



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA – TERMOFLÚIDOS

MODELADO MATEMÁTICO DE LA RESISTENCIA
AL FLUJO DE LA RED TRABECULAR SOBRE EL
HUMOR ACUOSO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN INGENIERÍA

PRESENTA:
AZAEL GARCÍA REBOLLEDO

TUTOR PRINCIPAL
DR. CARLOS ESCOBAR DEL POZO, Universidad de Colima

COMITÉ TUTOR
Dr. MÉNDEZ LAVIELLE FEDERICO, Facultad de ingeniería
DR. SOLORIO ORDAZ FRANCISCO JAVIER, Facultad de ingeniería
DR. BAUTISTA GODÍNEZ OSCAR ELADIO, ESIME, IPN
DR. CHÁVEZ MARTÍNEZ RAFAEL, Facultad de ingeniería

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO 2019



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE INGENIERÍA

MODELADO MATEMÁTICO DE LA RESISTENCIA
AL FLUJO DE LA RED TRABECULAR SOBRE EL
HUMOR ACUOSO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Doctor en Ingeniería

PRESENTA:

Azael García Rebolledo

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Carlos Escobar del Pozo



México, D.F., 2018

A Dios. Por haberme permitido llegar hasta este punto, haberme dado salud para lograr mis objetivos y permitirme entender un poco más del universo.

A mis padres. Por apoyarme, acompañarme y contribuir con buenos consejos para poder llegar a este momento.

A mi esposa e hijos. Por haber hecho de esta experiencia algo muy interesante y soportar los tiempos de ausencia emocional.

A mis hermanos. Por haberme apoyado con esos valiosos ejemplos de vida.

Reconocimientos

También quisiera reconocer a CONACYT, que sin su apoyo este estudio hubiera sido imposible, de la misma manera agradecer a la Universidad de Colima y al Instituto Tecnológico de Colima que fueron de suma importancia para el desarrollo de este proyecto. De la misma manera agradecer al personal docente y administrativo del Posgrado en Ingeniería en la gran casa de estudio Universidad Nacional Autónoma de México.

Declaración de autenticidad

Por la presente declaro que, salvo cuando se haga referencia específica al trabajo de otras personas, el contenido de esta tesis es original y no se ha presentado total o parcialmente para su consideración para cualquier otro título o grado en esta o cualquier otra Universidad. Esta tesis es resultado de mi propio trabajo y no incluye nada que sea el resultado de algún trabajo realizado en colaboración, salvo que se indique específicamente en el texto.

Azael García Rebolledo. México, D.F., 2018

Resumen

This work presents the research for the development of a mathematical model capable of describing the growth of giant vacuoles in Schlemm's canal, the objective of the model is to determine if there is an increase in intraocular pressure with the presence of generated giant vacuoles by changes in the mechanical properties of intraocular tissue.

It is important to describe if there is an increase in intraocular pressure because open-angle glaucoma generates total blindness due to the increase in intraocular pressure. To analyze the evolution of vacuoles over time, we consider a charge of aqueous humor given from the inner chamber of the eye and another charge that comes within Schlemm's canal through the flow of aqueous humor.

To define the model, the physical values of the problem are identified through research; In order to improve the understanding of the problem, simulations are carried out with fluid interaction - solid with the finite element method.

A mathematical model was generated in which the evolution of the giant vacuoles and the dynamics of the aqueous humor are represented, this model was solved by means of numerical methods; the results obtained show a clear increase in intraocular pressure with the variation in the properties of the structures of the internal tissue of the eye.

Índice general

Índice de figuras	XI
Índice de tablas	XIII
1. Introducción	1
1.1. Presentación	1
1.2. Objetivo	2
1.2.1. Objetivos específicos	2
1.3. Motivación	2
1.4. Planteamiento del problema	3
1.5. Metodología	3
1.6. Contribuciones	4
1.7. Estructura de la tesis	4
2. Marco teórico	5
2.1. Glaucoma	5
2.2. Fisiología	7
2.3. Proceso de drenaje del humor acuoso	8
2.4. Descripción de la red trabecular	9
2.4.1. Trabéculo uveal	10
2.4.2. Trabéculo corneoscleral	10
2.4.3. Trabéculo yuxtacanalicular o cribiforme(JCT)	10
2.5. Valores característicos tejido sano	12
2.6. Valores característicos tejido glaucomatoso	13
2.7. Fisiología del humor acuoso	13
2.8. Hipótesis de mecanismos de la red trabecular que incrementan la resistencia al flujo	13
2.8.1. Capacidad fagocítica	14
2.8.2. Regulación de la composición de la matriz extracelular	14
2.8.3. Contracción y relajación de las células trabaculares	14
2.8.4. Cambios en el volumen y forma de las células trabeculares	15
2.9. Vacuolas gigantes	15
2.10. Antecedentes	18

ÍNDICE GENERAL

3. Desarrollo	23
3.1. Simulación elemento finito	23
3.1.1. Modelo material elástico	23
3.1.2. Modelo material hyperelástico	24
3.1.3. Modelo elemento finito interacción fluido sólido	25
3.2. Modelado matemático	25
4. Análisis de Resultados	33
4.1. Resultados	33
4.1.1. Resultados elemento finito suposición material hiperelástico	33
4.1.2. Resultados elemento finito suposición material elástico	35
4.1.3. Resultados elemento finito interacción fluido sólido	38
4.1.4. Resultados modelo matemático	39
5. Conclusiones	47
5.1. Análisis elemento finito	47
A. Código/Manuales/Publicaciones	49
A.1. Apéndice	49
A.2. Fisiología del canal de Schlemm	49
A.3. Fisiología de los canales colectores	49
A.4. Propiedades en humanos utilizadas por diferentes autores	52
A.5. Códigos para solución	53
Bibliografía	65

Índice de figuras

2.1. Diferencia física entre glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado	6
2.2. Descripción nominal fisiológica del ojo (TUuniversidad).	6
2.3. Ubicación de la Red trabecular (Curiosi,2013)	9
2.4. Red trabecular AC cámara anterior del ojo, TM red trabecular, SC canal de Schlemm. (24)	10
2.5. Representación de las mallas trabeculares	11
2.6. Red trabecular y las capas que la componen, AC cámara anterior, UTM trabeculo uveal, CTM trabeculo córneoesclearal, JCT Trabéculo yuxtacanalicular o cribiforme y SC Canal de Schlemm. (24)	11
2.7. La imagen A se muestra un CS sin vacuolas presentes, mientras que en la imagen B se muestra un CS saturado por vacuolas gigantes que se generan por la perfusión del HA entre la red trabecular y el CS esta (25).	16
2.8. La imagen A se muestra un diagrama de las pruebas en la imagen B se muestra el arreglo de la membrana para aplicar la carga, en la imagen C y D se muestra la distribución de presión durante 25 minutos. (33)	17
2.9. La imagen de la izquierda la membrana antes de ser sometida al proceso de perfusión y en la derecha se señalan los efectos del incremento de la presión y marca la presencia de vacuolas. (33)	18
2.10. Imagen A se muestra una tomografía en 3D de una vacuola, en la imagen B se muestra un corte transversal de la vacuola en la que se observa su forma semiesférica y en la imagen C se muestra el orificio de entrada de HA a la vacuola (33).	18
2.11. Modelo de CS de Johson (22) en donde la TM se representa por resorte lineales independientes que forman una pared permeable.	20
3.1. Diagrama para el análisis numérico de la membrana como material elástico.	24
3.2. El diagrama para el análisis numérico de la membrana como material hiperelástico.	25
3.3. Modelo simplificado de crecimiento de una vacuola gigante.	26
3.4. Balance de masa en el canal de Schlemm considerando un diferencial de longitud del canal.	27

ÍNDICE DE FIGURAS

4.1. La imagen de la izquierda el área en la que se aplica la presión y en la imagen de la derecha se muestra el resultado de aplica 800 Pa a la membrana hyperelástica con una densidad de $1200 \text{ Kg}/m^3$, una μ de 3350 Pa y un valor de 1.5 en α	34
4.2. Gráfica del esfuerzo normal, es igual a los cortantes para un material hiperelástico, depende de la deformación según la ecuación constitutiva de Ogden de primer orden para igual a 1.5 y de 3350 Pa.	34
4.3. En A se observa la deformación de la red trabecular en un área de $10 \times 10 \mu m$ con una presión de 800 Pa con un material hiperelástico descrito en la figura 4.1; se destaca que el material se deforma y regresa un poco a su forma anterior y se estabiliza.	35
4.4. Comportamiento la deformación de la membrana a presión constante 2mmHG en color azul y de 6mmHg en color naranja para diferentes valores de módulo de elasticidad.	36
4.5. Resultados gráficos obtenidos del análisis numérico y del experimento en donde gráficamente aparenta ser una buena aproximación.	37
4.6. Comportamiento de una vacuola con un módulo de elasticidad de 21000 Pa a una presión de perfusión de 6 mmHg con un espesor de membrana constante de $1.7 \mu m$, bajo estas condiciones la membrana se rompe y permite el flujo de HA sin oponer resistencia.	38
4.7. Comportamiento de la membrana debido al cambio en el diámetro de la perforación central en donde los diámetros van de $1.1 \mu m$ hasta $6 \mu m$ con una entrada de fluido variando desde cero hasta $3 \times 10^{-12} \text{ m/s}$	39
4.8. Comportamiento de la membrana debido al cambio de la velocidad de entrada que van de 0.1×10^{-14} hasta $3 \times 10^{-14} \text{ m/s}$ como máximo con un diámetro de perforación de $1 \mu m$	39
4.9. Comportamiento de una vacuola durante 5 veces el tiempo característico comparado a diferentes valores de γ	41
4.10. Comportamiento de la presión en el Canal de Sclemm durante una vez el tiempo característico comparado a diferentes valores de γ	41
4.11. Comportamiento de la presión intraocular durante 5 veces el tiempo característico comparado a diferentes valores de γ	42
4.12. La imagen A la evolución de la vacuola para una $\gamma = 0.3$ con respecto del tiempo característico, en la imagen B se muestra la evolución de la vacuola para una $\gamma = 0.03$	43
4.13. La imagen A la evolución de la presión en el Canal de Schlemm para una $\gamma = 0.3$ con respecto del tiempo característico, en la imagen B se muestra la evolución de la presión en el Canal de Schlemm para una $\gamma = 0.03$	43
4.14. La imagen A la evolución de la presión intraocular para una $\gamma = 0.3$ con respecto del tiempo característico, en la imagen B se muestra la evolución de la presión intraocular para una $\gamma = 0.03$	44
4.15. Perfil de velocidades adimensional v para $\chi = 0$ para $\tau = .05$ a $\tau = 1$	45

