es modelar la difusión de oxígeno en la córnea mediante la implementación de modelos matemáticos para la determinación del perfil de consumo a través de la córnea.

Para esto es necesario:

- Estudiar de forma general la fisiología de la córnea y modelar el comportamiento difusivo del oxígeno a través de la misma, para plantear un modelo de difusión.
- Implementar tres modelos de consumo (Monod, Larrea y Extendido¹) y analizar sus comportamientos.
- Resolver la ecuación de difusión de oxígeno para el caso estacionario para los tres modelos mediante métodos numéricos.
- Presentar el comportamiento del consumo de oxígeno en función de la presión parcial para los tres modelos de consumo.
- Resolver el modelo general para el caso transitorio con los tres perfiles de consumo incorporados.
- Comparar los resultados que se obtengan para el caso transitorio unidimensional haciendo uso de lentes de contacto con los datos experimentales obtenidos de la literatura.
- Resolver el modelo para un caso bidimensional que contemple condiciones de contorno realistas.

1.4. Justificación

Con las técnicas experimentales actuales no es posible medir directamente el perfil de la concentración o la presión parcial de oxígeno dentro de la córnea. Por esta razón, el modelado teórico y su implementación computacional son altamente relevantes para estudiar el comportamiento del consumo y difusión de oxígeno corneal cuando son utilizadas o no lentes de contacto de diferentes permeabilidades al gas.

¹Modelo de consumo propuesto en este trabajo.

1.5. Hipótesis

Se considera que es posible describir el comportamiento de gases, en particular del oxígeno, que se transportan por una membrana biológica mediante modelos matemáticos basados en la ecuación de difusión que incorporen un término de consumo. Esto permitiría encontrar la relación entre la cantidad de oxígeno que un lente de contacto deja pasar con su distribución a lo largo de la córnea, y su relación con posibles condiciones patológicas en el ojo.

Capítulo 2

La Córnea

2.1. Generalidades del ojo humano

El ojo es un órgano par de gran importancia en la mayoría de los seres vivos; en el caso del humano, cada ojo tiene un diámetro promedio de 25 mm, un peso que va de los 7 a los 8 gramos y tal como en la Figura 2.1 está formado principalmente por la esclerótica (donde se ubica la córnea), la coroides y la retina [12]. Esta última es la membrana fotosensible a la que ingresa la luz para formar las imágenes que logramos percibir en nuestro cerebro. De manera un poco más específica, en el ojo abunda una gran cantidad de fotorreceptores sensibles a la luz ubicados en la retina, mismo lugar a donde es focalizada la imagen resultante después de ser refractada por la córnea. Después de ocurrir un proceso químico, los fotorreceptores convierten esta imagen en impulsos eléctricos que son finalmente transmitidos por el nervio óptico hasta la corteza cerebral, una vez ocurrido esto es que podemos percibir una impresión visual, que puede variar a la de otras personas en color, tamaño o nitidez [13].

El tejido que se encarga de nutrir a la retina es la coroides, el cual constituye el segmento posterior de la capa con vasos sanguíneos. Esta membrana tiene forma de media esfera hueca que se adelgaza gradualmente de atrás hacia adelante y se encuentra en el interior de la esclerótica, la cual es relativamente gruesa y más resistente, ya que tiene la función junto con la córnea de proteger a las otras membranas.

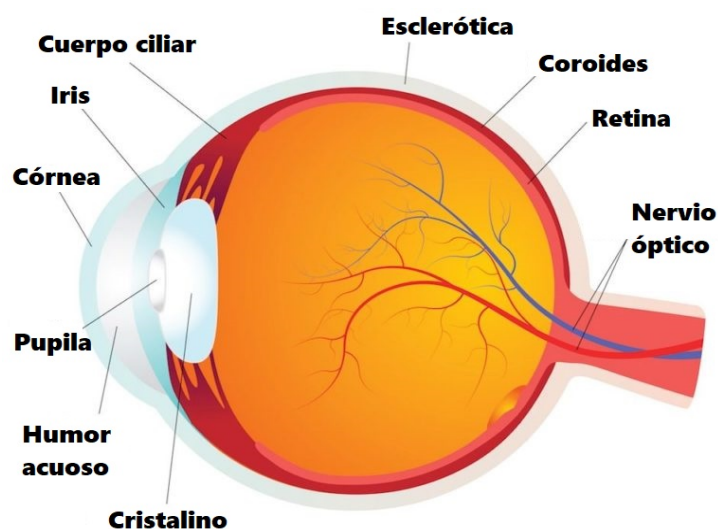


Figura 2.1: Esquema del ojo humano [14].

En la cámara anterior a la córnea se encuentra el humor acuoso, una región muy importante para el ojo y para este trabajo, ya que esta cámara al estar compuesta principalmente por

agua, es una fuente importante de oxígeno para que la córnea pueda nutrirse [15]. La cantidad de oxígeno que proporciona es suficiente como para considerarse dentro de las condiciones de frontera a la hora de resolver numéricamente el modelo matemático.

Estos son sólo algunos de los tejidos más relevantes que componen al ojo humano, claramente existen más, pero para este trabajo no son relevantes, hablar sobre la anatomía del ojo humano no es la intención en este trabajo y redactar más al respecto podría desviar al lector del objetivo principal, sin embargo, con lo anterior mencionado es suficiente para proceder con el tejido de interés, la córnea.

2.2. La Córnea como tejido

La córnea es un tejido conectivo avascular transparente que funge como barrera infecciosa y estructural del ojo, siendo además el componente refractivo más importante de este órgano [16, 17]. En un adulto promedio la córnea tiene un diámetro de 11.5 a 12 mm, con un espesor en el centro de 535 μm aproximadamente, el cual va decreciendo a lo largo de la periferia. El peso en seco de la córnea está compuesto en tres cuartas partes por colágeno en forma de largas fibras con un diámetro aproximado de 300 Å [18]. Ahora bien, la córnea en los humanos está constituida por 5 capas, de las cuales 2 son interfaces (membrana de Bowman y membrana de Descemet) y las otras 3 son celulares (epitelio, estroma y endotelio).

La capa más externa es el epitelio, la cual tiene un grosor aproximado de 50 a 60 μm y se encarga de proteger al ojo de amenazas externas, así como de absorber nutrientes y por supuesto oxígeno. La capa epitelial es una capa protectora escamosa muy parecida a la piel, pero aún así sus células son dañadas muy fácilmente y su principal función fisiológica es evitar que las lágrimas entren al estroma para que este no se hinche. Posterior a esta se encuentra la membrana de Bowman, la cual tiene un grosor que va de los 8 a los 12 μm y tiene la función de mantener la integridad estructural entre el epitelio y el estroma, además de comportarse como barrera infecciosa entre estas dos capas.

Después de estas capas se ubica el estroma, capa celular que comprende de un 80 % a un 85 % del espesor de toda la córnea estando formada por queratocitos que se encuentran entre una distribución de fibrillas de colágeno que se empaquetan regularmente dentro de laminillas. El

estroma produce una dispersión de luz menor al 1 %, lo que hace ver a todo el tejido transparente, sin embargo, el estroma se empaña cuando se hincha, al igual que cuando se le aplica un estrés mecánico o es deformado [16]. Inmediatamente después se encuentra la membrana de Descemet, constituida por colágeno principalmente y que similar a la membrana de Bowman, proporciona integridad estructural al estroma. Finalmente se encuentra el endotelio, que con un espesor aproximado de 4 a 6 μm es una capa monocelular que tiene la función de nivelar la hidratación para evitar que un exceso de agua pase hacia el estroma, similar a la membrana de Bowman pero en esta ocasión desde el humor acuoso.

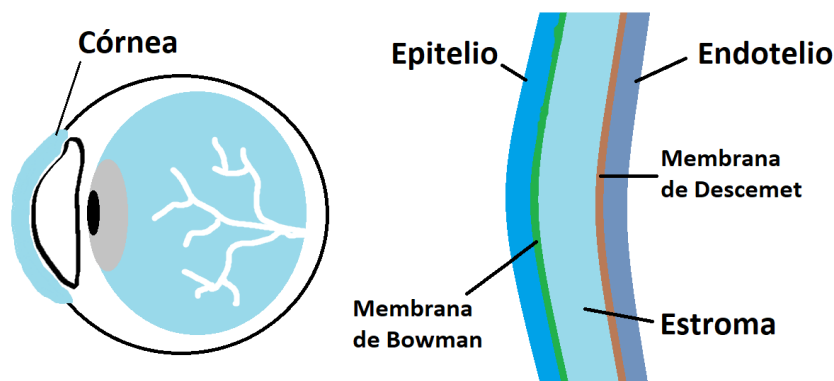


Figura 2.2: Capas de la córnea.

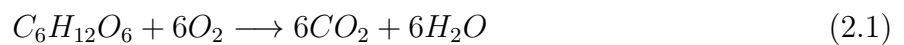
La córnea cuenta con propiedades ópticas de birrefringencia, transmisión y dispersión de luz, fenómenos de difracción y refracción, entre otras características muy interesantes que explican el porqué de la transparencia de la córnea u otras propiedades distintivas y propias de este tejido [19, 20], sin embargo, al no influir ninguna de estas en el consumo de oxígeno, no es necesario incluirlas en este trabajo. Por otro lado, el hecho de que la córnea esté compuesta mayoritariamente por fibras de colágeno sin una orientación organizada y definida, si puede influir en los resultados que se obtengan, esto debido a que el gradiente de difusión de oxígeno dentro de la córnea puede variar de una dirección a otra dependiendo de cómo se encuentre la orientación de estas fibras, y al ser información que se desconoce a ciencia cierta en cada córnea, se supondrá que existe una homogeneidad en la distribución y orientación de estas fibras dentro del tejido, esto es, el oxígeno se difunde igual en cada punto y dirección de la córnea.

2.3. Metabolismo Corneal

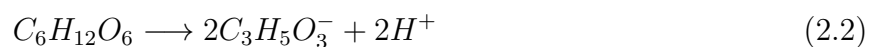
La córnea es un tejido avascular, lo que quiere decir que carece de vasos sanguíneos para nutrir de oxígeno al tejido como ocurre en la mayor parte del cuerpo humano, donde esto se da gracias a los glóbulos rojos transportados por la sangre, por lo que es necesario que el oxígeno lo adquiera de una o varias fuentes, las cuales son tanto la atmósfera como el ya mencionado humor acuoso.

Ahora bien, para que este metabolismo se lleve a cabo es necesaria una molécula muy conocida por ser la principal fuente de energía en las células de los seres vivos, el adenosín trifosfato o ATP. El ATP es un nucleótido constituido por una base nitrogenada adenina $C_5H_5N_5$ unida a un azúcar de tipo pentosa $C_5H_{10}O_5$, la cual a su vez tiene enlazados tres grupos fosfato HPO_4 . Es necesario saber que el metabolismo celular en la córnea se da gracias a la descomposición de la glucosa que ocurre principalmente por dos vías: el ácido tricarbóxico (TCA) o ciclo de Krebs (glucólisis aeróbica) en presencia de oxígeno y la glucólisis anaeróbica que ocurre sin presencia de oxígeno [21].

El suministro de glucosa corneal constituye el 90% de glucosa exógena (dietaria), el 10% restante proviene del glucógeno y la glucosa endógena (degradación de glucógeno a glucosa), por ende sólo se considerará el suministro externo de glucosa para las vías aeróbicas y anaeróbicas. En el ciclo del ácido tricarbóxico (TCA) la descomposición anaeróbica de la glucosa requiere el consumo de un mol de glucosa y seis moles de oxígeno para producir seis moles de dióxido de carbono y agua, para que a su vez, por cada mol de glucosa consumida se produzcan 36 moles de ATP.



Por otro lado, la descomposición anaeróbica de la glucosa requiere el consumo de un mol de glucosa para producir dos moles de ácido láctico. En esta vía sólo se producen dos moles de ATP por cada mol de glucosa que es consumida [22], de este modo la reacción para el consumo anaeróbico de la glucosa resulta ser



Se ha hablado del metabolismo en la córnea, pero aún no del por qué es más importante que se lleve a cabo adecuadamente, y esto es porque cuando existe un déficit de oxígeno en la córnea se está en presencia de lo que se conoce como hipoxia corneal. Se hablará más adelante al respecto, pero es necesario tener presente esta idea por ahora. En una córnea saludable se estima que aproximadamente el 85% de la descomposición de la glucosa en la córnea se produce a través de la glucólisis anaeróbica, el resto es producida mediante una reacción aeróbica [23]. Ahora bien, durante la hipoxia, la descomposición de la glucosa da como resultado más ácido láctico y la glucólisis aeróbica disminuye, lo que puede generar un exceso de ácido conocido como acidosis. Además de esto, la fracción creciente de glucólisis debido a la reacción 2.2 se deriva de la observación de que la glucólisis anaeróbica es capaz de suministrar hasta el 35% del total de ATP requerido en la córnea en lugar del 25% cuando no hay hipoxia presente [22, 11].

2.4. Hipoxia corneal

La hipoxia consiste en el déficit de oxígeno en el tejido y ocurre comúnmente cuando se hace uso de lentes de contacto. La falta de oxígeno y los efectos que trae consigo en la córnea ya han sido muy estudiados en las últimas décadas y no cabe duda de que es una problemática real que no debe tomarse a la ligera. Se ha demostrado incluso que la hipoxia en la película lagrimal causa una reducción de pH en el estroma, lo que puede resultar en alteraciones en la fisiología y morfología corneal [11, 24], además, dado que casi todas las lentes de contacto impiden el flujo de oxígeno a la córnea, el edema estromal es un fenómeno frecuente.

Otra situación similar a la hipoxia que se puede presentar en la córnea es la anoxia, la cual es la exposición a un gas sin contenido de oxígeno. Se han simulado experimentalmente entornos en condiciones de anoxia en la córnea, donde es suministrado únicamente nitrógeno para estudiar su comportamiento [25], sin embargo es muy complicado que se presente de manera natural en los seres vivos.

Al estar en condiciones hipóxicas, la córnea enfrenta un aumento en la producción de lactato epitelial, causando edemas en el estroma y en el epitelio. Se mencionarán a continuación algunas de las enfermedades más comunes provocadas por la hipoxia corneal [26, 27]:

- Reducción en la tasa metabólica epitelial

Además del agotamiento de glucógeno en el epitelio, esto puede causar una disminución de la tasa mitótica, lo que provoca desórdenes en el grosor epitelial, una reducción en el flujo de oxígeno, microquistes epiteliales y un aumento en la fragilidad del epitelio.

- Acumulación de lactato en el estroma

De aquí pueden surgir dos situaciones:

1. Edema estromal. Provoca un ensanchamiento y distorsión en la córnea debido a un incremento en la curvatura en el centro en el que puede presentarse astigmatismo, además de estrías corneales y pliegues estromales.
2. Acidosis estromal. Causa edema endotelial y un incremento en la variación del tamaño de las células conocido como polimegatismo endotelial.

- Otros efectos hipóxicos

1. Hipoestesia corneal. Aumento en la sensibilidad de la córnea a estímulos táctiles.
2. Vascularización, ya sea superficial o dentro del estroma.
3. Adelgazamiento estromal.
4. Enrojecimiento limbal.
5. Aumento de la miopía.

Se considera que el mejor indicador clínico de hipoxia corneal son los microquistes epiteliales [28], los cuales son pequeños, de forma irregular y se encuentran comúnmente en la periferia de la córnea, sin embargo, existe el grave problema de que estos pacientes por lo general son asintomáticos, lo que puede sumar importancia a este trabajo.

La presión de oxígeno mínima para evitar hipoxia en la córnea debe estar entre los 11.4 y los 19 mmHg y cuando los ojos están cerrados presentan una presión parcial de oxígeno de 55 mmHg [3]. Un dato interesante es que, la extensión de la hinchazón del estroma es mayor en condiciones de ojo cerrado [23], ya que evidentemente se limita el paso de oxígeno desde la atmósfera, por lo que incluso sin el uso de lentes de contacto la córnea se puede hinchar durante el sueño.

2.5. Mediciones de oxígeno en la córnea

Para finalizar este capítulo, se mencionarán brevemente algunas de las técnicas que se han usado para medir de forma experimental el consumo y tensión de oxígeno en la córnea.

Desde la segunda mitad del siglo XX las mediciones experimentales aplicadas a la córnea se han realizado en novillos y conejos principalmente. Hedbys y Dohlman [6] fueron los primeros en utilizar un electromanómetro con ayuda de un transductor de capacitancia para medir la hinchazón en diversas córneas. Para el caso de la experimentación en córneas humanas, se realizan técnicas no invasivas [24, 29], lo que permite que las personas estén conscientes. La población tomada está ubicada entre los 21 y los 28 años y no deben presentar ningún tipo de enfermedad corneal. En el caso de Polse y Mandell [3] fueron utilizados goggles para mantener niveles bajos de presión parcial de oxígeno y calcular el rango mínimo para evitar edemas corneales. Por otro lado, Freeman [4] utilizó una técnica micropolarográfica para determinar ahora sí el consumo de oxígeno en las capas corneales de conejos, arrojando por primera vez resultados que dicen que el endotelio, el epitelio y el estroma utilizan el 21, 40 y 39 % respectivamente, del consumo total de oxígeno de la córnea, información que puede contribuir fuertemente a los resultados de un modelo matemático que no contemple a la córnea como homogénea. Años después Weissman [30], utilizando los datos experimentales que se tenían, estimó matemáticamente mediante una regresión lineal que a una tensión de oxígeno fija después de un determinado periodo de tiempo, el consumo de oxígeno en la córnea es de $4.85 \text{ mL } O_2/\text{mL}/\text{s}$.

Una de las técnicas más populares para determinar la tensión de oxígeno en la córnea es la que hace uso de fosforescencia, en la cual es suministrado en el tejido un tinte a base de porfina que, al reaccionar con el oxígeno proveniente de la atmósfera emite una señal, en donde dependiendo de la intensidad de la fosforescencia se obtiene la tensión de oxígeno [31]. Las mediciones basadas en fosforescencia permiten la evaluación directa, sensible y no invasiva de la disponibilidad de oxígeno debajo de una lente de contacto.

Por otro lado Gonzales y Compañ [20], determinaron la tensión de oxígeno en la interfaz lente-córnea en condiciones de ojo abierto y cerrado usando un método polarográfico, que además permite evaluar el entorno fisiológico al usar la lente.

A pesar de que las técnicas anteriormente mencionadas son las más utilizadas para el estudio de la córnea, existen otras como la biomicroscopía con lámpara de hendidura, microscopía espe-

cular, paquimetría de ultrasonido, microscopía confocal, biomicroscopía de ultrasonido digital de muy alta frecuencia, tomografía de coherencia óptica, imágenes de Scheimpflug, entre otras [17]. Además, en los últimos años han surgido dispositivos para medir muchos otros parámetros de la córnea como la forma, potencia, histéresis corneal y morfología de células endoteliales. Aún con todas las técnicas que existen y los resultados reportados hasta ahora por diversos autores en materia de transporte de oxígeno corneal, falta mucho más para lograr modelar de manera completa este fenómeno, es por ello que este trabajo es de alta importancia.

Capítulo 3

Lentes de contacto

En el capítulo anterior ya se habló bastante de los riesgos de hacer uso de lentes de contacto de baja permeabilidad, sin embargo, la alteración en la fisiología de la córnea puede llegar a afectar no sólo a la córnea, sino extenderse a lo largo del ojo y enfrentar complicaciones que pueden llegar a ser difíciles de tratar. Es por eso que este capítulo está dedicado a resaltar, aunque sea de forma breve, el impacto de los lentes de contacto sobre la córnea.

Gran parte de las investigaciones que se han hecho desde la segunda mitad del siglo pasado acerca de la córnea incluyen el uso de lentes de contacto, los cuales fueron introducidos en las décadas de 1970 y 1980 [27], y debido a que el uso de este producto va en aumento, su industria se ha enfocado en mejorar la calidad de las lentes, las cuales suponen un riesgo en la salud de la córnea ya que limitan de forma parcial la cantidad de oxígeno que penetra en el tejido.

Los lentes de contacto son usados principalmente para sustituir a los anteojos convencionales, lo que proporciona al usuario una segunda opción para tratar la miopía o astigmatismo, sin contar que algunas otras personas lo usan por estética o comodidad [32].

En los lentes de contacto, la permeabilidad al oxígeno Dk medida en Barrers, es un parámetro muy importante que indica la capacidad para que un gas se difunda a través de un material y llegue al ojo [33, 34], sin embargo, la forma en la que se representa comúnmente cuando se trabaja con lentes de contacto es Dk/t , donde t hace referencia a grosor, en inglés "thickness", y se le denomina transmisibilidad de oxígeno. Esto quiere decir que entre mayor sea el grosor de una lente de contacto menor será su permeabilidad a los gases, lo cual tiene total sentido.

Existen diversas formas de medir la permeabilidad de una lente de contacto, las cuales van desde las ya mencionadas técnicas de fosforescencia hasta los métodos polarográficos [20], los cuales también son capaces de otorgar valiosa información sobre parámetros fisiológicos en la córnea al portar los lentes. Ahora bien, ya que el grosor en la mayoría de los lentes de contacto es variable a lo largo de la superficie, se usa un espesor t promedio, lo que le facilita al proveedor otorgar las especificaciones cuando el cliente adquiera el producto.

Los trabajos en los que se ha estudiado el uso de lentes de contacto tanto en humanos como en conejos [31] han demostrado que no es de gran importancia el tipo de lentes o el horario de uso, sino más bien la transmisibilidad del oxígeno Dk/t , ya que en los últimos años se ha demostrado que los lentes de contacto de hidrogel de silicona de alta permeabilidad son mejores que los de baja permeabilidad [28] debido a que el ojo muestra una mejor respuesta fisiológica durante su uso. Es por esta razón que la industria encargada de la fabricación de lentes de contacto

ha trabajado en mejorar la calidad de sus productos, ya que la permeabilidad al oxígeno es un parámetro que están obligados a mostrar en el empaque y la ficha técnica de cada lente.

Aún en condiciones de ojo abierto, que es cuando más oxígeno puede consumirse, el uso de lentes de contacto de baja permeabilidad causa una significativa hinchazón en la córnea, misma que ya se ha podido calcular con principios biofísico-químicos [23].

Se ha calculado que es necesario un valor de 125×10^{-9} (cm mL O_2)/(s mL mmHg) para evitar la anoxia estromal durante condiciones de ojo cerrado, así como un Dk/t de 87×10^{-9} (cm mL O_2)/(s mL mmHg) para evitar anoxia en el epitelio [27, 35]. Similarmente a lo anterior, Del Castillo et al. [9] demostró que es necesaria una tensión de oxígeno superior a 90 mmHg para evitar hipoxia en la córnea, información que debe tomarse en cuenta más adelante.

Ahora bien, es necesario hablar del impacto que tendrán los lentes de contacto a la hora de resolver el modelo de transporte de oxígeno con cada perfil de consumo, lo que se verá reflejado principal y únicamente en las condiciones de contorno, ya que como se ha estado mencionando, los lentes de contacto limitan el paso de oxígeno desde la atmósfera a la córnea, por lo que la presión parcial de oxígeno que logre penetrar en el tejido será directamente proporcional a la permeabilidad que tenga el lente empleado. Es por ello que en este trabajo se obtendrán resultados simulando el uso de un lente de contacto, simulación que puede generalizarse para cualquier lente de contacto con sólo variar las condiciones de frontera. Estas condiciones de frontera indicarán que si la presión parcial de oxígeno que llega a la córnea sin lentes de contacto es de p_c , haciendo uso de lentes se tendría que la presión parcial de oxígeno total es estrictamente menor que p_c .

Para terminar, es necesario mencionar que los únicos datos experimentales con los que se cuenta haciendo uso de lentes de contacto, son los equivalentes al caso transitorio unidimensional, caso en el que fue posible realizar mediciones del consumo de oxígeno en córneas humanas por medio de técnicas no invasivas [29], lo que no ha sido posible para un caso transitorio que describa el transporte de oxígeno a lo largo de la distancia perpendicular corneal ni para un caso bidimensional, por lo que nuevamente, la contribución de este trabajo es importante en el estudio que contempla a la córnea.

Capítulo 4

Difusión y transporte de oxígeno en la Córnea

Antes de proceder con la formulación del modelo matemático a emplear es necesario dejar en claro al lector el significado de las variables y dimensiones que se utilizarán.

Hasta ahora se ha hablado de la permeabilidad y transmisibilidad de un gas en un material, indicados con Dk y Dk/t respectivamente, donde en ambos casos la D indica el coeficiente de difusión, el cual tiene unidades de cm^2/s , que representa la cantidad de oxígeno que pasa por unidad de área por cada segundo. Por otro lado, k representa el coeficiente de solubilidad del gas en el tejido, medido en $mL/cm^3 \cdot mmHg$, indicando los mililitros de oxígeno disueltos en un centímetro cúbico ya sea a una atmósfera o a 760 mmHg de presión.

Al unir ambos coeficientes se obtiene la permeabilidad Dk , la cual tiene unidades no pertenecientes al SI llamadas Barrers, que son utilizadas cuando se trabaja con lentes de contacto. Con lo previo, se tiene que un Barrer tiene unidades de $10^{-9} cm \cdot mL/cm^2 \cdot s \cdot mmHg$.

En este trabajo se hablará constantemente del consumo de oxígeno en la córnea, el cual será representado con la letra Q acompañado de un subíndice c , haciendo referencia a que incluye sólo al oxígeno que se consume dentro de la córnea y no en el lente de contacto. El consumo de oxígeno en la córnea Q_c tiene unidades de $mL/cm^3 \cdot s$, indicando los mililitros de gas que pasan por centímetro cúbico por unidad de tiempo.

Una vez conociendo los parámetros de transmisibilidad, permeabilidad y consumo de oxígeno se puede proceder con la formulación de las ecuaciones que componen al modelo matemático de este trabajo.

4.1. Primera y Segunda Ley de Fick

El médico y fisiólogo alemán Adolf E. Fick (1829-1901) derivó en 1855 dos importantes leyes sobre difusión y ósmosis de gases en membranas semipermeables, leyes de carácter cuantitativo y escritas en forma diferencial.

Para este trabajo, debe entenderse a la difusión como el proceso de migración por medio de un movimiento de empuje aleatorio a través de un fluido. Si en el fluido hay un gradiente de concentración inicial, una solución puede tener una alta concentración de soluto en una región, y la velocidad a la que las moléculas se dispersan resulta ser proporcional al gradiente de

concentración, por lo que se puede escribir:

Tasa de difusión \propto gradiente de concentración

Ahora, para poder representar de manera matemática a esta relación se introducirá al flujo, J , siendo el número de partículas que pasan a través de un objeto en un intervalo de tiempo, dividido por el área de la membrana y la duración del intervalo:

$$J = \frac{\text{Número de partículas que pasan por la membrana}}{\text{área de la membrana} \times \text{intervalo de tiempo}}$$

Por lo que se tiene:

$$J = -D \times \text{gradiente de concentración} \quad (4.1)$$

Siendo D el ya mencionado coeficiente de difusión y obteniendo con esta expresión a la primera ley de Fick [36]. El signo negativo en la expresión quiere decir que si el gradiente de concentración es negativo entonces el flujo es positivo, ya que la dirección de la tasa de cambio del gradiente de concentración iría de izquierda a derecha.

La ecuación de difusión es una de las ecuaciones más importantes en la química y física de los fluidos, ya que permite predecir la velocidad a la que cambia la concentración de un soluto en una solución no uniforme [37]. Esta ecuación se refiere a que en las zonas de alta concentración el soluto tiende a dispersarse, lo que nos lleva a la segunda ley de Fick, descrita verbalmente como:

$$\left(\begin{array}{c} \text{Tasa de cambio de concentración} \\ \text{en una región} \end{array} \right) = D \times (\text{curvatura de la concentración en la región})$$

Al ver a la curvatura como una medida de la variación de la concentración, se tiene que la ecuación de difusión es:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (4.2)$$

Donde c es la concentración del gas difundiéndose en el material, t es el tiempo y x es la distancia a lo largo del material.

Esta ecuación también muestra que no existe un cambio neto en la concentración en la región si la concentración del gas es uniforme, lo que querría decir que la velocidad de entrada a través de

una pared del material es igual a la de salida de la pared opuesta. Es necesario que la pendiente de la concentración varíe para que haya un cambio de la misma.

4.2. Ley de Henry

En el año 1803, el químico inglés William Henry (1775-1836) formuló una ley muy importante en el ámbito termodinámico que junto con las leyes de Fick dan apoyo a la creación del modelo de este trabajo, dicha ley enuncia que la cantidad de gas disuelto en un fluido es directamente proporcional a la presión parcial otorgada por el gas sobre el fluido, todo a temperatura constante. Matemáticamente la ley de Henry se escribe de la forma:

$$c = k \cdot p \quad (4.3)$$

Siendo c la concentración del gas medida en mL/cm^3 , p la presión del gas en mmHg y k la constante de Henry o de solubilidad en $\text{mL}/\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}$, la cual depende del gas y de la temperatura. Esta ley es importante porque en la atmósfera se encuentran presentes no sólo oxígeno, sino otros gases como el nitrógeno, dióxido de carbono, entre otros. Por lo que con esta ley se considera sólo la presión parcial por parte del oxígeno sobre toda la composición del aire atmosférico. Ahora bien, al suponer a la córnea como un medio homogéneo y con una temperatura constante, es posible tomar a la ecuación 4.3 de la ley de Henry y sustituirla con la ecuación 4.2 correspondiente a la segunda ley de Fick, para así obtener:

$$k \frac{\partial p}{\partial t} = Dk \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} \quad (4.4)$$

Con lo anterior ya se tiene modelada la difusión por parte del oxígeno a lo largo de la córnea, sin embargo hay que recordar que la córnea consume oxígeno para llevar a cabo su metabolismo adecuadamente, es por esto que es necesario agregar un término de consumo a la ecuación 4.4, de tal modo que:

$$k \frac{\partial p}{\partial t} = Dk \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} - Q_c \quad (4.5)$$

En donde el signo negativo de Q_c se debe a que se está consumiendo el oxígeno que entra para alimentar a las células corneales.

Finalmente, dividiendo 4.5 entre Dk y escribiendo a la tensión de oxígeno p como una función que depende de la distancia y el tiempo, se llega a:

$$\frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial x^2} - \frac{Q_c}{Dk} = \frac{1}{D} \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} \quad (4.6)$$

Con lo cual se tiene al modelo general unidimensional de difusión de oxígeno de este trabajo, donde Q_c varía dependiendo el perfil de consumo que se utilice. Este perfil de consumo estará basado en los tres modelos que se presentan en el siguiente capítulo.

Capítulo 5

Perfiles de consumo

En este capítulo se hablará sobre los tres modelos de consumo de oxígeno que se utilizarán en este trabajo con el fin de analizar y comparar los resultados que se obtengan con cada uno de ellos en capítulos posteriores. A pesar de que son modelos de consumo, en este trabajo se hace referencia a estos como "perfiles" de consumo, ya que definen en gran medida el comportamiento de todo el modelo de transporte de oxígeno a lo largo de esta tesis.

A manera de ejemplo, se presentarán en la Tabla 5.1 algunos de los perfiles de consumo de oxígeno aplicados en la córnea que se han utilizado en las últimas décadas [38]:

Modelo de Consumo de Oxígeno	Expresión Matemática	Descripción
Constante	$Q(PO) = k$	El consumo permanece constante independientemente de la concentración del oxígeno.
Función a pasos	$Q(PO) = 0 \quad PO < 0;$ $Q(PO) = Q \quad PO \geq 0$	Se asume un consumo de oxígeno cero cuando la concentración de oxígeno local es cero.
Función proporcional	$Q = m \cdot PO$	La tasa de consumo de oxígeno es directamente proporcional a la presión parcial de oxígeno.
Función sigmoidea	$Q = \frac{Q_{max}}{1 + e^{\frac{-(PO - 40.9)}{13}}}$	La tasa de consumo de oxígeno es cero cuando la concentración de oxígeno local es cero y converge hacia una constante cuando la tensión local de oxígeno es mayor que algún valor crítico [29].

Tabla 5.1: Algunos modelos de consumo de oxígeno utilizados en las últimas décadas. PO indica la presión parcial de oxígeno.