Índice de tablas

2.1. Propiedades mecánicas de una RT sana	12
2.2. Propiedades mecánicas de una RT glaucomatosa	13
4.1. Propiedades de la membrana	40
A.3. Propiedades físicas y mecánicas del canal de los canales colectores	49
A.1. Propiedades presentes en la red trabacular y en la JCT según el autor describiendo características físicas y mecánicas del sistema de drenaje del humor acuoso.	50
A.2. Propiedades físicas y mecánicas del canal de Schlemm	51
A.4. Propiedades físicas y mecánicas del canal del sistema ocular general	52

Introducción

1.1. Presentación

En este documento se presenta un proyecto de investigación, en donde se plantea un modelo matemático que describe el comportamiento de las vacuolas gigantes en el canal de Schlemm, este comportamiento podría definirse por las propiedades mecánicas de las células que forman las vacuolas y por las características fluido dinámicas del humor acuoso, para definir los parámetros mecánicos estructurales e hidrodinámicos que intervienen en la evolución de las vacuolas gigantes, se plantean simulaciones en elemento finito, estas simulaciones se realizan con datos experimentales realizados por otros investigadores quienes tuvieron las facilidades de realizar pruebas en tejido ocular de origen humano.

En el presente estudio se analizan a las vacuolas gigantes formadas en el canal de Schlemm como foco de atención, debido a que no se ha definido si las vacuolas gigantes son una causa o un efecto del glaucoma.

El glaucoma es una enfermedad que puede generar ceguera total, básicamente esta enfermedad se presenta por el incremento de presión intraocular por problemas de resistencia al flujo en los canales y tejidos de salida del humor acuoso.

Como resultados se tiene un modelo matemático que describe la evolución de las vacuolas gigantes, se observan los comportamientos de las presiones dentro del canal y la presión intraocular; estos resultados aparte de plantear un nuevo modelo para estudios futuros.

1.2. Objetivo

Desarrollar un modelo matemático que describa el crecimiento de una vacuola gigante en la membrana interna del canal de Schlemm, utilizando las propiedades mecánicas de la membrana que forma la vacuola interactuando con las características hidrodinámicas del canal de Schlemm.

1.2.1. Objetivos específicos

Definir si las vacuolas gigantes son la causa o el efecto del incremento en la resistencia al flujo del humor acuoso.

Encontrar experimentos para validar los resultados obtenidos en el modelo matemático, definir modelos con elemento finito que ayuden a entender el comportamiento de las vacuolas y a definir parámetros.

Definir mediante elemento finito si la red trabecular que forma las vacuolas gigantes se comporta como un material elástico o un material hiperelástico.

1.3. Motivación

El glaucoma es una enfermedad crónica degenerativa, esto quiere decir que el avance de la enfermedad va mermando la visión poco a poco. El glaucoma se puede presentar en dos modalidades, una como glaucoma de ángulo cerrado y la otra como glaucoma de ángulo abierto; el de ángulo cerrado se resume como una patología que se desencadena por alguna obstrucción física en los canales o tejidos de drenaje del humor acuoso, se presenta con dolores fuertes y ceguera en cuestión de días. Mientras que el de ángulo abierto tiene factores de riesgo, pero no existe un factor predominante, esto hace que la detección del glaucoma de ángulo abierto sea únicamente sintomática, estos síntomas son poco perceptibles por el paciente por lo que se llega a invertir un año sin tratamiento para declarar clínicamente la patología.

El glaucoma de ángulo abierto es la segunda causa de ceguera a nivel internacional. Se ha probado que por los factores de riesgo la población mexicana tiene una mayor probabilidad de desarrollar glaucoma de ángulo abierto, según el Colegio Mexicano del Glaucoma.

El glaucoma de ángulo abierto es una enfermedad crónico degenerativa, que provoca ceguera por la oclusión del nervio óptico, por el incremento de la presión intraocular; las causas que lo generan aun no son claras pero se han identificado ciertos factores de riesgo, como lo son la edad avanzada, diabetes, presión arterial alta.

En conjunto con los factores de riesgo, se observa un incremento en el crecimiento de vacuolas gigantes dentro del canal de Schlemm, en personas con ojo glaucomatoso por lo que enfoca la investigación en este tema.

La motivación principal para el desarrollo de la presente investigación es generar un modelo útil y capaz de entregar información básica para la formulación de metodologías clínicas que disminuyan los efectos nocivos de esta enfermedad.

1.4. Planteamiento del problema

El glaucoma es una enfermedad crónico degenerativa ocular, causada por diferentes factores; como lo son valores elevados de presión arterial, tabaquismo, diabetes, edad avanzada, entre otros, y de la misma forma se puede presentar en personas que no presentan ningún factor de riesgo. De lo único que si existe certeza es que el 2% de los casos se pueden atribuir a cuestiones genéticas por lo tanto la enfermedad no tiene un origen clínico bien definido. Existen dos grandes teorías, en la primera el incremento de la presión intraocular se genera por efectos de la red trabecular, la segunda teoría infiere el incremento de la presión intraocular debido a problemas de hidrodinámicos de entradas y salidas del humor acuoso referidas al canal de Schlemm; por último problema hidrodinámico se presenta por la formación de vacuolas en la pared interior del canal de Schlemm.

Las vacuolas se forman en personas con glaucoma; sin embargo, en el área médica no se ha podido definir si estas vacuolas gigantes son la causa o el efecto del incremento en la IOP. Por lo tanto se propone analizar a las vacuolas gigantes como un factor determinante en el incremento de la IOP para tal caso se analizará el material del que están compuestas y sus propiedades, basados en el experimento de Pedrigi et. all (33) para definir si la deformación que se genera en las vacuolas produce un incremento en la IOP y con esto generar patología glaucomatosa.

1.5. Metodología

Para diseñar el modelo matemático se propone primero entender la biología y fisiología del glaucoma, segundo buscar en la bibliografía datos mecánicos de los tejidos biológicos involucrados el desarrollo del glaucoma, tercero para incrementar el entendimiento de la fisiología del problema se diseñaran modelos en elemento finito, descri-

biendo el comportamiento de las vacuolas gigantes, el objetivo de resolver los modelos en elemento finito es encontrar valores físicos no descritos en la literatura, y se comparan con los resultados experimentales; se generará el modelo matemático, se validará comparando los resultados con estudios experimentales realizados por otros autores.

1.6. Contribuciones

En este documento se explica el crecimiento de la presión intraocular debido a la formación de vacuolas gigantes, esto involucra que el incremento de la presión intraocular depende de las propiedades y comportamientos de las últimas capas de la red trabecular y también involucra al comportamiento del humor acuoso dentro del canal de Schlemm.

1.7. Estructura de la tesis

Este trabajo está dividido en 5 capítulos, en el primer capítulo se redacta una presentación del proyecto en el que se describen los objetivos principales, las motivaciones, se plantea el problema principal, se hace una descripción a grandes rasgos de la metodología a seguir, se plantean las tesis previas del tema y se ubica el trabajo de investigación realizado.

En el segundo capítulo se muestra el marco teórico, en donde se describe la fisiología de los elementos que intervienen en el incremento de la resistencia al flujo del humor acuoso, también se presentan las diferentes teorías relativas al tema y al final se mencionan algunos experimentos de los cuales se toman valores para realizar la investigación.

En el tercer capítulo se muestra el desarrollo del proyecto, que se divide en dos partes principales. La primera es la obtención de datos y parámetros que se hace mediante simulaciones de elemento finito comparadas con resultados experimentales de otros autores. La segunda parte del capítulo es el desarrollo del modelo matemático que describe la evolución de las vacuolas gigantes.

En el capítulo cuatro se muestran los resultados de los casos de estudios realizados para los análisis en elemento finito, y también se muestran las gráficas del modelo matemático que demuestran la evolución de las vacuolas gigantes y el comportamiento de las presiones dentro y fuera del canal de Schlemm.

Finalmente en el capítulo 5 se muestran las conclusiones a las que se llegó después de realizar el presente estudio y se plantean diferentes trabajos futuros de carácter matemático y médico.

Marco teórico

2.1. Glaucoma

El glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo, la Organización Mundial de la Salud estima que más de 100 millones de personas se encuentran padeciendo esta patología, de los cuales 70 millones serán confirmados y de estos 3 millones ya presentan ceguera bilateral. Por edad, se estima que en promedio entre 1.5% y 2% (1) de la población mundial de más de 40 años presentan esta patología y el 4% de las personas de más de 40 años serán casos confirmados de esta enfermedad (44).

El glaucoma es una neuropatía óptica, progresiva y multifactorial; aunque tiene varios orígenes se puede clasificar en dos grandes grupos: glaucoma de ángulo abierto (GAA) y glaucoma de ángulo cerrado (GAC). La diferencia mecánica se encuentra en el ángulo que se forma entre la córnea y el iris, donde el GAC forma un ángulo fisiológicamente alterado por la falta de flujo de humor acuoso entre la cámara posterior y anterior del ojo, dañando el nervio óptico en poco tiempo. Mientras en el GAA presenta un ángulo abierto entre el iris y la córnea, en la mayoría de los casos se manifiesta por el incremento de la presión intraocular (PIO) generando en ambos casos un daño crónico que va desde una pérdida de visión bilateral hasta la ceguera (11).