5.1. Modelo de Monod

El primer perfil de consumo aplicado al modelo de difusión de la ecuación 4.6 es el modelo basado en la cinética de Michaelis-Menten, comúnmente conocido como modelo de Monod. Este modelo se usa ampliamente en sistemas biológicos por su gran utilidad, y para el caso de la córnea, es empleado para cuantificar el antes mencionado metabolismo aeróbico. La expresión matemática del modelo relaciona al consumo de oxígeno directamente con la tensión de oxígeno

a lo largo de la córnea, de tal modo que:

$$Q(p_c(x)) = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x)}{K_m + p_c(x)} \quad (5.1)$$

Donde $p_c(x)$ es la tensión de oxígeno a lo largo de la córnea, $Q_{c,max}$ representa la tasa de consumo de oxígeno máximo corneal, parámetro que toma un valor de $1.2 \times 10^{-4} \text{ mL}_{O_2}/\text{cm}^3 \text{ s}$, obtenido gracias a los experimentos realizados por Chhabra et al. [22], al igual que la constante de equilibrio de disociación de Monod K_m , con un valor de 2.2 mmHg. De este modelo se pueden observar tres cosas: la primera es que a baja presión parcial de oxígeno la actividad metabólica se reduce. La segunda es que a una presión igual a 0, el consumo de oxígeno es inexistente; y la tercera es que por más que la presión de oxígeno sea elevada, el consumo en la córnea no sobrepasará al consumo máximo.

El rango de tensión de oxígeno sobre el que se trabajará este y los modelos subsecuentes va desde una tensión de oxígeno igual a cero, hasta una tensión de 155 mmHg (ver Apéndice 9.1). Dicho lo anterior el modelo de Monod se ve gráficamente como¹:

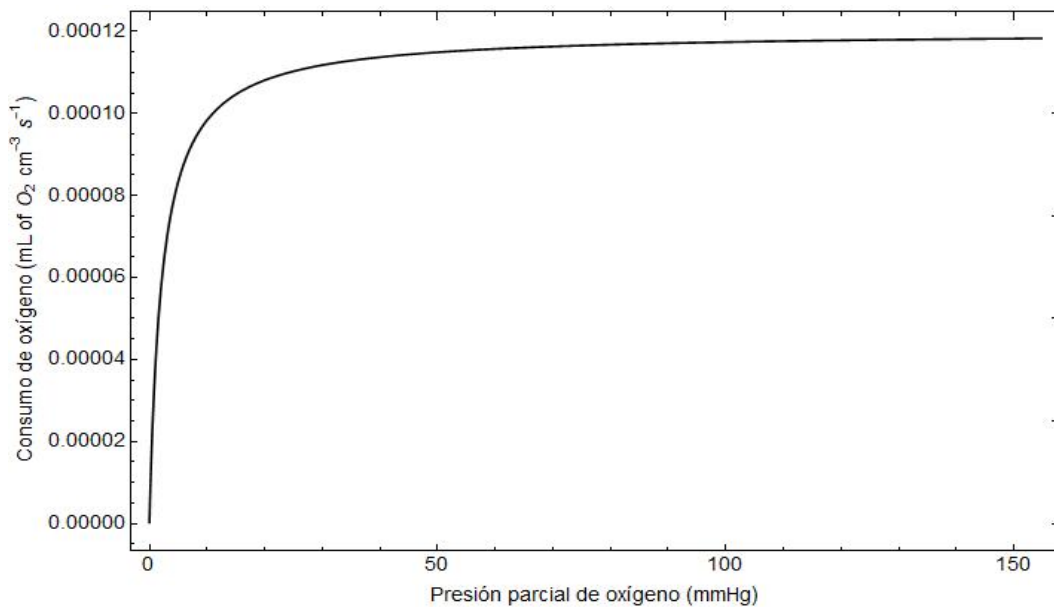


Figura 5.1: Representación gráfica del modelo de Monod.

¹Tanto esta como las siguientes tres figuras fueron obtenidas con el software de Mathematica.

5.2. Modelo de Larrea

Larrea [10] propuso un modelo que describe la tendencia del consumo de oxígeno a aumentar lentamente a medida que aumenta la presión en la córnea p . En este modelo se asume que el consumo de oxígeno depende únicamente de la presión parcial de oxígeno, dando la siguiente expresión para describir el segundo perfil de consumo de oxígeno:

$$Q(p_c(x)) = \frac{Q^* \cdot p_c(x) \cdot (a + p^*)}{p^* \cdot (a + p_c(x))} \quad (5.2)$$

Donde Q^* es el consumo de oxígeno en el estroma, el cual toma en todo momento un valor de $5.75 \times 10^{-5} \text{ mL } O_2/\text{cm}^3\text{s}$ que a su vez se encuentra a una tensión de oxígeno p^* de 155 mmHg y a es una constante que determina la forma de Q^* contra $p(x)$ igual a 20 mmHg, todo esto de acuerdo a los experimentos realizados por Fatt [1, 2].

Graficando al modelo de Larrea de 0 a 155 mmHg se obtiene la siguiente figura:

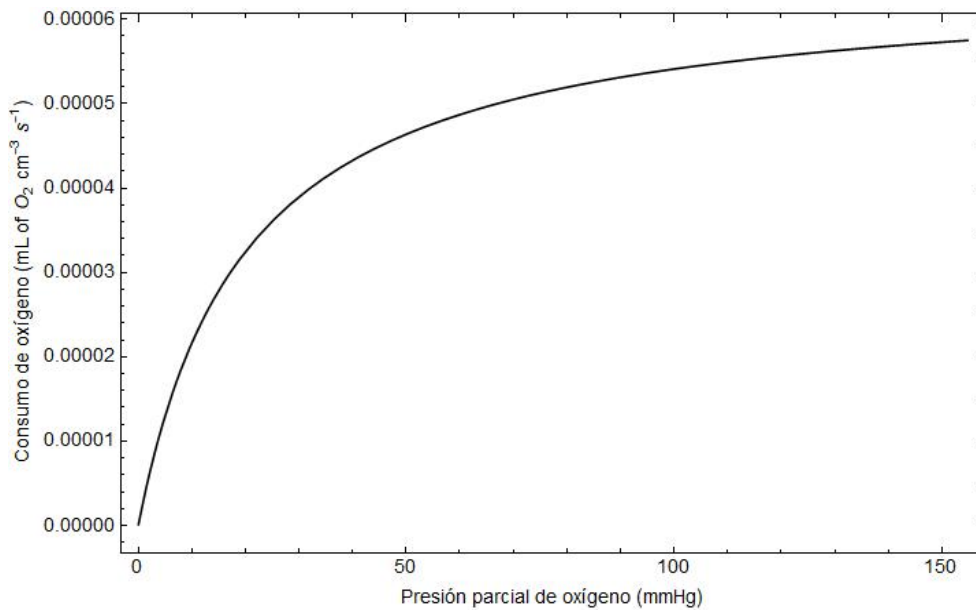


Figura 5.2: Representación gráfica del modelo de Larrea.

5.3. Modelo Extendido

El tercer y último perfil de consumo que se estudiará en este trabajo y para el modelo de transporte, es similar al modelo de Monod. En este modelo además de que no es utilizada la misma constante de Monod K_m , es incluido un parámetro que multiplica a la presión parcial de oxígeno en la córnea y que en conjunto es sumado al cociente ya existente que incluye al consumo de oxígeno máximo $Q_{c,max}$, es por esta razón que a este perfil de consumo se le conocerá como modelo Extendido, el cual tiene la siguiente expresión matemática:

$$Q(p_c(x)) = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x)}{k_1 + p_c(x)} + k_2 \cdot p_c(x) \quad (5.3)$$

Donde $Q_{c,max}$ representa, igual que en el modelo de Monod, el consumo de oxígeno máximo en la córnea con un valor de $1.2 \times 10^{-4} \text{ mL } O_2/\text{cm}^3\text{s}$, k_1 es el primer parámetro de ajuste con un valor de 13.33 mmHg y k_2 es el segundo parámetro de ajuste con un valor de $0.1 \times 10^{-11} \text{ mL}/\text{cm}^3\text{s} \cdot \text{mmHg}$ que multiplica a la presión parcial de oxígeno en la córnea.

Como puede verse, el modelo extendido tiene la ventaja aparente de poder modificar los parámetros k_1 y k_2 con el fin de manipular más fácilmente la forma de la gráfica de consumo y con esto acercarse más a los datos experimentales, lo que conduciría a un modelo de consumo más completo y versátil. La gráfica correspondiente a este modelo es la presentada en la figura 5.3:

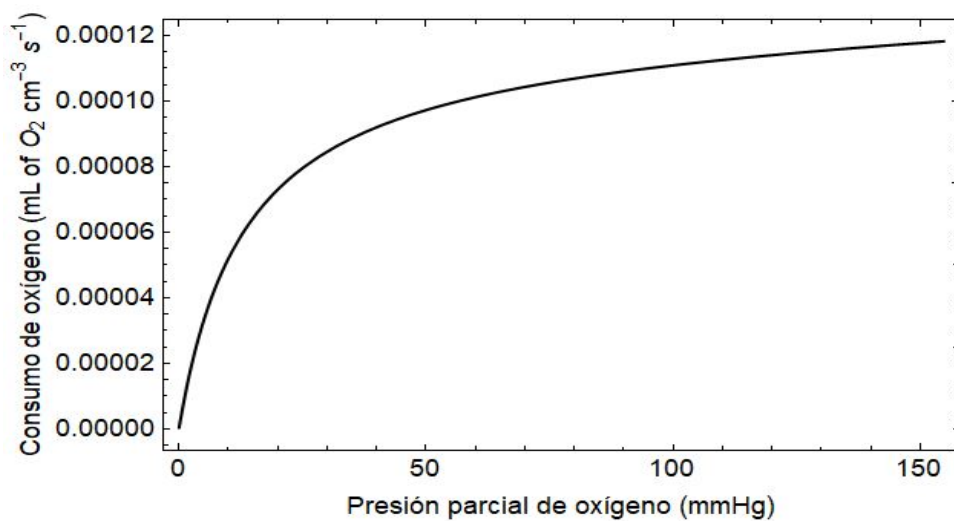


Figura 5.3: Representación gráfica del modelo extendido.

Es posible ver que, a diferencia del modelo de Monod, en el modelo extendido no se converge a un consumo máximo al sobrepasar los 155 mmHg, sin embargo, no es necesario preocuparse por ello, ya que en el día a día el ojo humano no se expone a presiones parciales de oxígeno que estén muy por arriba de los 155 mmHg, serían necesarias condiciones controladas y totalmente específicas que están fuera del alcance de este trabajo. A pesar de lo anterior, en la gráfica de la Figura 5.3 correspondiente al modelo extendido se llega al consumo máximo $Q_{c,max}$ a una presión parcial de oxígeno en condiciones de ojo abierto de 155 mmHg, característica que es importante por lo ya mencionado anteriormente.

Otra característica del modelo extendido es que, a diferencia del modelo de Monod y similar al modelo de Larrea, la saturación de oxígeno no se presenta de manera tan apresurada, para apreciar esta característica de forma más clara, en la Figura 5.4 se presentan los tres modelos de consumo juntos.

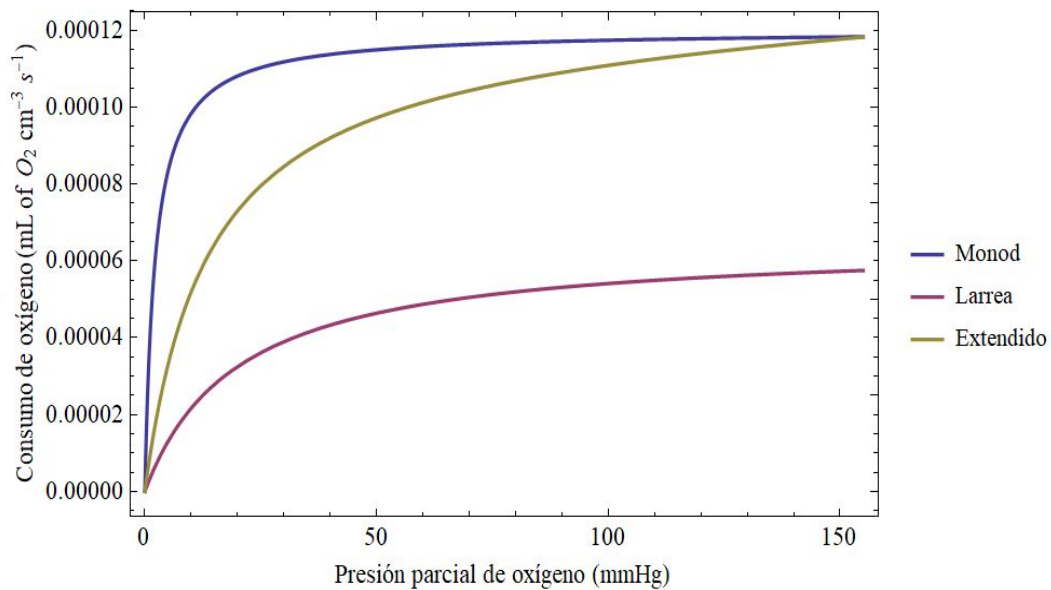


Figura 5.4: Representación gráfica de los tres perfiles de consumo.

Capítulo 6

Solución estacionaria

6.1. Caso estacionario unidimensional

Como el nombre lo indica, en este capítulo se solucionará específicamente el caso estacionario del modelo de transporte de oxígeno, solución aplicada a cada uno de los tres perfiles de consumo de oxígeno (modelo de Monod, modelo de Larrea y modelo extendido) haciendo uso del modelo de transporte de oxígeno correspondiente a la ya descrita ecuación

$$\frac{\partial^2 p_c(x, t)}{\partial x^2} - \frac{Q}{Dk} = \frac{1}{D} \frac{\partial p_c(x, t)}{\partial t}$$

Cuando se habla del caso estacionario en una ecuación diferencial parcial que incluye al tiempo como variable independiente, como lo es en este caso nuestro modelo de transporte de oxígeno, no es considerado un cambio a lo largo del tiempo a la hora de solucionar el problema. Dicho de otro modo, es como si se tomara una fotografía a la córnea y se observara cómo está difundido el oxígeno a lo largo de la misma en ese instante, por lo que la derivada parcial respecto al tiempo se iguala a cero, y se tiene que la ecuación diferencial por resolver para el caso unidimensional es la siguiente:

$$\frac{\partial^2 p_c(x)}{\partial x^2} = \frac{Q}{Dk} \quad (6.1)$$

Siendo claramente Q el perfil de consumo y p_c la tensión de oxígeno en la córnea, la cual es una función que depende únicamente de la distancia perpendicular corneal. Ahora bien, para poder obtener una solución a la ecuación 6.1 son necesarias condiciones de contorno de Dirichlet, de las cuales se hablará a continuación:

La primera condición de contorno a considerar es la presión parcial de oxígeno proveniente de la atmósfera, la cual fue mencionada en el capítulo anterior y toma un valor de 155 mmHg en todo momento.

La segunda condición de contorno necesaria es la que origina el humor acuoso mencionado en el capítulo 2, el cual debido a su composición acuosa proporciona oxígeno a la córnea desde la cámara anterior con una magnitud igual a 24 mmHg, por lo que las condiciones de contorno deben ser escritas como:

$$p_c(x = 0) = 24 \text{ mmHg}; \quad p_c(x = x_c) = 155 \text{ mmHg} \quad (6.2)$$

Donde x_c hace referencia al grosor en el centro de la córnea, el cual fue un dato otorgado cuando se habló de la córnea anteriormente, con un valor de 535 μm .

Ahora bien, al usarse lentes de contacto, los cuales son colocados en la córnea y cubren al tejido en su totalidad, existe una disminución en la presión parcial de oxígeno que logra penetrar desde la atmósfera a la córnea y por ende, modifican las condiciones de contorno, por lo que antes de proceder a la solución es necesario discutir al respecto.