2. MARCO TEÓRICO

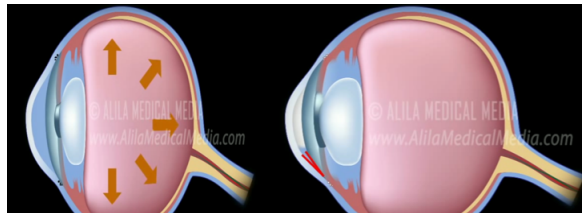


Figura 2.1: Diferencia física entre glaucoma de ángulo abierto y glaucoma de ángulo cerrado

Los sentidos son los medios de transmisión de información para adaptarnos al entorno. El ser humano cuenta con dos ojos, generando una visión en estéreo esto quiere decir que lo que ve un ojo se acompaña o se complementa con lo que ve el otro.

El ojo está formado por tres capas principales: la capa fibrosa que es la parte externa del globo ocular, la capa uveal que es la capa vascular del globo y la capa nerviosa que es la zona en donde se concentran las células neuronales que forman la retina. El ojo se divide en dos cámaras la anterior donde se encuentra la córnea y la posterior que es la cámara interna del globo ocular. (1)

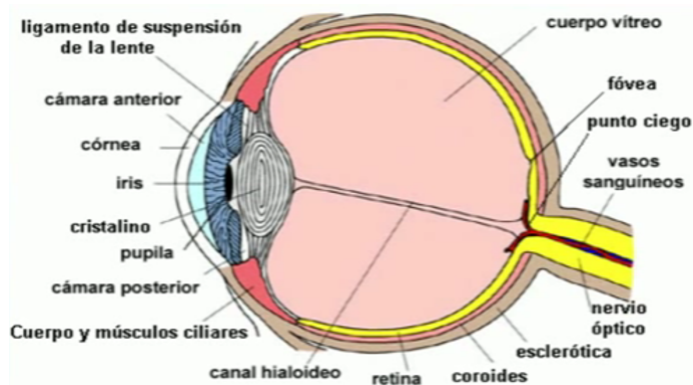


Figura 2.2: Descripción nominal fisiológica del ojo (TUuniversidad).

La capa fibrosa está formada por la córnea, en la protuberancia frontal del globo ocular y la esclerótica que forra el resto del sistema óptico. La cámara anterior se encuentra llena de un líquido conocido como humor acuoso (HA), que se encuentra en contacto con el iris, este tejido se une a la córnea en la base de la protuberancia frontal, con la continuación de la córnea y la esclerótica. El iris se comporta como el obturador de una cámara, regulando la entrada de luz a la pupila; ésta se encuentra en el centro detrás del iris, es el orificio de entrada para la luz. En la parte posterior de la pupila se encuentra el cristalino, es un tejido avascular, modifica el sentido de los rayos de luz

que atraviesan la pupila, el cristalino se encuentra sujeto al cuerpo ciliar, se une a la esclerótica en la intersección con la córnea. El cristalino se sujeta al musculo ciliar por medio de unos pequeños ligamentos que modifican la forma del cristalino para enfocar una imagen en perspectiva o profundidad estos ligamentos se les conocen como zónulas. (1)

Las zónulas, el cristalino y el músculo ciliar están en contacto directo con el humor vítreo, que es tejido conectivo mucoso, este tejido permite que la luz pase a través de él para llegar a la retina y forma la capa nerviosa del globo ocular. Esta membrana es el transductor que convierte la luz en impulsos eléctricos que son convertidas en imágenes por el cerebro. (1)

La retina consta de dos partes importantes la zona fóvea, es el área en la que se tiene una mayor concentración de luz, sirve para realizar mejores enfoques, y la zona del nervio óptico; es un área en la que no hay incidencia de luz por lo tanto es un punto ciego. Junto al nervio óptico se encuentran los vasos sanguíneos, que forman parte de la capa vascular del globo ocular; esta capa se conforma de pequeños conductos que alimentan con flujo sanguíneo a los tejidos del globo ocular, van desde el músculo ciliar hasta detrás de la retina y el nervio óptico (1).

El humor acuoso sirve para nutrir los tejidos intraoculares que no se encuentra vascularizados y también limpia las lentes internas y externas del ojo por medio de un flujo constante.

2.2. Fisiología

Como se muestra en la figura 2.2 el ángulo que se presenta entre el musculo ciliar y la cornea, en la línea de Schwable, representa el tipo de glaucoma que se puede sufrir; esto quiere decir que si entre el musculo ciliar y la cornea se tiene un ángulo cerrado quiere decir que se sufre de un glaucoma de ángulo cerrado que se caracteriza por sufrir de obstrucciones físicas en los medios de drenaje del humor acuosos y ser muy doloroso. Por otra parte si entre el musculo ciliar y la cornea se tiene un ángulo abierto se supone que se sufre de glaucoma de ángulo abierto que no presenta síntomas notorios y también supone la existencia de una resistencia al flujo en los medio de drenaje del humor acuoso pero sin un origen claramente establecido.. (1).

El humor acuoso entonces tiene dos vías de salida, para este estudio nos interesa conocer la vía que maneja el mayor porcentaje de salida de humor acuoso; en esta vía el humor acuoso pasa al torrente sanguíneo después de pasar por la red trabecular, que

es una membrana porosa que se encuentra en la parte exterior del iris, después de pasar por la red trabecular el fluido pasa al un canal que se encuentra al rededor del iris y se le conoce como canal de Schlemm, de este canal el humor acuoso sale a través de los canales colectores, estos son pequeñas perforaciones alrededor del canal que llevan al humor acuoso hasta el torrente sanguíneo. (4).

El incremento de la presión intraocular genera ceguera debido a que la conexión entre el ojo y el cerebro es el nervio óptico, que se comporta como un cable para transmitir datos, este nervio se puede romper o dañar con la deformación del globo ocular por el incremento de presión interna. (34).

2.3. Proceso de drenaje del humor acuoso

El HA se produce en el cuerpo ciliar en la cámara posterior del ojo, viaja entre las zónulas bañando al cristalino, pasando por la parte interna del iris y saliendo de la cámara posterior a través de la pupila para llegar a la cámara anterior del ojo y limpiar la córnea.

Al final el humor acuoso sale del ojo filtrándose por las redes trabeculares y llegando al Canal de Schlemm que lo lleva a unos canales colectores, lo conducen de regreso al torrente sanguíneo (35).

El HA tiene dos vías de drenaje, la primera ruta de evacuación es a través del músculo ciliar, en su parte más cercana a la esclera, se desechan entre 10 % y 20 % del HA total. En los últimos estudios se ha podido comprobar, en jóvenes sanos el porcentaje sube a 25 % y 57 % (26). Esta vía de salida no es afectada por la presión.

La segunda vía de drenaje es por medio del CS por la cual pasan entre el 80 % y el 90 % del fluido producido por el cuerpo ciliar. Antes de llegar al CS pasa por la red trabecular (RT) por medio de dos formas uno es intercelular donde el HA fluye a través de pequeños espacios intercelulares y la otra es transcelular donde el HA pasa entre las células por medio de invaginación formando vacuolas gigantes de HA (26) después de pasar al CS se dirige a unos canales colectores que son la entrada al flujo sanguíneo (38).

En la RT y el CS se presenta la mayor resistencia al flujo debido a que son los dos medios porosos con la mayor concentración de tejido endotelial, donde pasa el HA, en estas capas, se propone una reducción del flujo de HA o un incremento en la resistencia al flujo, de esta forma se incrementaría la cantidad de HA en las cámaras posterior y

anterior del ojo, aumentando con esto la IOP (19).

La salida normal del HA es de 0.1 a 0.4 ml/min/mmHg, que se puede ver afectada por diferentes factores como: la edad, variación de temperatura en el ojo, cambiar la concentración de oxígeno en HA , el uso de fármacos y por el cambio de la presión intraocular debido a la postura de la persona (34).

2.4. Descripción de la red trabecular

La red trabecular (RT) se localiza en el ángulo que se forma entre la córnea y el iris, está sirve para drenar el humor acuoso, su límite interno es la línea de Schwable, la parte externa colinda con el espolón de la esclera y en las partes lateral se une con el CS. La RT está formada por láminas de tejido conectivo delgadas, planas recubiertas de tejido endotelial. En general la RT está formada por tres capas de tejido conocidas respectivamente como el trabéculo uveal, el trabéculo corneoescleral y el trabéculo yuxtacanalicular o cribiforme (10).

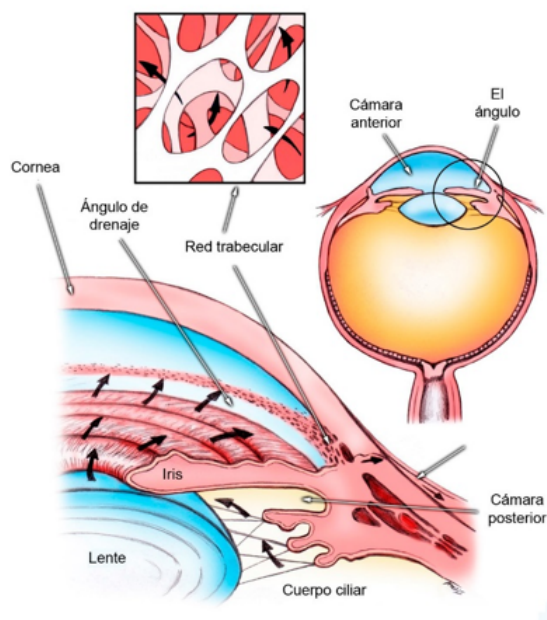


Figura 2.3: Ubicación de la Red trabecular (Curiosi,2013)

2.4.1. Trabéculo uveal

El trabéculo uveal tiene en su parte posterior al cuerpo ciliar y la raíz del iris, está formado por laminillas de tejido conectivo y está recubierto de células endoteliales estructuradas en forma tridimensional, esta capa consta de grandes espacios intertrabeculares en donde las células se organizan de manera radial (28).

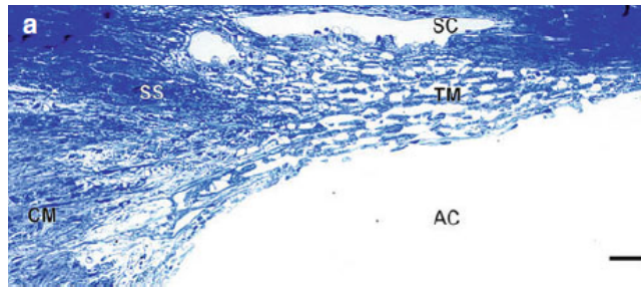


Figura 2.4: Red trabecular AC cámara anterior del ojo, TM red trabecular, SC canal de Schlemm. (24)

2.4.2. Trabéculo corneoscleral

Esta red está en contacto con la malla trabecular uveal, está formada por células conjuntivas recubiertas por células endoteliales donde las células de tejido conectivo se localizan en un patrón de distribución circunferencial, el núcleo de las células de cada lámina es rico en glicoproteínas, ácido hialurónico, colágeno y fibras elásticas (28).

2.4.3. Trabéculo yuxtacanalicular o cribiforme(JCT)

Se encuentra junto al CS contiene células alargadas ordenadas por capas dispersas dentro de una matriz extracelular, formada por fibras elásticas y de colágeno. Es la capa que ofrece mayor resistencia al flujo de HA debido a que éste tiene que pasar por espacios intercelulares de aproximadamente 1.5μ (21).

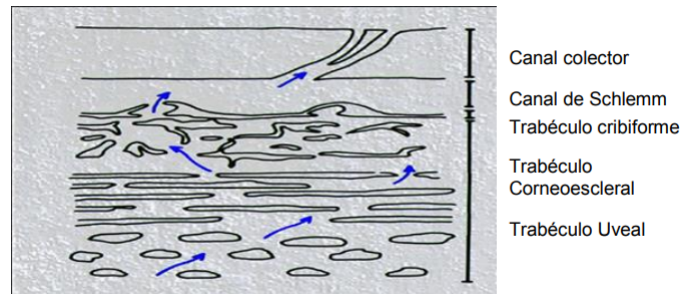


Figura 2.5: Representación de las mallas trabeculares

El Canal de Schlemm se encuentra en la parte externa del ángulo iridicórneo, está recubierto por células endoteliales en forma de huso (célula elíptica de alargada) y la pared externa por células lisas que contienen a los canales colectores.

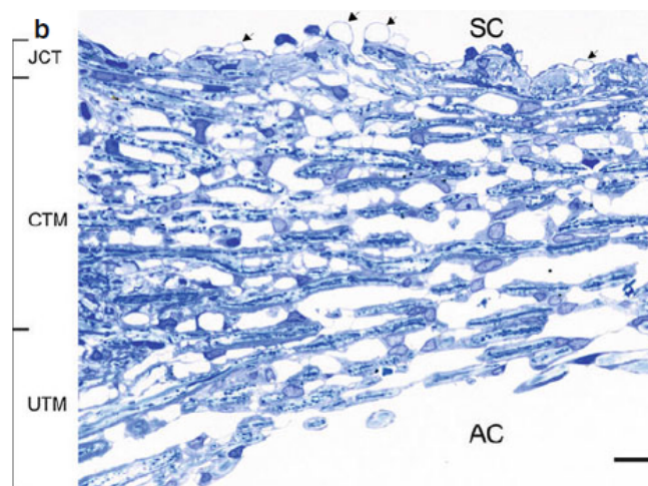


Figura 2.6: Red trabecular y las capas que la componen, AC cámara anterior, UTM trabéculo uveal, CTM trabéculo córneoesclearal, JCT Trabéculo yuxtacanalicular o cribiforme y SC Canal de Schlemm. (24)

La red trabecular se comporta como un medio poroso por el cual fluye el HA, para reintegrarse al flujo sanguíneo, en esta RT existen diferentes capas pero para algunos autores definen que la RT tiene una resistencia al flujo solo en las capas ubicadas cerca al canal de Schlemm por lo tanto, describen a la RT caracterizando solo la capa JCT y se presenta en la Tabla (del apéndice) una serie de valores que caracterizan a la RT según autor.

2. MARCO TEÓRICO

En la tabla A.2 se muestran algunos valores y propiedades del canal de Sclemm que se han utilizado para poder describir el flujo del HA en este mismo.

2.5. Valores característicos tejido sano

Descripción	Valor	Referencia
Permeabilidad en el drenado de (K) m^2	7×10^{-15}	(22)
Porosidad general del tejido ocular	0.21604	(22)
Permeabilidad en intervalos m^2	7.59×10^{-14} — 5.33×10^{-15}	(22)
Módulo de Young	4.0—2.2 kPa	(27)
Módulo de Young RT sana por pruebas	2.7—0.7 kPa	(27)

Tabla 2.1: Propiedades mecánicas de una RT sana

2.6. Valores característicos tejido glaucomatoso

Descripción	Valor	Referencia
Permeabilidad en el drenado de (K) m ²	2.3 X10 ⁻¹⁵	(22)
Porosidad general del tejido ocular	0.15653	(22) (29)
Permeabilidad en intervalos m ²	3.36X10 ⁻¹⁵ —5.27X10 ⁻¹⁶	(22) (29)
Módulo de Young tejido glaucomatoso	80.00—32.5 kPa	(29)

Tabla 2.2: Propiedades mecánicas de una RT glaucomatosa

2.7. Fisiología del humor acuoso

El HA tiene una concentración de proteínas de 0.1 *mg/ml* (43), se produce en un rango de 2 a 3 $\mu\text{L}/\text{min}$ en un periodo de muestreo de 1.5 a 2 horas (9), con un porcentaje de agua de 99.10% (2), el HA tiene una densidad de 1000 kg/m^3 (18), con un flujo constante de 2.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ o 6.7X10⁻³ $\mu\text{L}/\text{s}$ (26) y una viscosidad de 1X10⁻³ $\text{Pa} \cdot \text{s}$ (18), el tiempo de residencia del HA en el ojo es de 100 min (40), el flujo de producción es de 1.5-3.0 $\mu\text{L}/\text{min}$ (9), La viscosidad a 37 C es de 7.5X10⁻⁴ $\text{kg}/\text{m} \cdot \text{s}$; para uso del humor acuoso en análisis de dinámica de fluidos se puede considerar que este se comporta como agua, esto es, como un fluido newtoniano, viscoso con propiedades invariantes. (6).

2.8. Hipótesis de mecanismos de la red trabecular que incrementan la resistencia al flujo

Las células de la red trabecular (RT) están sujetas a diferentes cambios que pueden incrementar la resistencia al flujo del Humor Acuoso (HA) como lo es el envejecimiento celular, pérdida de células trabeculares, engrosamiento de los miembros basales, la

compactación y ensanchamiento de las lamelas de la trama uveal y corneoesclera, en la oclusión de los espacios trabeculares. Por todo este se puede definir entonces que la RT no es solo un filtro sino que también es un regulador activo del flujo de HA (37).

Se han identificado algunos mecanismos que pueden generar fallos en la relación de producción y drenaje de HA que están ligados directamente con las funciones de la RT que son la capacidad fagocítica de las células trabeculares, contracción y relajación del tejido trabecular, regulación del volumen celular y composición de la matriz extracelular.

2.8.1. Capacidad fagocítica

Las células de la RT son capaces de fagocitar (alimentarse de), células que se desprenden del tejido avascular de la sección anterior del ojo, lo hacen interactuando con células reticuloendoteliales que pueden englobar y degradar células. Un ejemplo de esto es el glaucoma pseudo exfoliativo en el que se desprende una porción de tejido fibrilar del cristalino, iris o epitelio ciliar no pigmentado que genera una oclusión en la RT (12).

2.8.2. Regulación de la composición de la matriz extracelular

La RT está compuesta por diferentes células las cuales contienen diferentes compuestos entre los cuales destacan; colágeno, elastina, laminina, fibronectina y heparanoglicanos; todas ellas proteínas que se pueden degradar con las secreciones de diferentes enzimas y metaloproteinasas. Todas estas sustancias se están generando constantemente a niveles diferentes con el objetivo de mantener el flujo de HA a través de la RT; cuando hay un desbalance en la producción de estas sustancias se puede generar un cambio en la resistencia al flujo de HA debido al cambio de propiedades reológicas de la RT. En el trabajo de Sullivan et. al (?), se propone que el glaucoma se genera por esteroides que se acumulan en los espacios trabeculares glucosaminglicanos, elastina, fibronectina y una proteína en respuesta a los esteroides conocida como (TIGR), esta última por si sola es capaz de ocluir la RT (12).

2.8.3. Contracción y relajación de las células trabeculares

El HA contiene endotelina, bradikinina, ATP, prostaglandinas E2, serotoninas, adenosina que son secretadas por los tejidos que componen el sistema de la cámara anterior,

éstos se unen a las células de la RT que activan la vía de la Rho/Rho-kinasa, que es una vía metabólica que se relaciona con la elevación de calcio intracelular, esto genera la cadena ligera de la miosina que es fosforilada y se produce una contracción celular mediante la polimerización de la actina y la formación de adhesiones focales, así disminuyendo el flujo de HA. El mismo efecto se genera con la entrada excesiva de ATP que activa diferentes receptores purinérgicos que provocan un incremento brusco del calcio intercelular, llevando a una contracción de la RT (12).