A pesar de que existe una gran cantidad actualmente de lentes de contacto de diversos grosores y permeabilidades variables, en este trabajo se trabajará únicamente un caso, caso que puede generalizarse para cualquier lente de contacto siempre que sea calculada la cantidad de presión parcial de oxígeno que el lente deje pasar. En los datos experimentales provenientes de Bonanno et al. [29] fueron utilizados diversos lentes de contacto, entre los cuales existe uno hecho de silicona de hidrogel con una permeabilidad al oxígeno de 140 Barrers, el cual origina que la presión parcial de oxígeno en la interfaz cornea-lente tenga un valor aproximado de $p_c = 90$ mmHg, valor que será usado dentro del modelo cambiando las condiciones de frontera, donde al usar una lente de contacto dichas condiciones pasarán a ser las siguientes:

$$p_c(x = 0) = 24 \text{ mmHg}; \quad p_c(x = x_c) = 90 \text{ mmHg} \quad (6.3)$$

Que junto con las condiciones de 6.2 hacen posible proceder a las ecuaciones a resolver, pero antes se mencionará rápidamente lo que ocurriría si para este punto se procediera a resolver el modelo de transporte con un perfil de consumo de oxígeno Q constante, esto es, que existiera un mismo consumo de oxígeno en el interior de la córnea sin importar la tensión de oxígeno existente. Con lo anterior, al resolver la ecuación 6.1 con las condiciones de contorno de 6.2 y un perfil de consumo constante, los resultados serían similares a los mostrados en la Figura 6.1, donde tomando un consumo de $Q = 1.2 \times 10^{-4} \text{ mL/cm}^3 \cdot \text{s}$ [7] existen presiones de oxígeno negativas, lo que no tiene sentido físico y por ende, no es realista proceder con un modelo así.

Por otro lado, suponiendo que no hubiera una existencia de no linealidad debida al perfil de consumo de oxígeno Q , la manera de resolver el modelo sería sencillamente aplicando la popular técnica de resolución de ecuaciones diferenciales parciales lineales conocida como separación de variables (ver Apéndice 9.2), sin embargo, al no ser el caso de este trabajo, no se mencionará al respecto en este capítulo.

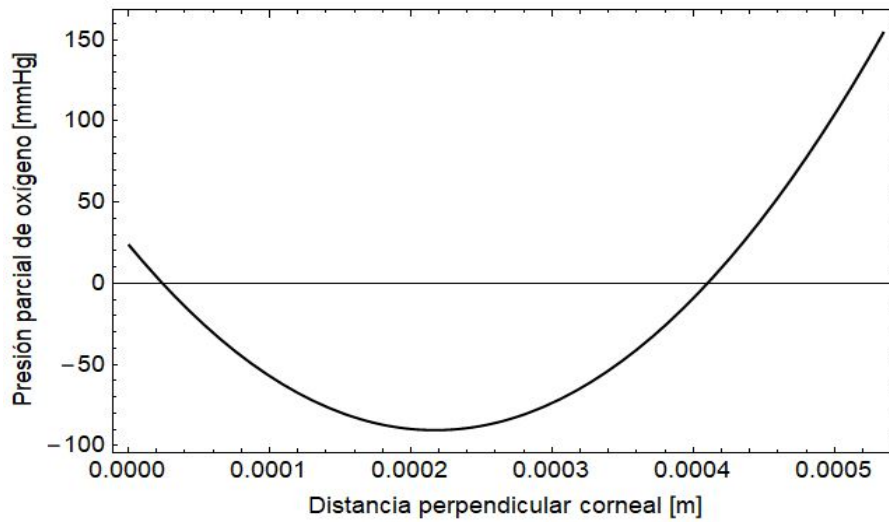


Figura 6.1: Solución al modelo de transporte estacionario para un consumo Q constante.

Dicho lo anterior, es posible proceder con comodidad a la solución unidimensional que este capítulo demanda, para lo cual, se mostrarán a continuación las ecuaciones a resolver para cada perfil de consumo, una vez hecho eso, serán resueltas numéricamente y se mostrarán las gráficas juntas para poder comparar a los modelos de Monod y Larrea con el modelo Extendido con y sin lentes de contacto.

Al incluir al modelo de Monod (Eq. 5.1) en la expresión matemática correspondiente al modelo estacionario de transporte de oxígeno en la córnea (Eq. 6.1), se obtiene la siguiente expresión:

$$\frac{\partial^2 p_c(x)}{\partial x^2} = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x)}{Dk(K_m + p_c(x))} \quad (6.4)$$

De manera análoga, para el modelo de Larrea es necesario incluir el perfil de consumo de Larrea (Eq. 5.2) en 6.1, por lo que la ecuación a resolver es:

$$\frac{\partial^2 p_c(x)}{\partial x^2} = \frac{(Q^* \cdot p_c(x) \cdot (a + p^*))}{Dk(p^* \cdot (a + p_c(x)))} \quad (6.5)$$

Mientras que para el modelo Extendido, al introducir en 6.1 el perfil de consumo del modelo extendido (Ec. 5.3), se llega a:

$$\frac{\partial^2 p(x)}{\partial x^2} = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x)}{Dk(k_1 + p_c(x))} + \frac{k_2 \cdot p_c(x)}{Dk} \quad (6.6)$$

Donde los tres modelos comparten el mismo coeficiente de permeabilidad Dk , cabe mencionar que dependiendo las condiciones del ojo y las características del lente usado, esto puede cambiar, pero, al ser la intención comparar los tres perfiles de consumo, deben mantenerse igual.

Ahora bien, para la solución unidimensional estacionaria del modelo de transporte con los tres perfiles de consumo ya incorporados fue utilizado el software de Wolfram Mathematica, el cual hace uso del método numérico de líneas¹.

Al resolver el modelo de transporte de oxígeno estacionario con los ya incluidos perfiles de consumo (Ec. 6.4, 6.5 y 6.6) y haciendo uso de las condiciones de frontera sin lentes de contacto (6.2) y con lentes de contacto (6.3) se obtiene el gráfico correspondiente a la figura 6.2:

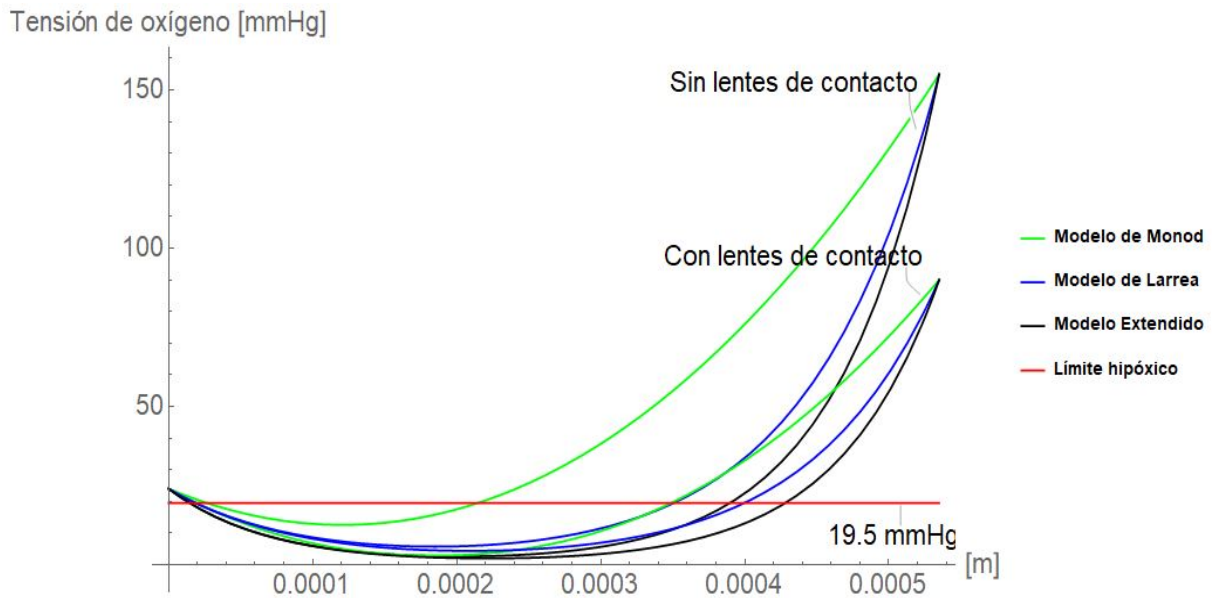


Figura 6.2: Solución unidimensional estacionaria para los tres perfiles de consumo, con y sin uso de lentes de contacto.

La gráfica de la figura 6.2 nos permite comparar los dos modelos de consumo más conocidos (en lo que respecta al transporte de oxígeno en la córnea, esto es, Monod y Larrea) con el estudiado en este trabajo (modelo Extendido), de donde es posible apreciar que la tensión de oxígeno tiene un comportamiento distinto a lo largo de la distancia perpendicular corneal para los tres perfiles de consumo, pero las condiciones de contorno se satisfacen en todo momento. Debe recordarse que en este modelo de transporte, a mayor presión de oxígeno, se consume una mayor cantidad del mismo dentro del tejido sea cual sea el perfil de consumo Q , por lo que es

¹Técnica para resolver ecuaciones diferenciales parciales discretizando en todas menos una dimensión y luego integrando el problema semidiscreto como un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias [39, 40].

necesario analizar el comportamiento que se tenga a lo largo de la córnea para los tres perfiles de tal forma que puedan evitarse situaciones en las que existan regiones que estén por debajo de un límite hipóxico (abajo de 19.75 mmHg [3]) que puedan originar formaciones de edemas o hinchazones en la córnea.

Por otro lado, a pesar de que no existan datos experimentales en los que se conozca la tensión de oxígeno a lo largo de la distancia perpendicular corneal x_c de forma estacionaria, en los resultados de la figura 6.2 se pretende predecir el comportamiento que tendría en caso de usarse lentes de contacto. Esto debido a que actualmente se carece de técnicas no invasivas para determinar el consumo de oxígeno a lo largo de cada tejido dentro de la córnea humana, lo que suma importancia a este trabajo.

6.2. Caso estacionario bidimensional

Una vez resuelto el modelo de transporte con los tres perfiles de consumo para el caso unidimensional, se procederá con el caso bidimensional, para el cual es necesario aclarar ciertos puntos.

El primer punto, aunque parezca una trivialidad, es definir la vista bidimensional sobre la cual se resolverá el modelo de transporte, ya que por la geometría de la córnea es posible tomar en cuenta dos consideraciones, como puede verse a continuación:²

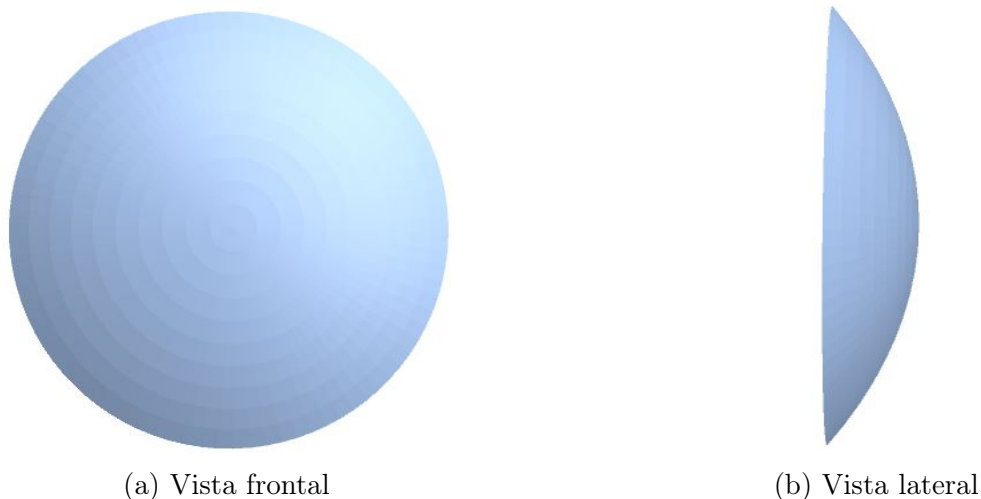


Figura 6.3: Vistas corneales para la solución bidimensional.

²Las vistas de la Figura 6.3 fueron obtenidas gracias a la simulación de una córnea en un software CAD, la cual posteriormente fue importada a Mathematica para manipularse.

Si se decide tomar en cuenta la vista frontal (Fig. 6.3a), los resultados no otorgarían información útil ya que sólo se obtendría lo que pasa en una sola cara de la córnea, y como ya se mencionó en las condiciones de contorno, la presión parcial de oxígeno justo en el exterior de la córnea tiene un valor constante ya que es la proveniente de la atmósfera, por lo que la vista frontal queda descartada. Por otro lado, si es tomada la vista lateral (Fig. 6.3b), la presión parcial de oxígeno no es la misma a lo largo de la córnea, todo lo contrario, esta irá variando debido a que tanto el humor acuoso como la atmósfera son fuentes de oxígeno para la córnea, por lo que al tomar esta vista se obtendrían resultados útiles. Debe aclararse que esta vista únicamente tiene la finalidad de dar a entender la vista lateral de la córnea, pero la solución será aplicada a una geometría rectangular, como se verá más adelante.

Ahora bien, a pesar de que las vistas de la figura 6.3 no lo indiquen, se encontró que la esclerótica (ver Figura 2.1) nutre de oxígeno a la córnea desde las partes superior e inferior a una presión parcial de 55 mmHg [38], presión proveniente del flujo sanguíneo. Por lo que la figura 6.3b con las condiciones de frontera mencionadas se entenderá de la siguiente forma:

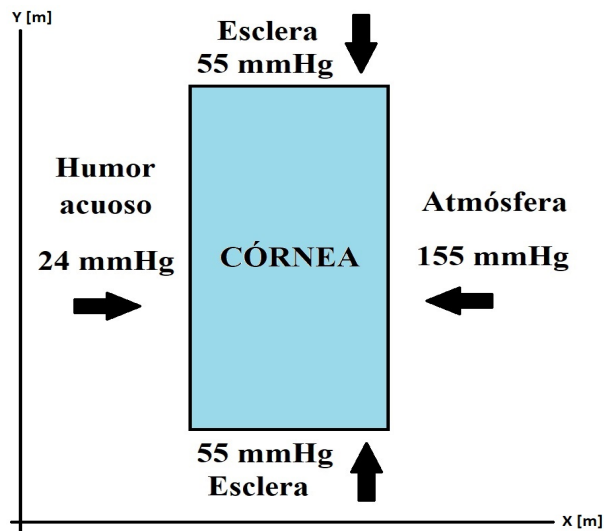


Figura 6.4: Condiciones de frontera para la solución del modelo bidimensional.

De este modo, además de las condiciones de frontera para el caso unidimensional, para el caso bidimensional se añadirán las siguientes:

$$p_c(x, y = 0) = 55 \text{ mmHg}; \quad p_c(x, y = y_c) = 55 \text{ mmHg} \quad (6.7)$$

Siendo y_c el diámetro de la córnea, igual a 12 mm.

El segundo punto es la ecuación diferencial a resolver, la cual claramente no será la misma que la ecuación 6.1. Al ser un caso bidimensional es necesario agregar el cambio no sólo en x , sino también en y , además de que al ser de momento un caso estacionario, no habrá dependencia del tiempo, por lo que la ecuación diferencial parcial a resolver será la siguiente:

$$\frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial y^2} = \frac{Q}{Dk} \quad (6.8)$$

Cabe mencionar que para el caso bidimensional es posible usar la misma permeabilidad Dk debido a la consideración de una composición homogénea al interior de la córnea, lo que quiere decir entre otras cosas que, no importa en qué dirección se difunda el gas dentro del material, lo hará con las mismas restricciones.

Dicho lo anterior, al incluir a los tres perfiles de consumo dentro del modelo bidimensional estacionario (Ec. 6.8), se tiene que las tres ecuaciones a resolver para cada perfil de consumo son las siguientes:

$$\begin{aligned} \text{Monod:} & \quad \frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial y^2} = \frac{Q_{c, max} \cdot p_c(x, y)}{Dk(K_m + p_c(x, y))} \\ \text{Larrea:} & \quad \frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial y^2} = \frac{Q^* \cdot p_c(x, y) \cdot (a + b^*)}{Dk(p^* \cdot (a + p_c(x, y)))} \\ \text{Extendido:} & \quad \frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial y^2} = \frac{Q_{c, max} \cdot p_c(x, y)}{Dk(k_1 + p_c(x, y))} + \frac{k_2 \cdot p_c(x, y)}{Dk} \end{aligned}$$

Todos los parámetros usados para el caso bidimensional como el consumo máximo corneal $Q_{c, max}$, el consumo de oxígeno estromal Q^* , etcétera, son los mismos que para el caso unidimensional, sin embargo, la representación de las soluciones no es la misma, ya que en esta ocasión en los gráficos que se presentan a continuación se muestra en el eje de las abscisas la distancia perpendicular corneal, en el de las ordenadas el diámetro de la córnea y con colores acotados se indica la tensión de oxígeno, por lo que haciendo uso de Mathematica [39], se obtienen los gráficos para el modelo de Monod, Larrea y Extendido.