2.8.4. Cambios en el volumen y forma de las células trabeculares

El volumen de las células determina directamente la resistencia al flujo que se puede encontrar en la RT. El volumen de las células está regulado por diferentes mecanismos, destacando la activación de canales iónicos, bombas y transportadores de membrana como lo son canal de Cl⁻, BKCa y transportador Na⁺/K⁺/2Cl⁻ los que son modulados por el caintracelular, el óxido nítrico, los cannabinoides, concentraciones de ATP y AMPc, receptores purinérgicos, tensión de la membrana y aumento de volumen celular.

El estado iónico de cada célula acompañado de un estado pasivo de agua permite a las células regular su volumen por medio de bombas iónicas Cl⁻ y K⁺ y los canales metabólicos como BKCa. Parte importante de la regulación del volumen de las células está directamente relacionado con los niveles de ATP en estas y por lo tanto en el HA (12).

2.9. Vacuolas gigantes

En la última capa de la red trabecular que se encuentra en el trabeculo uveal, formando parte de la capa exterior del Canal de Shlemm que se conecta con los canales colectores, se forman estructuras que se conocen como vacuolas gigantes (36). Estas vacuolas se generan en la mayoría de los casos de patología glaucomatosa; y se encuentran presentes en diferentes concentraciones. Las vacuolas se encuentran en la pared del CS muy cercanas a la posición de los canales colectores (36). En la figura 2.7 se muestra la diferencia entre un CS libre de vacuolas gigantes (A) y una saturado con vacuolas gigantes (B). La imagen A un caso típico de un CS para una persona sin patología ocular y joven; mientras que la imagen B muestra un caso común de un CS que pertenece a un individuo con patología glaucomatosa y por lo general de edad avanzada (33) (31).

Las vacuolas se pueden presentar en casos de personas sanas y enfermas por glaucoma, también es cierto que en las enfermas existe una tendencia a generarse de mayor

2. MARCO TEÓRICO

tamaño y frecuencia. La presencia de las vacuolas gigantes en la pared del CS y la red trabecular pueden ser una causa o un efecto del incremento de la IOP (32) (41).

Según la literatura se ha trabajado con vacuolas en laboratorio para obtener diferentes propiedades como se revisó en las tabla 2.1 y tabla 2.2. En el Department of Bioengineering, Imperial College London se trabajó con tejido trabecular al cual se le aplicó una presión por medio de un fluido para generar una perfusión en la membrana sobre un volumen líquido, este experimento se realizó a tejido humano extraído de un cuerpo sin vida y la prueba se realizó antes de cumplidas la horas del deceso; con el objetivo de tener valores muy cercanos a lo que sucede en la red trabecular y el CS en vivo. Se realizaron dos pruebas en una se realizó con una presión sostenida durante 25 minutos de 2 mmHg y otra de 6 mmHg debido a que la primera representa en promedio la diferencia entre IOP y presión venosa para un sistema ocular sano y la de 6 mmHg representa la diferencia de presiones en una persona con ojo glaucomatoso (33).

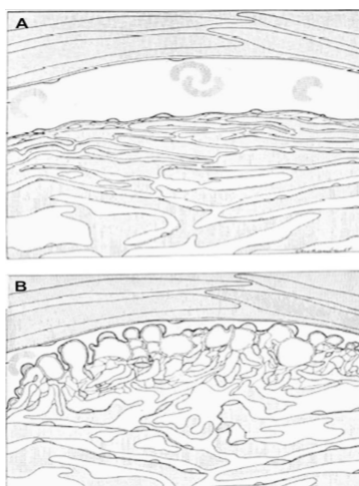


Figura 2.7: La imagen A se muestra un CS sin vacuolas presentes, mientras que en la imagen B se muestra un CS saturado por vacuolas gigantes que se generan por la perfusión del HA entre la red trabecular y el CS esta (25).

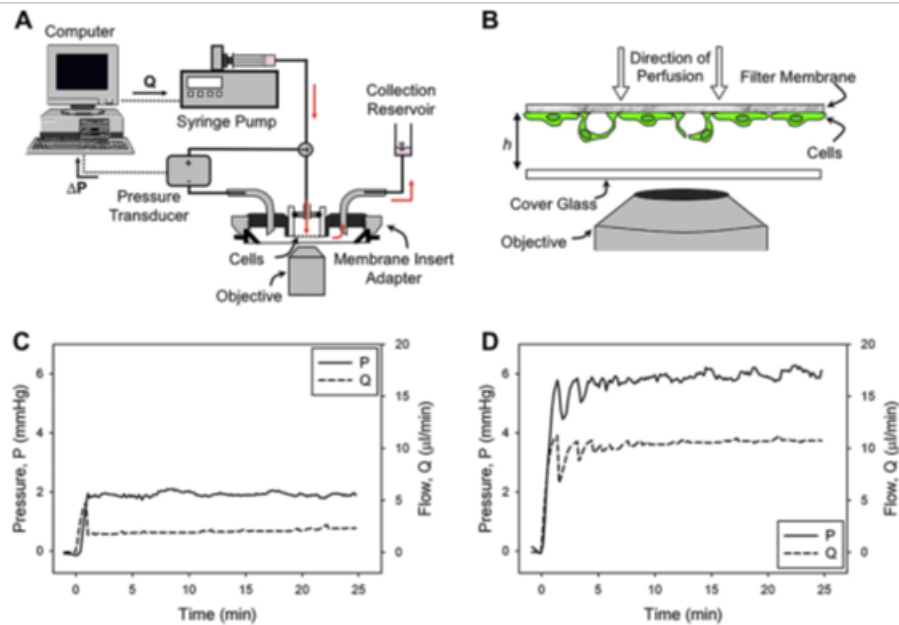


Figura 2.8: La imagen A se muestra un diagrama de las pruebas en la imagen B se muestra el arreglo de la membrana para aplicar la carga, en la imagen C y D se muestra la distribución de presión durante 25 minutos. (33)

Los resultados que presentan del estudio son para una presión intraocular de 2 mmHg. En promedio se tiene una membrana inflada con una longitud de $46 \mu\text{m}$, ancho de $26 \mu\text{m}$, una altura de $14 \mu\text{m}$ y un espesor de $2.4 \mu\text{m}$. Para el experimento de 6 mmHg se obtuvo en promedio una longitud de $64 \mu\text{m}$, un ancho de $33 \mu\text{m}$, una altura de $21 \mu\text{m}$ y un espesor de $1.7 \mu\text{m}$. En la figura 2.9 se muestra un resultado de la prueba. Se observa que las vacuolas se incrementan formando una especie de semi circunferencia con una base plana, se muestra en la imagen también que la membrana presenta porosidad y en su corte transversal se observa que el espesor de la geometría es prácticamente constante.

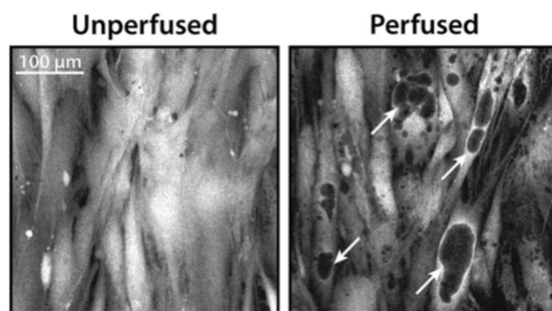


Figura 2.9: La imagen de la izquierda la membrana antes de ser sometida al proceso de perfusión y en la derecha se señalan los efectos del incremento de la presión y marca la presencia de vacuolas. (33)

En la figura 2.10 se muestra en imagen 3D una vacuola sobre tejido trabecular y se muestra además el corte de la vacuola en su sección normal y transversal identificando un orificio de entrada del humor acuoso. (33)

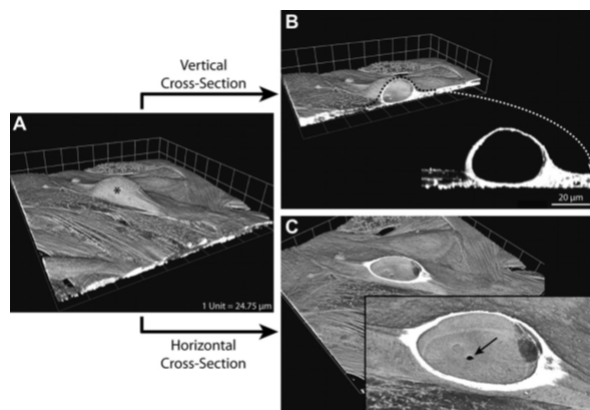


Figura 2.10: Imagen A se muestra una tomografía en 3D de una vacuola, en la imagen B se muestra un corte transversal de la vacuola en la que se observa su forma semiesférica y en la imagen C se muestra el orificio de entrada de HA a la vacuola (33).

2.10. Antecedentes

Debido al desconocimiento de las causas del glaucoma se ha incrementado el número de estudios en los últimos años, tratando de explicar los mecanismos que promueven la neuropatía. Uno de los factores es la dinámica del HA, por lo que se requiere describir

qué es lo que pasa en esta zona específicamente en términos de presión.

Se han hecho modelos matemáticos para describir el paso del HA a través de las paredes que conforman el canal de SC. (30) propuso un modelo puramente resistivo, siendo la capa interna de CS la que mayor resistencia opone al flujo; el concluyó que el CS colapsa en su totalidad debido a la resistencia que opone al flujo la capa interna del CS.

Otro intento fue el que realizaron (5), que propusieron una discusión sobre la influencia de las propiedades de la TM cuando se considera como un material elástico con resistencia proporcional al incremento de IOP; con este modelo de la RT se presentan ecuaciones no lineales, por lo que se vieron en la necesidad de modificar el camino de su trabajo suponiendo al CS como una tubería con dos secciones transversales una elíptica y una circular, con cuatro consideraciones principales: la pared externa en contacto con la TM es porosa y colapsable, el flujo es estable, laminar, Newtoniano, incompresible y viscoso; todos los CC son equidistantes, y por último la pared interna del CS colapsa en función de IOP.

$$\frac{1}{\mu} \frac{dP}{dz} = \frac{d^2 V_z}{dx^2} + \frac{d^2 V_z}{dy^2} \quad (2.1)$$

$$\frac{d^2 P}{dz^2} - m^2 P(z) = m^2 P_I \quad (2.2)$$

En las ecs. 2.1 y 2.2 se describe el movimiento y presión del fluido dentro de la pared interna del canal como una función de la IOP. En el trabajo se determina el valor de IOP en que la TM colapsa sobre el CS. Para encontrar una solución se supone un perfil de velocidades para una sección transversal elíptica del canal y otro perfil para el caso de una sección circular. En los resultados se muestra que el canal colapsa cuando su sección transversal es circular y lo hace de manera más rápida que la sección elíptica debido a la resistencia que ejerce la capa interna de CS que lo que pueda suceder en las capas del TM.

Johnson modeló el flujo de HA en la TM y CS con objetivo de identificar las causas que incrementan la IOP (22). En el modelo se consideró que la TM se comporta como una serie de resortes lineales independientes, además se asumió que el colapso no necesariamente sucede en todo el CS sino en las partes cercanas a los CC y que esto último pasa si la pared interna del CS incrementa su resistencia al flujo proporcionalmente al incremento de la IOP. El modelo se representa en la figura 2.11 y las ecs. 2.3 a 2.5, que describen el comportamiento del fluido a través y dentro del CS, para obtener la

2. MARCO TEÓRICO

solución se suponen los valores geométricos (h, w) siendo h la altura del canal y w el ancho del canal, así como las propiedades de los materiales (R_w, E) que son el modulo de elasticidad y la constante de los resortes del modelo respectivamente.

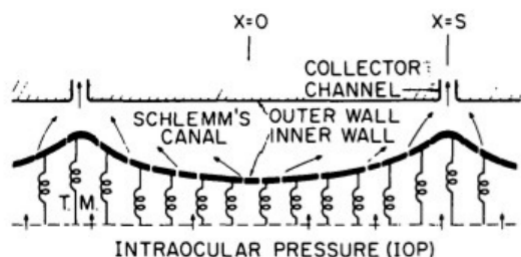


Figura 2.11: Modelo de CS de Johnson (22) en donde la TM se representa por resorte lineales independientes que forman una pared permeable.

$$\frac{dQ(x)}{dx} = \frac{IOP - P(x)}{R_w} \quad (2.3)$$

$$\frac{dP(x)}{dx} = \frac{12\mu Q(x)}{wh^3(x)} \quad (2.4)$$

$$\frac{h(x) - h_0}{h_0} = \frac{P(x) - IOP}{E} \quad (2.5)$$

Con los resultados obtenidos del modelo se concluyó que el glaucoma primario de angulo abierto (POAG) se genera en la pared interna del CS; el POAG tampoco es causado por la debilidad del TM, y por último se afirma que la resistencia aumenta en la pared interna de CS por efecto y causa del incremento en la IOP.

Es interesante conocer como se comportan los medios porosos de la TM. El comportamiento de los medios se ve influenciado por la cantidad de fibras de colágeno y elastina, que modifican las propiedades reológicas en función de la densidad de dichas proteínas (11). Por lo tanto se buscan diferentes modelos que representen un cambio de propiedades reológicas de un tejido, en función de la cantidad y degradación de colágeno y/o elastina.

Diversos estudios relacionados con el modelado de las propiedades del colágeno/elastina, se han enfocado en explicar lo que sucede en la arteria abdominal cuando se presenta un aneurisma como lo presentan en sus modelos (3) (16); que han perfeccionado sus modelos con el paso de los años.

En la literatura revisada, no se ha encontrado ningún modelo en el que se intente explicar el origen del glaucoma por efecto de la formación de las vacuolas gigantes, pero si de han encontrado modelos en elemento finito de las vacuolas formándose.

Por otra parte, se describen las vacuolas por medio de imágenes obtenidas de microtomografías, se describe el comportamiento y crecimiento de las vacuolas gigantes por Overby en 2009 (32), se toman la descripción de las vacuolas, después con las imágenes se describen como micro ambientes todo lo que sucede dentro de la vacuola, aquí se define que la vacuola es un medio para transportar HA de la red trabecular hasta el SC, se propone que el incremento de la IOP se puede generar en estas membranas (32), se toman las medidas promedio de las vacuolas.

Propone Stamer en el 2015 que las vacuolas tienen una relación con el desarrollo de glaucoma de ángulo abierto, planteando que los pacientes con esta patología sufren de una reducción en el espesor de la membrana que recubre al canal de Schlemm, con variaciones en su porosidad desencadenando el crecimiento de vacuolas gigantes (41), se marca una relación entre los tejidos glaucomatosos y la formación de vacuolas.

Pedrigi en el 2011 realiza un estudio de perfusión sobre tejidos de la red trabecular en donde aplica 2 mmHg y 6 mmHg sobre una membrana de red trabecular, aquí presenta una serie de resultados se observan las geometrías largo, ancho, espesor de las células y la deformación máxima después de la perfusión (33). De la misma forma Vargas-Pinto genera un análisis por medio de elemento finito, en donde utiliza una presión en una de sus paredes utilizando módulos de elasticidad medidos en la membrana externa de la célula y módulos de elasticidad del interior de la membrana, se obtienen las imágenes de una microtomografía, se toman de los resultados los valores de la geometría de las células presentadas (45). Se han modelado diferentes membranas en crecimiento por efectos del tránsito de un fluido por alguna de sus paredes, pero en especial un modelo que describa la evolución de una vacuola gigante en el canal de Schlemm no; en cambio han realizado modelos geométrico que se extraen de microtomografías, se les colocan propiedades medidas de manera experimental, como lo son los módulos de elasticidad, y se les aplica una presión para compara los resultados del análisis numérico y el experimento.

Esto se realizó por Vargas-Pinto quien presentó una serie de modelos resueltos por medio de elemento finito, se caracterizó por colocar al menos dos módulos de elasticidad por célula, el primero para definir las propiedades de la membrana, el segundo para definir las propiedades internas de la célula; comparando con los resultados experimentales, se resalta que las células se deformaban al máximo protegiendo la integridad del núcleo de la célula, esto es, variaban su espesor conservando siempre al núcleo con el

2. MARCO TEÓRICO

máximo espesor, de aquí podemos concluir que un modelo adecuado debe incluir una vacuola de espesor constante sin importar su deformación.

3.1. Simulación elemento finito

Para encontrar los valores de las propiedades mecánicas de la membrana se propone seguir con los siguientes pasos: proponer una geometría y definir el valor de deformación máxima equivalente al 20-50 % el ancho del CS después selecciona las ecuaciones que mejor que describan el fenómeno para el análisis, a continuación cambiar los valores en función de la ecuación constitutiva e identificar un comportamiento, para encontrar los valores característicos del material para los cuales se puede dar una deformación cercana al 20-50 %.

3.1.1. Modelo material elástico

Después de analizar la literatura (33) (45) se supone que la vacuola tiene un comportamiento lineal, y se maneja como un material isotrópico, con una densidad constantes y las propiedades del material se definen por medio del módulo de elasticidad y en coeficiente de Poisson, los cuales van de 2.2 kPa -80 kPa y el coeficiente de Poisson es de 0.49 y la densidad es de 1200 kg/m^3 para tejido endotelial como se muestra en la tabla A.4 y tabla 2.1.

El modelo del análisis numérico es similar al realizado para el material hiperelástico solo que se utilizan los datos del material isotrópico lineal y el método de análisis es combinado para poder alcanzar deformaciones muy grandes, se usa el método lagrangiano para seguir cada parte del cuerpo y cuando existen desplazamientos muy grandes se utiliza el método euleriano en el que no se deforma la malla del cuerpo sino que se sigue al objeto en una malla en el espacio. Para buscar los resultados obtenidos en el experimento de (32) se suponen dos modelos, como se muestran en la figura 3.1, uno con un área de contacto de $26\mu\text{m} \times 46\mu\text{m}$ con un espesor de $2.4\mu\text{m}$. A esta membrana

3. DESARROLLO

se le aplicará una carga se 2 mmHg con el objetivo de determinar el módulo de Young para el que la deformación máxima sea de aproximadamente $14\mu m$.

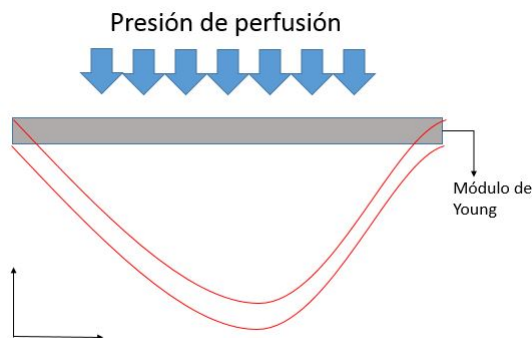


Figura 3.1: Diagrama para el análisis numérico de la membrana como material elástico.

El siguiente modelo es con un área de contacto de 33 X64 con un espesor de $1.7\mu m$, a esta membrana se le aplicará una carga se 6 mmHg para el módulo de Young para el que la deformación máxima sea de aproximadamente $21\mu m$. En la figura 3.2 se muestra el comportamiento de la deformación en función del módulo de elasticidad para una presión de perfusión de 2 mmHg y 6 mmHg (33).