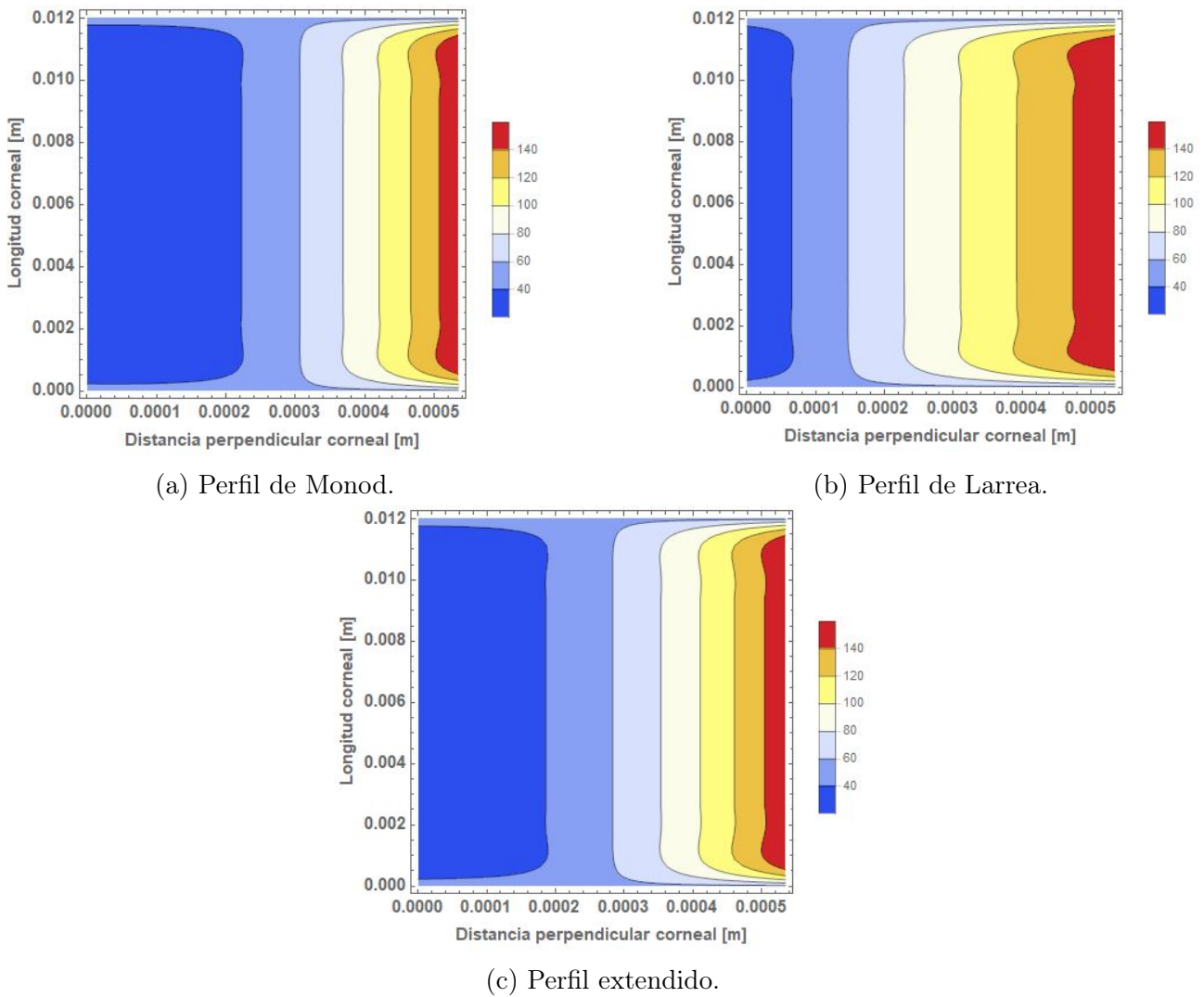


Figura 6.5: Representación de la solución bidimensional del modelo de transporte de oxígeno con cada perfil de consumo acotada lateralmente en mmHg con una escala de colores.

A pesar de que el análisis de estos resultados no es tan sencillo como el del caso unidimensional y no es posible comparar con datos experimentales ya que tampoco existen estudios que demuestren el comportamiento difusivo del oxígeno en dos dimensiones, puede apreciarse lo que ocurre con el cumplimiento de las condiciones de contorno, las cuales dan lugar a un comportamiento particular en las regiones donde se encuentran los límites entre la córnea y la esclerótica. Justo en esas regiones puede verse como al solucionarse numéricamente se hace lo posible por cumplir con las condiciones de 6.2 y 6.7 simultáneamente, pero es dominante el gradiente en la dirección normal a la córnea, por lo que podría decirse que la difusión lateral proveniente del tejido esclerótico es insignificante en comparación con la debida al humor acuoso y la atmósfera.

Capítulo 7

Solución transitoria

Finalmente, en este capítulo será resuelto el modelo de transporte de oxígeno para el caso no estacionario, caso en el que la derivada parcial respecto al tiempo no es retirada y es tomada en cuenta a la hora de solucionar el modelo de transporte con cada perfil de consumo. A diferencia del caso estacionario, existen datos experimentales para el caso unidimensional transitorio, pero para el bidimensional no, por lo que será posible hacer comparaciones al tener la solución numérica cuando sea contemplada una sola dimensión.

7.1. Caso transitorio unidimensional

Antes de pasar a las ecuaciones que modelan el caso transitorio del modelo de transporte de oxígeno correspondiente a este trabajo, serán mencionadas algunas consideraciones necesarias para entender cómo proceder a la solución de las ecuaciones pertenecientes al modelo. Para ello, es necesario aclarar puntos importantes para poder incluir una condición inicial que no había sido usada hasta ahora debido a que únicamente se ha trabajado el caso estacionario, ya que al pasar al caso transitorio debe existir al menos una condición inicial que indique el valor de la presión parcial de oxígeno a un tiempo inicial $t = 0$. Para esto, es necesario saber cómo fueron obtenidos los datos experimentales con los que se pretenden comparar los resultados de este trabajo.

La experimentación para obtener la presión parcial de oxígeno P_{O_2} a lo largo de un tiempo t realizada por Bonanno et al. [29], consiste en cerrar los ojos por cinco minutos para que posteriormente, al momento de abrirlos¹, los valores de presión parcial de oxígeno sean obtenidos con base en la intensidad de la fosforescencia de un colorante sensible al oxígeno.

Ahora bien, el modelo de este trabajo ha sido planteado para condiciones de ojo abierto, por ende, lo que sucede en los cinco minutos en los que el ojo permanece cerrado no es de relevancia. Lo anterior nos lleva a que podría tomarse el tiempo de origen t_0 como el instante en el que el ojo es abierto, mismo instante en el que la presión parcial de oxígeno toma un valor aproximado de 24.4 mmHg [29], lo que quiere decir que, la condición inicial para proceder con la solución del caso transitorio podría escribirse de la siguiente manera:

$$p(x, t = t_i) = 24.4 \text{ mmHg} \quad (7.1)$$

¹Abrir los ojos en este trabajo hace referencia a la acción de levantar los párpados, no se considera una trivialidad ya que se está hablando de experimentación corneal en esta sección.

Usar la condición inicial anterior no es incorrecto, sin embargo, gracias a que los cálculos pueden ser realizados por la computadora y por ende, no deberían suponer un problema como hace algunas décadas, la condición inicial para el caso transitorio puede hacer uso de los valores ya obtenidos al solucionar el caso estacionario para cada perfil de consumo, dicho de otro modo:

$$p(x, t = 0) = P_{est}(x) \quad (7.2)$$

Donde P_{est} hace referencia a los valores numéricos de la solución estacionaria a lo largo de la distancia perpendicular corneal x .

Una vez descritas las condiciones iniciales y de frontera necesarias, se hace uso del modelo de transporte de oxígeno correspondiente a la Ec. 4.6, el cual tiene la forma:

$$\frac{\partial^2 p(x, t)}{\partial x^2} - \frac{Q_c}{Dk} = \frac{1}{D} \frac{\partial p(x, t)}{\partial t}$$

En donde deben incluirse los perfiles de consumo (Ecuaciones 5.1, 5.2 y 5.3) en Q_c . Al hacerlo inicialmente con el perfil de consumo de Monod, se obtiene la expresión 7.3:

$$\frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial x^2} - \frac{1}{D} \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x, y)}{Dk(K_m + p_c(x, y))} \quad (7.3)$$

Es necesario mencionar que tanto para este perfil de consumo como para los dos restantes fueron utilizados las mismas constantes difusivas descritas en el capítulo 5, mismas que han venido utilizándose hasta ahora. Además, para la obtención de las soluciones correspondientes al caso transitorio, se hizo uso de la librería FiPy en Python, donde es utilizado el método por volúmenes finitos (ver Apéndices 9.3 y 9.4.2) para resolver numéricamente las ecuaciones diferenciales parciales.

Dicho esto, la solución numérica para el perfil de consumo de Monod está representada en la figura 7.1.

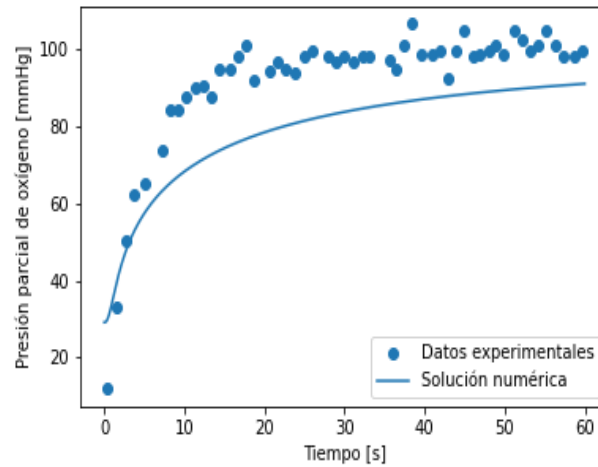


Figura 7.1: Solución unidimensional del modelo de transporte de oxígeno para el perfil de consumo de Monod.

Donde se tiene un coeficiente de correlación de Pearson² de 0.88. Es necesario mencionar que los resultados pueden variar dependiendo la permeabilidad del lente de contacto usado y las condiciones de contorno, pero al contar sólo con los datos experimentales del caso transitorio unidimensional es necesario que no cambien los valores de los parámetros compartidos por los tres perfiles, como lo es la permeabilidad Dk .

Luego, para el modelo de Larrea la ecuación diferencial parcial a resolver es:

$$\frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial x^2} - \frac{1}{D} \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = \frac{Q^* \cdot p_c(x, y) \cdot (a + b^*)}{Dk(p^* \cdot (a + p_c(x, y)))} \quad (7.4)$$

Dando como resultado la solución numérica de la figura 7.2. En la cual se obtiene un coeficiente de correlación de Pearson de 0.95, valor que está claramente por encima del que se tiene al usar el perfil de consumo de Monod. Hay que recordar que en este modelo no se usa la misma tasa de consumo $Q_{c,max}$ utilizada en el modelo de Monod y Extendido, sino que se emplea la tasa de consumo estromal Q^* .

Finalmente, la ecuación parcial con el perfil de consumo Extendido integrado en el modelo de transporte de oxígeno resulta ser:

$$\frac{\partial^2 p_c(x, y)}{\partial x^2} - \frac{1}{D} \frac{\partial p(x, t)}{\partial t} = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x, y)}{Dk(k_1 + p_c(x, y))} + \frac{k_2 \cdot p_c(x, y)}{Dk} \quad (7.5)$$

²Medida de correlación lineal entre dos conjuntos de datos.

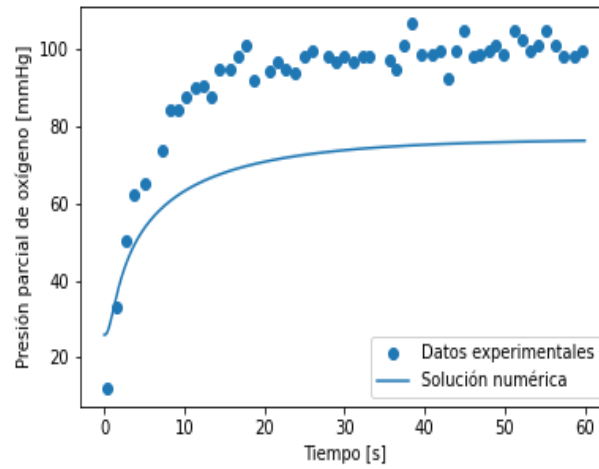


Figura 7.2: Solución unidimensional del modelo de transporte de oxígeno para el perfil de consumo de Larrea.

Resolviendo la ecuación 7.5 correspondiente al perfil de consumo Extendido se obtiene el gráfico siguiente:

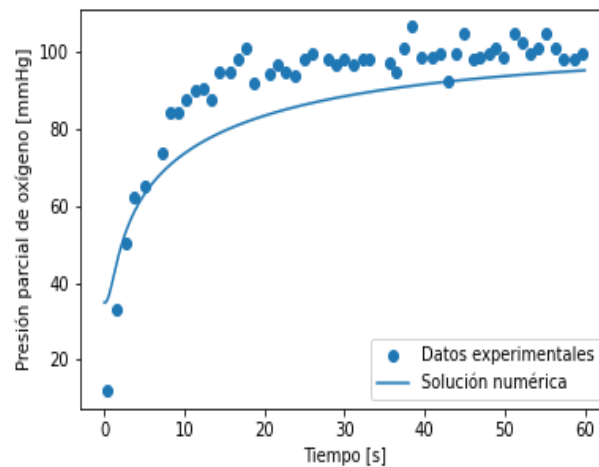


Figura 7.3: Solución unidimensional del modelo de transporte de oxígeno para el perfil de consumo Extendido.

De donde finalmente se obtiene un coeficiente de correlación de Pearson igual a 0.93, valor situado entre el resultante del modelo de Larrea y el modelo de Monod. Nuevamente debe tenerse en cuenta que este modelo debido a su estructura puede manipularse de forma más versátil para adaptarse a las condiciones de contorno existentes, por lo que obtener un coeficiente de correlación así de alto vuelve a este modelo una gran opción para modelar el transporte de

oxígeno en la córnea al usar lentes de contacto.

7.2. Caso transitorio bidimensional

Ahora que ya se cuenta con las soluciones unidimensionales y bidimensionales para el caso estacionario y, con la solución unidimensional para el caso transitorio, sólo restan las correspondientes al caso bidimensional transitorio. Para ello, deben ser recordadas las condiciones de contorno mencionadas para el caso estacionario bidimensional (Expresión 6.7), ya que son aplicables para el caso transitorio, dichas condiciones describen el aporte de presión proveniente de la esclerótica, aporte que se da a lo largo de todo el tiempo y no sólo en un instante. Finalmente, es necesaria una condición inicial, la cual será la descrita en la expresión 7.1, la cual está representada como:

$$p(x, t = t_i) = 24.4 \text{ mmHg}$$

Por lo que al tener ya las condiciones de contorno y la condición inicial, se muestran a continuación para cada perfil de consumo la ecuaciones diferenciales parciales concernientes al caso transitorio bidimensional, empezando con el perfil de Monod:

$$\left(\frac{\partial^2 p_c(x, y, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p_c(x, y, t)}{\partial y^2} \right) - \frac{1}{D} \frac{\partial p_c(x, y, t)}{\partial t} = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x, y, t)}{Dk(K_m + p_c(x, y, t))} \quad (7.6)$$

Luego, de forma análoga para el perfil de consumo de Larrea se tiene la siguiente expresión:

$$\left(\frac{\partial^2 p_c(x, y, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p_c(x, y, t)}{\partial y^2} \right) - \frac{1}{D} \frac{\partial p_c(x, y, t)}{\partial t} = \frac{Q^* \cdot p_c(x, y, t) \cdot (a + b^*)}{Dk(p^* \cdot (a + p_c(x, y, t)))} \quad (7.7)$$

Y finalmente, para el perfil de consumo Extendido, se llega a la siguiente ecuación:

$$\left(\frac{\partial^2 p_c(x, y, t)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 p_c(x, y, t)}{\partial y^2} \right) - \frac{1}{D} \frac{\partial p_c(x, y, t)}{\partial t} = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x, y, t)}{Dk(k_1 + p_c(x, y, t))} + \frac{k_2 \cdot p_c(x, y, t)}{Dk} \quad (7.8)$$

Puede apreciarse en las tres expresiones que ya no sólo existe un cambio en la variable independiente x , sino que ahora está presente un cambio en y , variable que representa la posición a lo largo del diámetro de la córnea y que muestra un comportamiento de presión diferente al que ocurre en x .