3.1.2. Modelo material hiperelástico

Se propone un material hiperelástico, empleando la ecuación de Ogden de primer orden:

$$\sigma = \left[\mu \left(\lambda^\alpha - \lambda^{\alpha/2} \right) \right] / \lambda \quad (3.1)$$

Esta eq. 3.1 constitutiva se seleccionó debido a que permite deformaciones superiores al 700% y solo se necesita indicar un esfuerzo de referencia μ , una constante de comportamiento exponencial α y los valores de deformación presentes en el material λ . Al no tener información del comportamiento del material se realizan combinaciones de estos valores para encontrar una deformación que sea del orden del 200-500% el espesor. El valor de λ indica la deformación que sufre el material hiperelástico, este dato se encuentra, definiendo la deformación que sufre una placa hasta llegar a una forma semiesférica que se asemeja al crecimiento de una vacuola. Entonces, para hacer este análisis numérico se supone una sección de $10\mu m$ con un espesor de $1\mu m$, al que

se le aplica una presión de 600 mmHg; que representa el diferencial de IOP y presión venosa, como se muestra en la figura 3.2 , en una de sus caras más amplias mientras se fija el contorno de la superficie de trabajo (33).

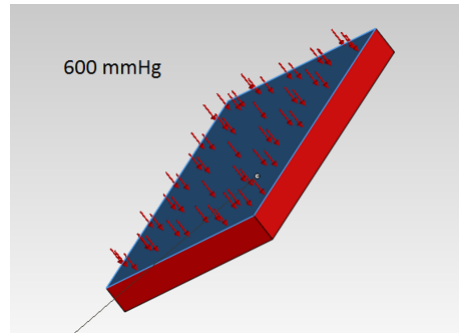


Figura 3.2: El diagrama para el análisis numérico de la membrana como material hiper-elástico.

3.1.3. Modelo elemento finito interacción fluido sólido

Se plantea una membrana con medidas promedio de una vacuola la cual es de $45\mu m$ por $32\mu m$, un espesor de $2\mu m$, con un módulo de Young uniforme de 40000 Pa, se propone que la membrana tenga en su centro una perforación, para análisis del fluido se consideran dos volúmenes del control del tamaño de la membrana con una altura de $60\mu m$ que se unen por la cavidad formada por la perforación en la membrana; los bordes de la membrana se comportan como una geometría fija, mientras que a la membrana la afecta la presión generada por el flujo del humor acuoso, las velocidades de entrada de 1.2×10^{-15} hasta 1.2×10^{-14} m/s (13).

3.2. Modelado matemático

De acuerdo a la estructura de las vacuolas gigantes descritas por otros autores (33) y (45), se propone un modelo simplificado de las estructuras vacuolas, red trabecular y SC, figura 3.3. En donde h representa la deformación de la membrana, mientras que, h_0 representa la posición original de la membrana, P_{sc} la presión dentro del canal de Schlemm, P_{IOP} es la presión en la red trabecular, P_v es la presión venosa, Q representa el caudal que pasa a través del canal, L la longitud de una célula capaz de generar una vacuola. En este modelo simplificado se considera que la pared inferior del canal se

3. DESARROLLO

encuentra fija mientras que la superior es una membrana que se puede desplazar. Para el análisis se considera una sección rectangular con profundidad b igual a la unidad, y se toman como referencia los eje x y z respectivamente.

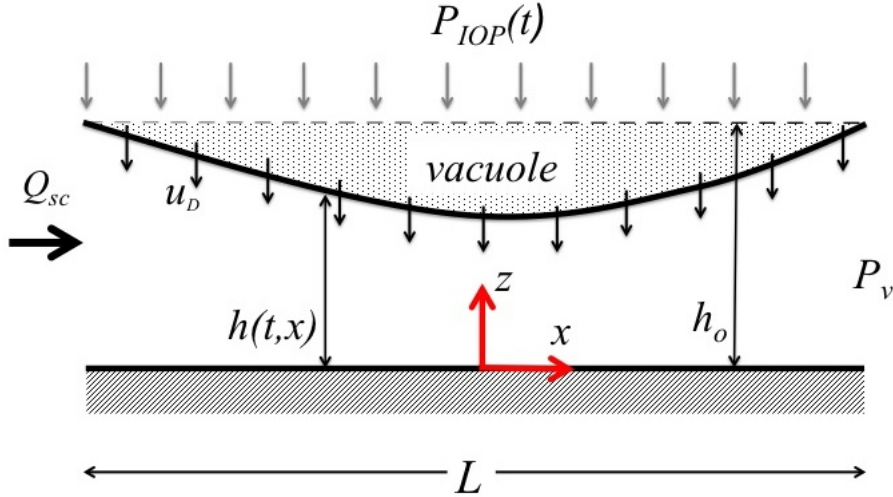


Figura 3.3: Modelo simplificado de crecimiento de una vacuola gigante.

La pared superior del SC tiene propiedades elásticas, debido a que los resultados del análisis de elemento finito indican que la membrana tiene un comportamiento que se aproxima al análisis de la membrana elástica., por lo que, tomando a la ley de Hooke como la ecuación constitutiva de la pared, en una primera aproximación, de la siguiente forma:

$$\Delta P = \alpha E \quad (3.2)$$

Donde ΔP es el cambio de presión entre el humor acuoso y la red trabecular, α es la elasticidad del material y E representa la deformación de la pared. Usando la definición de deformación para un material sólido y considerando el área transversal del canal como $A = hb$, la deformación se puede expresar de la siguiente manera (20).

$$E = \frac{A - A_0}{A_0} = \frac{h - h_0}{h_0} \quad (3.3)$$

Sustituyendo la eq. 3.2, definición de la deformación en la eq. 3.3 la diferencia de presiones se puede expresar en los siguientes términos.

$$\Delta P = P_{TM} - P_{SC} = \frac{\alpha}{2} \left(\frac{h - h_0}{h_0} \right) \quad (3.4)$$

Se realiza un balance de masa, como se muestra en la figura 3.4, en una sección del canal considerando: \dot{m}_D representa el flujo de masa que cruza a través del tejido trabecular y \dot{m}_2 es el flujo másico que viaja por el canal de Schlemm; por lo tanto se puede representar el balance de masas como se muestra en la siguiente ecuación.

$$-\frac{\partial \dot{m}_D}{\partial x} dx + \dot{m}_D = \rho b dx \frac{\partial h}{\partial t} \quad (3.5)$$

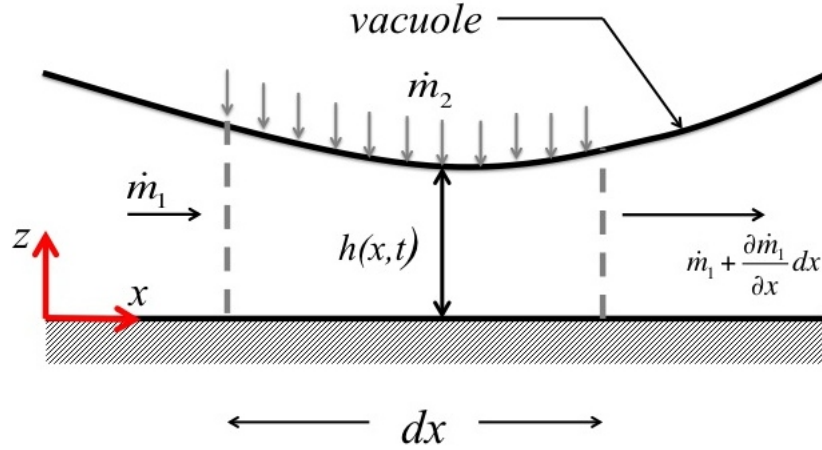


Figura 3.4: Balance de masa en el canal de Schlemm considerando un diferencial de longitud del canal.

Donde ρ representa la densidad del fluido, dx representa el cambio que sufre el balance de masas respecto al eje horizontal. Analizando la física del problema se obtienen las siguientes relaciones: $\dot{m}_D = bu_D dx \rho$ y $\rho Q_{SC} = \dot{m}_2$ donde u_D representa la velocidad del fluido a través de la membrana trabecular y Q_{SC} representa el caudal en el canal de Schlemm. Utilizando estas relaciones se puede llegar a la siguiente expresión.

$$-\frac{\partial Q_{SC}}{\partial x} + bu_D = b \frac{\partial h}{\partial t} \quad (3.6)$$

En lo que respecta a la dinámica del fluido dentro del canal rectangular, se considera que el humor acuoso es prácticamente agua (8), por lo que se considera un fluido newtoniano con propiedades constantes y se puede describir con las ecuaciones de Navier Stokes despreciando los efectos gravitatorios, esto es:

3. DESARROLLO

$$\rho \left(\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + w \frac{\partial u}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P_{SC}}{\partial x} + \mu \left[\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right] \quad (3.7)$$

$$\rho \left(\frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial x} + w \frac{\partial w}{\partial z} \right) = -\frac{\partial P_{SC}}{\partial z} + \mu \left[\frac{\partial^2 w}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} \right] \quad (3.8)$$

Donde u es la posición en la dirección x , w es la posición en la dirección z , ρ es la densidad del humor acuoso, μ es la viscosidad del humor acuoso, P_{SC} es la presión dentro del SC y t es el tiempo. Para la solución del problema se siguen las siguientes condiciones de frontera, se tiene un número de Reynolds $Re \ll 1$, y la relación de esbeltez $\varepsilon = h_0/L$ es muy pequeña, de acuerdo a los datos medidos por Vargas-Pinto (45).

De las ecuaciones (3.14) a (3.8) se considera que u representa la velocidad del fluido en el eje x y v representa la velocidad en el eje z .