Al solucionar numéricamente las ecuaciones 7.6, 7.7 y 7.8 haciendo uso de Mathematica, es posible obtener los resultados para cada tiempo t , por lo que para poder apreciar el comportamiento de transporte de oxígeno se mostrarán los resultados de forma gráfica a un tiempo $t = 1$ s y a un tiempo $t = 60$ s, momento en el que se alcanza una saturación de oxígeno en la córnea y no cambia más con el paso del tiempo. Es necesario tener en cuenta que la acotación marcada en la parte lateral de cada gráfico representa la tensión de oxígeno, la cual va desde 0 mmHg hasta 155 mmHg.

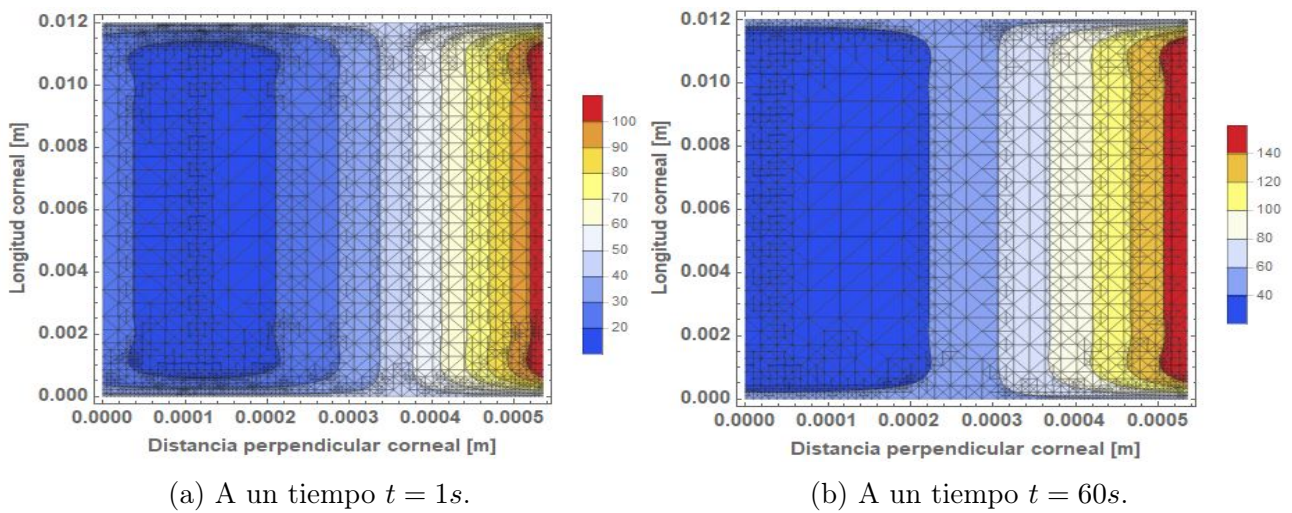


Figura 7.4: Distribución bidimensional de presiones a un tiempo inicial y a un tiempo final para el perfil de consumo de Monod acotada lateralmente en mmHg con una escala de colores.

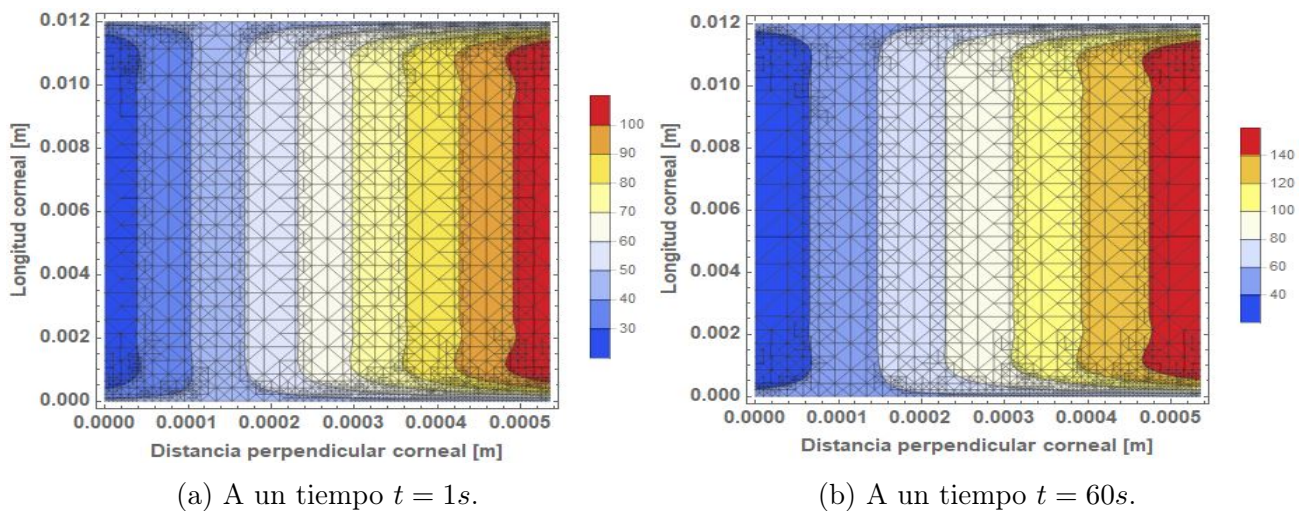


Figura 7.5: Distribución bidimensional de presiones a un tiempo inicial y a un tiempo final para el perfil de consumo de Larrea acotada lateralmente en mmHg con una escala de colores.

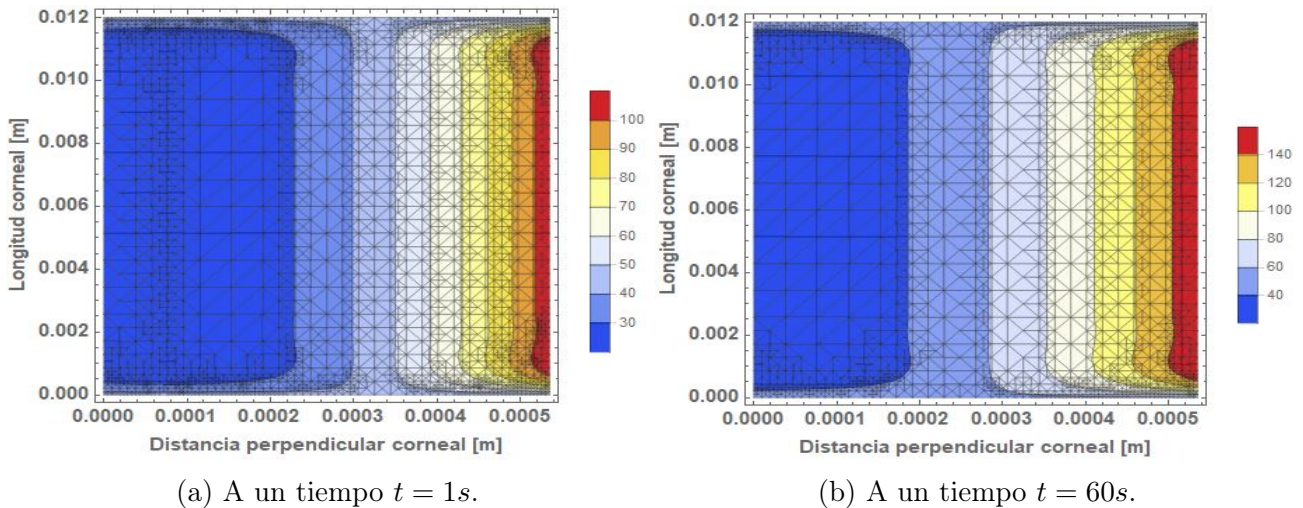


Figura 7.6: Distribución bidimensional de presiones a un tiempo inicial y a un tiempo final para el perfil de consumo Extendido acotada lateralmente en mmHg con una escala de colores.

Al tener estos resultados puede verse que existe un comportamiento diferente para los tres perfiles de consumo como era de esperarse, sin embargo, existe un punto importante que tienen en común, el cual es que a un tiempo $t = 1$ s no se alcanzan a satisfacer las condiciones de contorno en $x = x_c$, lo cual es totalmente lógico, ya que como se mencionó anteriormente al usar la condición inicial que viene de la experimentación realizada por Bonanno et al. [29], la córnea recién comienza a recibir el oxígeno desde la atmósfera, por lo que no es hasta un tiempo $t = 60$ s que los valores de presión si satisfacen las condiciones de contorno para los tres perfiles. A pesar de lo anterior, es necesario notar que en las regiones afectadas por la presión proveniente de la esclerótica, esto es, en $y = 0$ y $y = 1.2$ cm, los valores de tensión de oxígeno si satisfacen las condiciones de frontera, sin embargo no tienen un impacto tan fuerte en la difusión como lo tienen las regiones laterales.

Es posible mencionar que, al suponer una composición homogénea al interior de la córnea, estos resultados podrían generalizarse para un modelo tridimensional, donde lo único que debería realizarse es rotar cada gráfico sobre un eje situado en $y = y_c/2$, lo que brindaría un gráfico cilíndrico, sin embargo, como la córnea no presenta dicha geometría no sería un modelo confiable, pero si sería un gran paso para el futuro en los estudios referentes al transporte de oxígeno en la córnea.

Capítulo 8

Conclusiones

En este trabajo fue estudiada de forma general la fisiología de la córnea para poder posteriormente modelar el comportamiento difusivo de oxígeno en la córnea, proponiendo un modelo de consumo que no ha sido empleado hasta ahora, el modelo Extendido, el cual fue comparado con dos de los modelos más empleados para estudiar el consumo de oxígeno en la córnea, los cuales son el de Monod y el de Larrea.

Al implementar los tres perfiles de consumo dentro de la ecuación de difusión fueron explicadas las consideraciones para plantear condiciones de frontera consistentes con la realidad, lo que permitió posteriormente resolver numéricamente las ecuaciones que modelarían el transporte de oxígeno en la córnea.

En este trabajo se logró presentar las soluciones correspondientes al caso estacionario del modelo de transporte para una y dos dimensiones. Resultados que brindaron información relevante del comportamiento de la presión a lo largo de una distancia perpendicular corneal, datos que hasta la fecha no pueden obtenerse experimentalmente *in-vivo* en córneas humanas.

Además de esto, fue resuelto el modelo de difusión para el único caso con datos experimentales, el transitorio unidimensional; de donde se tuvo la oportunidad de compararlos con los resultados obtenidos y así poder analizar la fiabilidad de los modelos mismos, llegando a obtener coeficientes de correlación de Pearson igual o mayores a 0.88 para los tres perfiles de consumo. Finalmente, se obtuvieron los resultados del modelo de transporte para el caso transitorio bidimensional, el caso que podría considerarse más completo por brindar más información de lo que sucede ya no sólo en el centro perpendicular corneal, como lo es con el caso unidimensional, sino que fue posible obtener los valores de presión de oxígeno en cada punto de la córnea como si se partiera al tejido transversalmente.

Es necesario mencionar que a pesar de que estos gráficos no representen la geometría lateral que presenta la córnea (ver Figura 6.3b), son de gran utilidad porque otorgan información a lo largo y ancho de la córnea, que actualmente la experimentación no tiene la posibilidad de realizar debido a las limitantes tecnológicas. Además, la obtención de estos resultados fueron posible gracias a la suposición de que la córnea tiene una composición homogénea al interior de la misma, ya que de lo contrario los resultados deberían ser distintos a los reportados en este trabajo. Sin embargo, el modelo que implementa el perfil de consumo Extendido tiene la ventaja de que debido a su versatilidad puede modificarse fácilmente para acercarse más a los datos experimentales. No debe olvidarse que se utilizaron parámetros reportados por la literatura, y

que no necesariamente deben ser siempre los mismos, estos se verán modificados dependiendo las condiciones de contorno que experimente cada córnea y que el lente de contacto suponga en la misma.

Este trabajo de tesis pretende ser de utilidad para futuros estudios que tengan la intención de crear un modelo bidimensional o tridimensional de transporte de oxígeno que contemple adecuadamente la geometría espacial de la córnea, lo que permitiría tener una mayor comprensión del comportamiento difusivo dentro de la misma.

Capítulo 9

Apéndices

9.1. Presión parcial de oxígeno usada como condición de contorno

La presión parcial p_J , de un gas J (real o perfecto), para cualquier tipo de gas en una mezcla, está definida como:

$$p_J = x_J p$$

Donde p es la presión total atmosférica, siendo igual a 760 mmHg a nivel del mar y x_J es la fracción molar del gas J en la mezcla [37], expresada como:

$$x_J = \frac{n_J}{n}$$

Siendo n la cantidad total de moléculas presentes en la mezcla de gases y n_J la cantidad de moléculas del gas de interés, en este caso el oxígeno. Afortunadamente desde hace décadas se ha estudiado la composición del aire en la atmósfera y es bien sabido que en la actualidad el oxígeno tiene una composición porcentual del 21 % a nivel del mar [41], por lo que x_J es igual a 0.21, lo que resulta en:

$$p_J = x_J p = (0.21)(760 \text{ mmHg}) = 159.6 \text{ mmHg}$$

En este trabajo es utilizada una tensión de 155 mmHg debido a que fue la presión parcial de oxígeno reportada al momento de realizar la experimentación por Bonanno [29], al no estar al nivel del mar es claro que la tensión debe ser menor a 159.6 mmHg.

9.2. Solución analítica sin la existencia de la no linealidad

En esta sección del apéndice se mostrará la solución a la ecuación de difusión en caso de que no existiera una no linealidad en el modelo general debida al perfil de consumo Q . Para esto es posible hacer uso del conocido método de separación de variables.

Antes de pasar al método se hará una breve descripción del modelo matemático estudiado en

una versión simplificada, el cual está basado en la ecuación de difusión:

$$\frac{\partial u}{\partial t} - \alpha \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = 0 \quad (9.1)$$

Donde $u = u(x, t)$ es la función que describe la concentración del gas que se difunde a través de un material de longitud L a lo largo de un tiempo t . Esta ecuación también es conocida como la ecuación de calor, en donde la única diferencia está en que α es la difusividad térmica y en este trabajo es simplemente el coeficiente de difusión.

Para resolver esta ecuación es necesario contar con las condiciones de contorno del fenómeno estudiado, descritas a detalle en el capítulo 6, pero para los fines de este anexo se comenzará con las siguientes condiciones de contorno para $x = 0$ y $x = L$:

$$u(0, t) = 0 \quad t \geq 0$$

$$u(L, t) = 0 \quad t \geq 0$$

Luego, la condición inicial correspondiente a la distribución inicial de concentración en el material puede ser escrita como:

$$u(x, 0) = f(x) \quad 0 \leq x \leq L$$

Con lo anterior se tendría un caso homogéneo, ya que los extremos del material presentan valores nulos, más adelante se verá el caso no homogéneo.

Ahora bien, haciendo uso del método de separación de variables se supone una solución $u(x, t) = X(x) \cdot T(t)$, con lo que la Ec. 9.1 se vuelve un problema de ecuaciones diferenciales ordinarias con valores en la frontera, en donde posteriormente es posible usar métodos más sencillos que conducen a la obtención de los correspondientes autovalores y autofunciones que llevan a determinar la expresión de la solución analítica como una serie de Fourier de la forma:

$$u(x, t) = \sum_{n=1}^{\infty} b_n e^{-\frac{\alpha n^2 \pi^2}{L^2} t} \sin\left(\frac{n\pi}{L} x\right) \quad (9.2)$$

donde $b_n, \forall n \in N$ corresponde a los coeficientes del desarrollo en serie de Fourier de la función $f(x)$, los cuales son obtenidos con la fórmula:

$$b_n = \frac{2}{L} \int_0^L f(x) \sin \frac{n\pi}{L} x dx \quad (9.3)$$

Por otro lado, cuando las condiciones de contorno no son nulas y el problema por ende no es homogéneo, i.e:

$$\begin{aligned} u(0, t) &= P_0 \quad t \geq 0 \\ u(L, t) &= P_1 \quad t \geq 0 \end{aligned}$$

Se realiza el siguiente cambio de variables

$$w(x, t) = u(x, t) - \left[P_0 + \frac{x}{L}(P_1 - P_0) \right] \quad (9.4)$$

Y una vez hecho esto es posible obtener una solución para $w(x, t)$ con ayuda de 9.2 y posteriormente implementando el cambio de variables de 9.4, con lo que de manera simple se llega a la solución analítica, $u(x, t)$. En cuanto a la solución numérica son empleados diferentes métodos, de los cuales se hablará en la siguiente sección del anexo.

9.3. Métodos numéricos empleados por FiPy

En esta sección se hablará sobre los métodos numéricos empleados por FiPy, librería de Python utilizada para la obtención de las soluciones unidimensionales en este trabajo.

FiPy [42] está basado principalmente en el método por volúmenes finitos, el cual es un proceso de discretización, en donde el dominio de la solución debe dividirse primero en celdas poliédricas¹ conocidas como mallas. Una malla está constituida por celdas, caras y vértices, tal como se muestra en la figura 9.1. En este método las variables de interés se promedian y son representadas en las celdas o en los vértices de la malla. En el MVF el dominio de la solución es dividido en

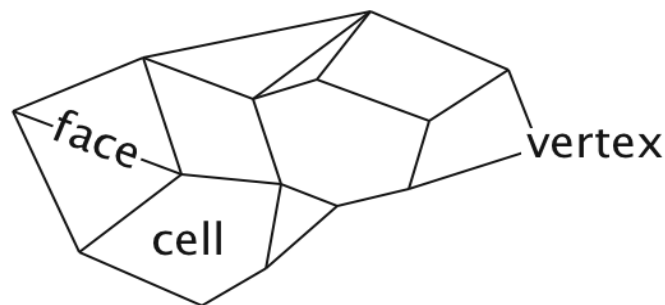


Figura 9.1: Constitución de una malla. Imagen obtenida del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST por sus siglas en inglés, National Institute of Standards and Technology).

¹Figura cerrada, formada únicamente por vértices no curvos.

volúmenes discretizados sobre los cuales mediante interpolaciones lineales o de orden superior, las variables son aproximadas sobre volúmenes de control, mismos que están definidos por las celdas. Esta técnica es popularmente empleada para resolver ecuaciones diferenciales parciales. FiPy tiene la capacidad de resolver ecuaciones que incluyan cualquier combinación de los siguientes términos:

$$\frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{u}\phi) = [\nabla \cdot (\Gamma_i \nabla)]^n \phi + S_\phi \quad (9.5)$$

En donde ϕ , \vec{u} y Γ representan los coeficientes de los términos transitorio, convección y difusión respectivamente, los cuales pueden incluir funciones arbitrarias de cualquier variable del sistema y ϕ representa la variable dependiente desconocida en la ecuación. El término de difusión representa cualquier término difusivo dependiendo el orden de n , para el caso de este trabajo en donde es utilizada la primera ley de Fick, se emplea un exponente $n = 1$, i.e., $\nabla \cdot (\Gamma \nabla) \phi$.

Ahora bien, el MVF puede usarse de dos formas: centrado en celdas o centrado en vértices, en donde la diferencia entre estos es principalmente que el centrado en celdas aproxima el valor promedio de la cara y utiliza los valores de las celdas adyacentes, proceso que es más eficiente que el centrado en vértices, el cual utiliza todos los valores de vértice de la celda donde se encuentra la cara para calcular las interpolaciones, lo que requiere un ancho de banda de matriz más grande.

En cuanto a la discretización de la Ec. 9.5 es necesario integrar sobre un volumen de control y hacer aproximaciones para los flujos mediante sus límites. Primero, la discretización del volumen de control para la parte transitoria $[\frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t}]$ está dada por:

$$\int_V \frac{\partial(\rho\phi)}{\partial t} dV \simeq \frac{(\rho_P \phi_P - \rho_P^{ant} \phi_P^{ant}) V_P}{\Delta t} \quad (9.6)$$

Donde el valor V_p es el tamaño del volumen de control, ϕ_P representa el valor promedio de ϕ en un volumen de control centrado en un punto P y el superíndice ".ant" se refiere al valor de paso de tiempo anterior.

Para la discretización del término de convección es necesaria la integral:

$$\int_V \nabla \cdot (\vec{u}\phi) dV = \int_S (\vec{n} \cdot \vec{u}) \phi dS \simeq \sum_f (\vec{n} \cdot \vec{u})_f \phi_f A_f \quad (9.7)$$

En donde es usado el teorema de divergencia² para transformar la integral sobre el volumen del volumen de control en una integral sobre la superficie del volumen de control. La suma sobre las caras de un volumen de control está denotada por \sum_f y A_f es el área de cada cara. El vector \vec{n} es la normal de la cara del volumen de control centrada en un punto A . Ahora bien, cuando se utiliza una aproximación de primer orden, el valor de ϕ_f debe depender del valor medio en la celda adyacente ϕ_A y del valor medio en la celda de interés ϕ_P , de tal modo que:

$$\phi_f = \alpha_f \phi_p + (1 - \alpha_f) \phi_A$$

El factor de ponderación α_f está determinado por el esquema de convección, lo cual se omitirá debido a que su definición se sale demasiado del objetivo de esta sección.

Por otro lado, la discretización para el término de difusión está dada por:

$$\int_V \nabla \cdot (\Gamma \nabla \{...\}) dV = \int_S \Gamma (\vec{n} \cdot \nabla \{...\}) dS \simeq \sum_f \Gamma_f (\vec{n} \cdot \nabla \{...\})_f A_f \quad (9.8)$$

La representación $\{...\}$ hace referencia a la aplicación recursiva de la operación especificada en ϕ , dependiendo del orden del término de difusión. La estimación para el flujo $(\vec{n} \cdot \nabla \{...\})_f$ se obtiene como:

$$(\vec{n} \cdot \nabla \{...\})_f \simeq \frac{\{...\}_A - \{...\}_P}{d_{AP}}$$

Donde el valor de d_{AP} es la distancia entre los centros celulares vecinos. Esta estimación está basada en la ortogonalidad de la celda, y se vuelve menos precisa a medida que decrece la ortogonalidad.

Finalmente, para el término de fuente S_ϕ , descrito como un término que no puede escribirse como ninguna de las tres formas anteriores, tiene una discretización dada por:

$$\int_V S_\phi dV \simeq S_\phi V_P \quad (9.9)$$

El incluir cualquier dependencia de S_ϕ en ϕ aumenta la estabilidad de la solución. La depen-

²Teorema que relaciona el flujo de un campo vectorial a través de una superficie cerrada con la divergencia del campo en el volumen delimitado por dicha superficie.

dencia puede ser incluida solamente de forma lineal, por lo que la Ec. 9.9 se vuelve

$$V_P(S_0 + S_1\phi_P)$$

Donde S_0 es el término fuente, el cual es independiente de ϕ , y S_1 es el coeficiente de la fuente, linealmente dependiente de ϕ . En FiPy, un término fuente de la forma, por ejemplo, $2\kappa + b \sin \theta$, se escribe como:

```
>>> 2 * kappa**2 + b * numerix.sin(theta)
```

Ahora, si se depende de la variable que debe resolverse, digamos $2\kappa^2 + \phi \sin \theta$, se escribe de la forma:

```
>>> 2 * kappa**2 + ImplicitSourceTerm(coeff=sin(theta))
```

El objetivo de la discretización es reducir la ecuación general a un conjunto de ecuaciones lineales discretas que puedan ser resueltas para obtener el valor de la variable dependiente de cada centro de los volúmenes de control. Esto da como resultado un sistema lineal disperso que requiere de un esquema iterativo eficiente para resolverse. Dichos esquemas iterativos están contenidos en solucionadores dentro de FiPy, los cuales son comunes, como lo son el método de gradiente conjugado, descomposición LU, entre otros.

Combinando las ecuaciones 9.6, 9.7, 9.8 y 9.9, la discretización completa para la Ec. 9.5, se escribe para cada volumen de control como:

$$\frac{\rho_P(\phi_P - \phi_P^{ant})V_P}{\Delta t} + \sum_f (\vec{n} \cdot \vec{u})_f A_f [\alpha_f \phi_P + (1 - \alpha_f)\phi_A] = \sum_f \Gamma_f A_f \frac{(\phi_A - \phi_P)}{d_{AP}} + V_P(S_0 + S_1\phi_P) \quad (9.10)$$

La ecuación 9.10 se encuentra ahora como un conjunto de combinaciones lineales entre cada valor de los volúmenes de control y sus valores vecinos, escrita como:

$$a_P \phi_P = \sum_f a_A \phi_A + b_P$$

Siendo

$$a_P = \frac{\rho_P V_P}{\Delta t} + \sum_f (a_A + F_f) - V_P S_1$$

$$a_P = D_f - (1 - \alpha_f)F_f$$

$$a_P = V_P S_0 + \frac{\rho_P V_P \phi_P^{ant}}{\Delta t}$$

Los coeficientes de las caras, F_f y D_f representan la fuerza convectiva y la conductancia difusiva respectivamente, dadas por:

$$F_f = A_f(\vec{u} \cdot \vec{n})_f$$

$$D_f = \frac{A_f \Gamma_f}{d_{AP}}$$

9.4. Códigos para las soluciones numéricas en Mathematica y Python

9.4.1. Uso de Mathematica

El código presentado a continuación escrito en Mathematica es el mínimo requerido para la obtención de las soluciones bidimensionales presentadas en este trabajo, puede verse que fue empleada la función *NDSolveValue*, la cual es la encargada de emplear el método numérico de líneas. Puede verse que después de definir las constantes necesarias, se obtiene la solución numérica y finalmente es visualizada para los tres perfiles de consumo, primero para el perfil de Monod, luego para el de Larrea y al final para el Extendido.

```
(* Constantes *)
coefDk = 1.85262*10^-16;
fpressure = 133.322;
xc = 0.000535;
yc = 0.012;
Qcmax = 4.48*10^-5;
km = 2.2*fpressure;
Qstroma = 5.75*10^-5;
Dkstroma = 8.62*10^-10;
coefP = 155;
consta = 20;
```

```
k1 = 13.33*fpressure;
```

```
k2 = 1*10^-10;
```

```
(* Perfil de Monod *)
```

```
solMonodEst = NDSolveValue[{(1/coefD)*D[u[x, y, t], t] -
Laplacian[u[x, y, t], {x, y}] == -((Qcmax*u[x, y, t])/(coefDk*(km
+ u[x, y, t]))), {u[x, y, 0] == 24*fpressure, u[0, y, t] ==
24*fpressure, u[0.000535, y, t] == 155*fpressure, u[x, 0, t] ==
55*fpressure, u[x, 0.012, t] == 55*fpressure}}, u, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, {t, 0, 60}];
ContourPlot[solMonodEst[x, y, 60]/fpressure, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, PlotLegends -> Automatic, FrameLabel ->
{"Distancia_perpendicular_corneal_m", "Longitud_corneal_m"},
BaseStyle -> {FontSize -> 14, Bold}, ColorFunction -> "TemperatureMap"]
```

```
(* Perfil de Larrea *)
```

```
solLarreaEst = NDSolveValue[{(1/coefD)*D[uP[x, y, t], t] -
Laplacian[uP[x, y, t], {x, y}] == -((Qstroma*uP[x, y, t]*(consta +
coefP))/(coefDk*coefP (consta + uP[x, y, t]))), {uP[x, y, 0] ==
24*fpressure, uP[0, y, t] == 24*fpressure, uP[0.000535, y, t] ==
155*fpressure, uP[x, 0, t] == 55*fpressure, uP[x, 0.012, t] ==
55*fpressure}}, uP, {x, 0, 0.000535}, {y, 0, 0.012}, {t, 0, 60}];
ContourPlot[solLarreaEst[x, y, 60]/fpressure, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, PlotLegends -> Automatic, FrameLabel ->
{"Distancia_perpendicular_corneal_m", "Longitud_corneal_m"},
BaseStyle -> {FontSize -> 14, Bold}, ColorFunction -> "TemperatureMap"]
```

```
(* Perfil Extendido *)
```

```
solExtendidoEst = NDSolveValue[{(1/coefD)*D[uE[x, y, t], t] -
Laplacian[uE[x, y, t], {x, y}] == -((Qcmax*uE[x, y, t])/(coefDk*(k1 +
uE[x, y, t])) + k2*uE[x, y, t]), {uE[x, y, 0] == 24*fpressure,
```

```

uE[0, y, t] == 24*fpressure, uE[0.000535, y, t] == 155*fpressure,
uE[x, 0, t] == 55*fpressure, uE[x, 0.012, t] == 55*fpressure}},
uE, {x, 0, 0.000535}, {y, 0, 0.012}, {t, 0, 60}];
ContourPlot[solExtendidoEst[x, y, 60]/fpressure, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, PlotLegends -> Automatic, FrameLabel ->
{"Distancia_perpendicular_corneal_[m]", "Longitud_corneal_[m]"},
BaseStyle -> {FontSize -> 14, Bold}, ColorFunction -> "TemperatureMap"]

```

(* Constantes *)

```

coefDk = 1.85262*10^-16;
fpressure = 133.322;
xc = 0.000535;
yc = 0.012;
Qcmax = 4.48*10^-5;
km = 2.2*fpressure;
Qstroma = 5.75*10^-5;
Dkstroma = 8.62*10^-10;
coefP = 155;
consta = 20;
k1 = 13.33*fpressure;
k2 = 1*10^-10;

```

(* Perfil de Monod *)

```

solMonodEst = NDSolveValue[{{(1/coefD)*D[u[x, y, t], t] -
Laplacian[u[x, y, t], {x, y}] == -((Qcmax*u[x, y, t])/(coefDk*(km
+ u[x, y, t]))), {u[x, y, 0] == 24*fpressure, u[0, y, t] ==
24*fpressure, u[0.000535, y, t] == 155*fpressure, u[x, 0, t] ==
55*fpressure, u[x, 0.012, t] == 55*fpressure}}, u, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, {t, 0, 60}];
ContourPlot[solMonodEst[x, y, 60]/fpressure, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, PlotLegends -> Automatic, FrameLabel ->

```



```

{"Distancia perpendicular corneal [m]", "Longitud corneal [m]"},
BaseStyle -> {FontSize -> 14, Bold}, ColorFunction -> "TemperatureMap"]

```

(* Perfil de Larrea *)

```

solLarreaEst = NDSolveValue[{{(1/coefD)*D[uP[x, y, t], t] -
Laplacian[uP[x, y, t], {x, y}] == -((Qstroma*uP[x, y, t]*(consta +
coefP))/(coefDk*coefP (consta + uP[x, y, t]))), {uP[x, y, 0] ==
24*fpressure, uP[0, y, t] == 24*fpressure, uP[0.000535, y, t] ==
155*fpressure, uP[x, 0, t] == 55*fpressure, uP[x, 0.012, t] ==
55*fpressure}}, uP, {x, 0, 0.000535}, {y, 0, 0.012}, {t, 0, 60}];
ContourPlot[solLarreaEst[x, y, 60]/fpressure, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, PlotLegends -> Automatic, FrameLabel ->
{"Distancia perpendicular corneal [m]", "Longitud corneal [m]"},
BaseStyle -> {FontSize -> 14, Bold}, ColorFunction -> "TemperatureMap"]

```

(* Perfil Extendido *)

```

solExtendidoEst = NDSolveValue[{{(1/coefD)*D[uE[x, y, t], t] -
Laplacian[uE[x, y, t], {x, y}] == -((Qcmax*uE[x, y, t])/(coefDk*(k1 +
uE[x, y, t]))) + k2*uE[x, y, t], {uE[x, y, 0] == 24*fpressure,
uE[0, y, t] == 24*fpressure, uE[0.000535, y, t] == 155*fpressure,
uE[x, 0, t] == 55*fpressure, uE[x, 0.012, t] == 55*fpressure}},
uE, {x, 0, 0.000535}, {y, 0, 0.012}, {t, 0, 60}];
ContourPlot[solExtendidoEst[x, y, 60]/fpressure, {x, 0, 0.000535},
{y, 0, 0.012}, PlotLegends -> Automatic, FrameLabel ->
{"Distancia perpendicular corneal [m]", "Longitud corneal [m]"},
BaseStyle -> {FontSize -> 14, Bold}, ColorFunction -> "TemperatureMap"]

```

9.4.2. Uso de Python

Para la solución transitoria unidimensional, caso que es comparado con los datos experimentales, fue utilizado Python haciendo uso de la librería FiPy (<https://www.ctcms.nist.gov/fipy/>).

En el código presentado a continuación puede notarse que primero se especifican las constantes utilizadas y posteriormente es obtenida la solución para el caso estacionario, misma que es aprovechada para obtener la del caso transitorio, como bien fue mencionado en el capítulo 7.

#Importación de librerías necesarias:

```
from pylab import *
from matplotlib import *
import fipy as fi
from scipy import ndimage
import scipy.optimize
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
plt.switch_backend('Qt5Agg')
```

#Datos experimentales

```
xbalafil=np.array([0.37325, 1.58631, 2.70607, 3.63919, 5.13219, 7.18507,
8.21151, 9.14463, 10.1711, 11.3841, 12.4106 , 13.437, 14.3701, 15.6765,
16.703, 17.6361, 18.6625, 20.6221, 21.6485, 22.675, 23.888, 24.9145,
25.9409, 27.9005, 28.9269, 29.9533, 31.1664, 32.1928, 33.126, 35.6454,
36.3919, 37.4184, 38.4448, 39.6579, 40.9642, 41.8974, 42.9238, 43.9502,
44.9767, 46.0031, 46.9362, 47.9627, 48.8958, 49.9222, 51.2286, 52.1617,
53.1882, 54.2146, 55.2411, 56.3608, 57.2939, 58.6936, 59.7201])
```

```
ybalafil=np.array([12.0267, 33.1403, 50.245, 62.2717, 64.9443, 73.7639,
84.1871, 84.1871, 87.3942, 90.0668, 90.3341, 87.3942, 94.8775, 94.8775,
97.8174, 101.024, 91.6704, 94.343, 96.4811, 94.8775, 93.5412, 97.8174,
99.4209, 97.8174, 96.4811, 97.8174, 96.4811, 97.8174, 97.8174, 97.0156,
94.8775, 100.757, 106.37, 98.3519, 98.3519, 99.4209, 92.2049, 99.4209,
104.499, 98.0846, 98.6192, 99.4209, 100.757, 98.6192, 104.499, 102.361,
99.4209, 100.757, 104.766, 100.757, 98.0846, 98.0846, 99.4209])
```

#Variables

$$Dc = 6.2e-9$$

$$Dl = 1.5e-9$$

$$kc = 2.3e-5 * 760 / 101325$$

$$kl = 6.7e-5 * 760 / 101325$$

$$Qcm = 1.2e-4$$

$$Km = 2.2 * 101325 / 760$$

$$Lc = 535e-6$$

$$L = 100e-6$$

$$Qstroma = 5.75e-5$$

$$consta = 20 * 101325 / 760$$

$$constp = 155 * 101325 / 760$$

$$k1 = 13.33 * 101325 / 760$$

$$k2 = 0.000000000001 * 101325 / 760$$

#Condicions de contorno

$$Pac = 24 * 101325 / 760$$

$$Ppc = 61.5 * 101325 / 760$$

$$Paire = 155 * 101325 / 760$$

def Presion(Km_Dc_v):

global PLc, Tf, P, x, dt, Ptot, Pest, P

$$Dc = 1.19e-9$$

$$Dl = 0.6e-9$$

$$kc = 24.7e-15 / Dc * 760 / 101325$$

$$kl = 1.5e-5 * 760 / 101325$$

$$Qcm = 2.2e-5$$

$$Lc = 535e-6$$

$$L = 60e-6$$

$$nx = 1000$$

$$Tf = 60$$

```

dx = (L+Lc)/nx
dt = 1e-1
mesh = fi.Grid1D(dx = dx, nx = nx)
x = mesh.cellCenters()
mascara = fi.CellVariable(name='mascara', mesh = mesh, value = 1.)
mascara.setValue(0., where = x > Lc)
dcoeff = (Dc*mascara + Dl*(1-mascara))
kcoeff = (kc*mascara + kl*(1-mascara))
#Variable por resolver
Pest = fi.CellVariable(name='Presion_estacionaria', mesh = mesh,
value = 1.)
#Descomentar para el perfil de consumo de Monod:
#sourceest = fi.ImplicitSourceTerm(coeff=mascara*Qcm/(Km+Pest))
#Descomentar para el perfil de consumo de Larrea:
#sourceest = fi.ImplicitSourceTerm(coeff=mascara*Qstroma*(consta+
constp)/(constp*(consta+Pest)))
#Descomentar para el perfil de consumo del modelo extendido:
sourceest = fi.ImplicitSourceTerm(coeff=mascara*(Qcm/(k1+Pest))+k2)
#EDP por resolver:
Pest.equation = (0 == fi.DiffusionTerm(coeff = dcoeff*kcoeff) -
sourceest)
#Condiciones de contorno:
bcPest = (fi.FixedValue(faces = mesh.facesLeft, value = Pac),
fi.FixedValue(faces = mesh.facesRight, value = Ppc))
#Caso estacionario
res = 1e+10
while res > 1e-12:
    res = Pest.equation.sweep(var=Pest, boundaryConditions=bcPest)
plt.figure("Caso_estacionario")
plt.plot(x[0], np.array(Pest*760/101300))
Pest(np.array([[Lc]]))[0]*760/101300

```

```

P = Pest
P = fi.CellVariable(name='Presion', mesh=mesh, value=Pest, hasOld=True)
#Perfil de consumo de Monod:
#source = fi.ImplicitSourceTerm(coeff=mascara*Qcm/(Km+P))
#Perfil de consumo de Larrea:
#source = fi.ImplicitSourceTerm(coeff = mascara*Qstroma*(consta +
constp)/(constp*(consta + P)))
#Perfil de consumo extendido:
source = fi.ImplicitSourceTerm(coeff = mascara*(Qcm/(k1 + P)) + k2)
P.equation = (fi.TransientTerm(coeff = kcoeff) ==
fi.DiffusionTerm(coeff = dcoeff*kcoeff) - source)
bcP = (fi.FixedValue(faces = mesh.facesLeft, value=Pac),
fi.FixedValue(faces = mesh.facesRight, value = Paire))
PLc = np.array([Pest(np.array([[Lc]]))][0])
Ptot = np.array([np.array(Pest)])
#Caso transitorio
for tstep in np.arange(Tf/dt):
    res=1e+10 #residuo
    while res > 1e-12:
        res=P.equation.sweep(var=P, boundaryConditions=bcP, dt=dt)
        PLc = append(PLc,P(np.array([[Lc]])))[0]
        Ptot = append(Ptot,[np.array(P)], axis=0)
        P.updateOld()
    return sum((np.interp(xbalafil, arange(0, Tf+dt, dt), PLc*760/101300) -
ybalafil)**2)
scipy.optimize.fminbound(Presion, 1., 5., xtol=1e-1, maxfun=10, disp=1)
scipy.optimize.fmin_tnc(Presion, (2.,), fprime=None, approx_grad=True,
bounds=((1., 5.),), xtol=1e-1, maxfun=10, disp=1)
scipy.optimize.fmin_tnc(Presion, (2., 1.19e-9), fprime=None, approx_grad=
True, bounds=[(1., 5.), (1e-9, 1e-8)], xtol=1e-1, maxfun=10, disp=1)
plt.figure("Sol. Transitoria")

```

```
plt.scatter(xbalafil, ybalafil, label="Datos_experimentales")
plt.plot(np.arange(0, Tf + dt, dt), PLc*760/101300)

plt.figure("Caso_transitorio_a_lo_largo_de_Xc")
plt.plot(x[0], np.array(P*760/101300))
P(np.array([[Lc]]))[0]*760/101300

plt.figure("Rep._a_lo_largo_de_t[s]_y_de_Xc[m]")
plt.contourf(x[0], np.arange(0, Tf + dt, dt), Ptot, 20)
X, Y = np.meshgrid(x[0], np.arange(0, Tf + dt, dt))
ndimage.interpolation.zoom(np.array([1, 2, 3, 4]), 0.1)
mlab.surf(ndimage.interpolation.zoom(Ptot, 0.1, mode='nearest'),
warp_scale = 'auto')
s = mlab.surf(ndimage.interpolation.zoom(Ptot, 0.1))
mlab.show()

plt.show()
```

Bibliografía

- [1] J. Fatt. Steady-state distribution of oxygen and carbon dioxide in the in vivo cornea. *Exp. Eyes Res.*, 7:413–430, 1968.
- [2] I. Fatt and R. S. Helen. Oxygen tension under an oxygen-permeable contact lens. *American Journal of Optometry*, 48:545–555, 1971.
- [3] K. A. Polse and R. B. Mandell. Critical oxygen tension at the corneal surface. *Arch. Ophthalmol.*, 84:505–508, 1970.
- [4] R. D. Freeman. Oxygen consumption by the component layers of the cornea. *J. Physiol.*, 225:15–32, 1972.
- [5] B. A. Holden and G. W. Mertz. Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Optometric Vision Research*, 25:1161–1167, 1983.
- [6] B. O. Hedbys and C. H. Dorlman. A new method for the determination of the swelling pressure of the corneal stroma in vitro. *Exp. Eye Res.*, 2:122–129, 1963.
- [7] L. F Del Castillo, A. R. da Silva, S. I. Hernández, M. Aguilera, A. Andrio, Mollá S., and V. Compañ. Diffusion and monod kinetics model to determine in vivo human corneal oxygen-consumption rate during soft contact lens wear. *Journal of Optometry*, 8:12–18, 2014.
- [8] V. Compañ, M. Aguilera-Arzo, L. F. Del Castillo, and S. I. Hernández. Analysis of the application of the generalized monod kinetics model to describe the human corneal oxygen-consumption rate during soft contact lens wear. *Journal of Biomedical Materials Research*, 105:2269–2281, 2016.

- [9] L. F. Del Castillo, J. G. Ramírez-Calderón, R. M. Del Castillo, M. Aguilera-Arzo, and V. Compañ. Corneal relaxation time estimation as a function of tear oxygen tension in human cornea during contact lens wear. *Journal of Biomedical Materials Research. Applied Biomaterials*, 108:14–21, 2019.
- [10] X. Larrea and P. Buchler. A transient diffusion model of the cornea for the assessment of oxygen diffusivity and consumption. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 50:1076–1080, 2009.
- [11] J. A. Bonanno and K. A. Polse. Corneal acidosis during contact lens wear: Effects of hypoxia and CO₂. *Invest Ophthalmol*, 28:1514–1520, 1987.
- [12] J. Alberich, D. Gómez, and A. Ferrer. *Percepción visual*. Universitat Oberta de Catalunya, 2014.
- [13] J. R. León and C. E. León. *El ojo*. ENEO, UNAM, 2 edition, 2013.
- [14] El ojo y sus partes para niños. <https://ninoimportancia.blogspot.com/2020/08/dibujo-el-ojo-y-sus-partes-para-ninos.html>, 2020. Consultada el: 2021-08-23.
- [15] I. Fatt, R. D. Freeman, and D. Lin. Oxygen tension distributions in the cornea: A reexamination. *Exp. Eye Res.*, 18:357–365, 1974.
- [16] D. W. DelMonte and T. Kim. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*, 37:588–598, 2011.
- [17] A. Rio-Cristobal and R. Martin. Corneal assessment technologies: Current status. *Survey of Ophthalmology*, 2014.
- [18] D. M. Maurice. Clinical physiology of the cornea. *Clinical Physiology*, pages 561–572, 1962.
- [19] S. Mishima and B. O. Hedbys. Physiology of the cornea. *National Institute of Neurological Diseases and Blindness*, pages 527–560, 1968.
- [20] J. M. Gonzales, V. Compañ, and E. Riande. Determination of oxygen permeability in soft contact lenses using a polarographic method: Estimation of relevant physiological parameters. *Eng. Chem. Res.*, 47:3619–3629, 2008.

- [21] M. Chhabra, J. M. Prausnitz, and C. J. Radke. Diffusion and monod kinetics to determine in vivo human corneal oxygen-consumption rate during soft contact lens wear. *Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials*, 90:202–209, 2008.
- [22] M. Chhabra, J. M. Prausnitz, and C. J. Radke. Modeling corneal metabolism and oxygen transport during contact lens wear. *Optometry and Vision Science*, 86:454–466, 2009.
- [23] B. K. Leung, J. A. Bonanno, and C. J. Radke. Oxygen-deficient metabolism and corneal edema. *Retinal and Eye Research*, 30:471–492, 2011.
- [24] J. A. Bonanno and K. A. Polse. Effect of rigid contact lens oxygen transmissibility on stromal ph in the living human eye. *Ophthalmology*, 94:1305–1309, 1987.
- [25] N. Efron. Intersubject variability in corneal swelling response to anoxia. *Acta Ophthalmologica*, 64:302–305, 1986.
- [26] A. S. Bruce and N. A. Brennan. Corneal pathophysiology with contact lens wear. *Survey of Ophthalmology*, 35:25–58, 1990.
- [27] D. F. Sweeney. Clinical signs of hypoxia with high-dk soft lens extended wear: Is the cornea convinced? *Contact Lens Association of Ophthalmologists*, 29:22–25, 2003.
- [28] D. Fonn, D. Sweeney, B. A. Holden, and Dwight Cavanagh. Corneal oxygen deficiency. *Eye and Contact Lens*, 31:23–27, 2005.
- [29] J. A. Bonanno, T. Stickel, T. Nguyen, T. Biebl, D. Carter, and P. S. Soni. Estimation of human corneal oxygen consumption by noninvasive measurements of tear oxygen tension while wearing hydrogel lenses. *Investigation of Ophthalmology*, 43:371–376, 2002.
- [30] B. A. Weissman. Oxygen consumption of whole human corneas. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 61:291–292, 1984.
- [31] D. M. Harvitt and J. A. Bonanno. Direct noninvasive measurement of tear oxygen tension beneath gas-permeable contact lenses in rabbits. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 37:1026–1036, 1996.

- [32] A. Prado and A. L. Del Carmen. Superficie ocular y lentes de contacto. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 82:352–365, 2008.
- [33] P. Erickson, T. L. Comstock, and S. G. Zantos. Effects of hydrogel lens transmissibility profiles on local corneal swelling during eye clousere. *Optometry and Vision Science*, 73:169–177, 1996.
- [34] V. Compañ, M. L. López, A. Andrio, and M. F. Refojo. Determination of the oxygen transmissibility and permeability of hydrogel contact lenses. *Journal of Applied Polymer Science*, 72:321–327, 1998.
- [35] D. M. Harvitt and J. A. Bonanno. Re-evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens dk/t values needed to avoid corneal anoxia. *Optometry and Vision Science*, 76:712–719, 1999.
- [36] N. A. Brennan. Corneal oxygenation during contact lens wear: comparison of diffusion and eop-based flux models. *Clinical and Experimental Optometry*, 83:103–108, 2004.
- [37] Peter Atkins and Julio de Paula. *Elements of Physical Chemistry*. Oxford University Press, 2009.
- [38] L. A. Alvord, W. J. Hall, L. D. Keyes, C. F. Morgan, and L. C. Winterton. Corneal oxygen distribution with contact lens wear. *Clinical Science*, 26:654–664, 2007.
- [39] M. Sofroniou and R. Knapp. *Advanced Numerical Differential Equation Solving in Mathematica*. Wolfram Research, 2008.
- [40] I. Shingareva and C. Lizárraga-Celaya. *Solving Nonlinear Partial Differential Equations with Maple and Mathematica*. Springer Wien New York. University of Sonora, 2011.
- [41] R. L. David. *Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, 87 edition, 2007.
- [42] Fipy: A finite volume pde solver using python. <https://www.ctcms.nist.gov/fipy/>. Consultada el: 2021-06-08.