Para relacionar la IOP con el flujo del HA en el SC, se utiliza la ley de Friendenwald (Fitt, 2017), en esta ecuación se relaciona a la IOP con el cambio de flujo entre las cámaras del ojo.

$$\frac{\partial P_{IOP}}{\partial t} = KP_{IOP}(Q_{in} - Q_{out}) \quad (3.9)$$

En la ecuación (3.9), Q_{in} representa al flujo de HA que entra en la cámara anterior del ojo, Q_{out} es el flujo de drenaje del HA que va a los canales colectores, y K representa la resistencia que oponen los tejidos intraoculares.

Las condiciones de frontera son: a) un flujo constante de HA en la cámara anterior del ojo; b) las paredes laterales del CS son impermeables; c) se considera que el análisis se realiza para el centro de la célula que forma la vacuola gigante por lo tanto se tiene una condición de simetría del lado izquierdo; d) el HA se drena a los canales colectores a una presión venosa constante del lado derecho del CS; e) en las paredes superior e inferior del modelo se considera una condición de no deslizamiento.

$$z = 0 : u = w = 0 \quad (3.10)$$

$$z = h(t, x) : u = 0; w = w_n(x, t) \quad (3.11)$$

$$x = 0 : Q_{SC} = 0 \quad (3.12)$$

$$x = L : P = P_v \quad (3.13)$$

Donde $w_n(t, n)$ es la velocidad de la membrana y P_V es la presión venosa a la que sale el humor acuoso. teniendo las ecuaciones del sistema y sus condiciones de frontera, se realiza un cambio de valores por medio de los siguientes valores adimensionales.

$$\begin{aligned} \Pi_i &= \frac{2}{\alpha} (P_i - P_v) & ; \chi &= \frac{x}{L} & ; \zeta &= \frac{z}{h} & ; \Phi &= \frac{Q_{SC}}{U_c b L} \\ \Delta &= \frac{h}{h_0} & ; \tau &= \frac{t}{t_c} & ; v &= \frac{u}{U_c} & ; \omega &= \frac{w}{W_c} \end{aligned} \quad (3.14)$$

Al realizar un análisis dimensional se obtienen los siguientes valores característicos para la velocidad horizontal, esta depende de la presión en el sistema y de la viscosidad del fluido, mientras la velocidad vertical predomina el efecto presión del sistema y de la permeabilidad de la membrana.

Considerando que t_c representa la relación que existen entre las fuerzas que se oponen al flujo del humor acuoso y la presión ejercida por la cámara anterior del ojo para forzar el drenado del fluido, U_c se obtiene de considerar que la velocidad del humor acuoso depende de la presión ejercida por el efecto elástico de la vacuola, W_c se obtiene de considerar que la velocidad del humor acuoso es muy pequeña en el eje vertical y esta solo se ve afectada por la cantidad de fluido que se permea a través de la membrana trabecular.

$$\begin{aligned} t_c &= \frac{8\mu}{\alpha} \frac{L^2}{h_0^2} \\ U_c &= \frac{\alpha h_0^2}{2 \mu L} \\ W_c &= \frac{k_D \alpha}{l \mu 2} \end{aligned} \quad (3.15)$$

Sustituyendo las variables adimensionales de las ecuaciones del gobierno del sistema se obtienen las siguientes ecuaciones reducidas, considerando $Re \ll 1$, $\varepsilon = h_0/L \ll 1$ y una pequeña deformación de la membrana.

$$-\frac{\partial \Pi}{\partial \chi} + \frac{1}{\Delta^2} \frac{\partial^2 v}{\partial \zeta^2} = 0 \quad (3.16)$$

3. DESARROLLO

$$\frac{\partial \Pi}{\partial \zeta} = 0 \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \chi} + \frac{\delta}{\varepsilon} (\Pi_{IOP} - \Pi_{SC}) = \frac{\partial \Delta}{\partial \tau} \quad (3.18)$$

$$\frac{\partial \Pi_{IOP}}{\partial \tau} = (\Pi_{IOP} + \beta) (1 - \Phi) \quad (3.19)$$

$$\Pi_{IOP} - \Pi_{SC} = (\Delta - 1) \quad (3.20)$$

$$w_n|_{z=h} = \frac{d}{dx} \left(\frac{h^3}{12\mu} \frac{dP_{sc}}{dx} \right) \quad (3.21)$$

De donde se definen los siguientes parametros:

$$\begin{aligned} \beta &= \frac{2P_v}{\alpha} \\ \delta &= \frac{k_D}{h_0 l} \\ \varepsilon &= \frac{h_0}{L} \end{aligned} \quad (3.22)$$

Para el sistema de ecuaciones reducidas, se presentan las condiciones de frontera adimensionales.

$$\zeta = 0 : v = 0 \quad (3.23)$$

$$\zeta = 1 : v = 0 \quad (3.24)$$

$$\chi = 0 : \frac{\partial \Delta}{\partial \chi} = 0 \quad (3.25)$$

$$\chi = 1 : \Delta = 1 \quad (3.26)$$

Para calcular la velocidad del sistema, se utiliza la ecuación (3.16) con la condición de frontera descrita en la ecuación (3.23) y (3.24) y la velocidad se define en términos de la presión, la posición de la membrana y la posición del análisis vertical y horizontal.

$$v = \frac{\Delta^2}{2} \frac{\partial \Pi}{\partial \chi} (\zeta^2 - \zeta \Delta) \quad (3.27)$$

Con la relación de velocidad, se obtiene por la definición clásica de caudal una relación que describe el comportamiento del flujo dentro del CS como se muestra a continuación.

$$\Phi = \frac{\Delta^5}{12} \frac{\partial \Pi}{\partial \chi} \quad (3.28)$$

Sustituyendo la ecuación (3.20), la relación de caudal, en la ecuación (3.18) se obtiene la ecuación que describe la evolución de Δ en el tiempo adimensional τ .

$$\frac{\partial}{\partial \chi} \left(\frac{\Delta^5}{12} \frac{\partial \Delta}{\partial \chi} \right) + \frac{\delta}{\varepsilon} (\Delta - 1) = \frac{\partial \Delta}{\partial \tau} \quad (3.29)$$

Las condiciones de frontera para es la ecuación anterior son $\Phi_{(\chi=0)} = 0$ Por lo tanto

$$\frac{\Delta^5}{12} \frac{\partial \Delta}{\partial \chi} = 0 \quad (3.30)$$

y del lado derecho del sistema se considera.

$$\Delta(\chi = 1) = 1 \quad (3.31)$$

Y como condición inicial se considera que la membrana no tiene ninguna deformación $\Delta = 1 : 0 \leq \chi \leq 1$.

Análisis de Resultados

4.1. Resultados

4.1.1. Resultados elemento finito suposición material hiperelástico

Al realizar un análisis de presión con el modelo que se muestra en la figura 3.2 se encontró que si las vacuolas se comportarán como un material hiperelástico necesitarían mayor presión en el inicio de su formación para deformarse y menor presión de manera gradual durante su crecimiento.

La presión que se necesita para hacer que las vacuolas se desarrollen solo se presenta al inicio del análisis, conforme evoluciona la vacuola se necesita menos presión intraocular; este comportamiento no es el característicos de una vacuola, de hecho se debería de tener un incremento de presión intraocular con forme se desarrollo la vacuola.

En analizando los resultados se observa que la presión para deformar la vacuola y lograr su comportamiento es muy baja.

Se observa que los tiempos de evolución son muy cortos y de hecho las vacuolas se forman e inmediatamente se rompen; cosa que no sucede en la realidad.

En la figura 4.1 se muestra el comportamiento del esfuerzo normal, al que se opone la membrana contra la deformación; esta fue la combinación de valores que más se aproxima a una deformación obtenida por el experimento de (33).

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

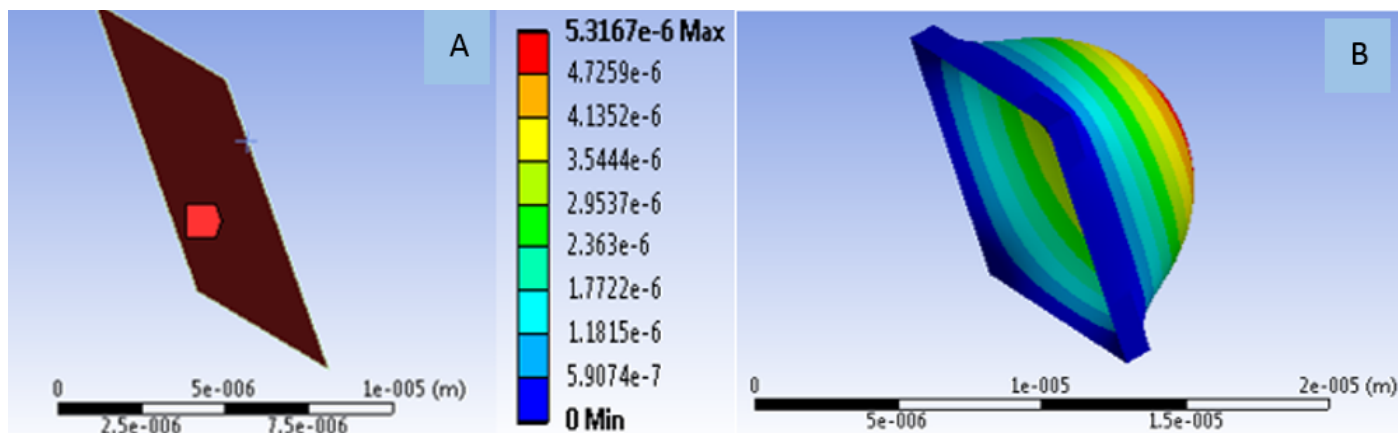


Figura 4.1: La imagen de la izquierda el área en la que se aplica la presión y en la imagen de la derecha se muestra el resultado de aplica 800 Pa a la membrana hiperelástica con una densidad de 1200 Kg/m^3 , una μ de 3350 Pa y un valor de 1.5 en α .

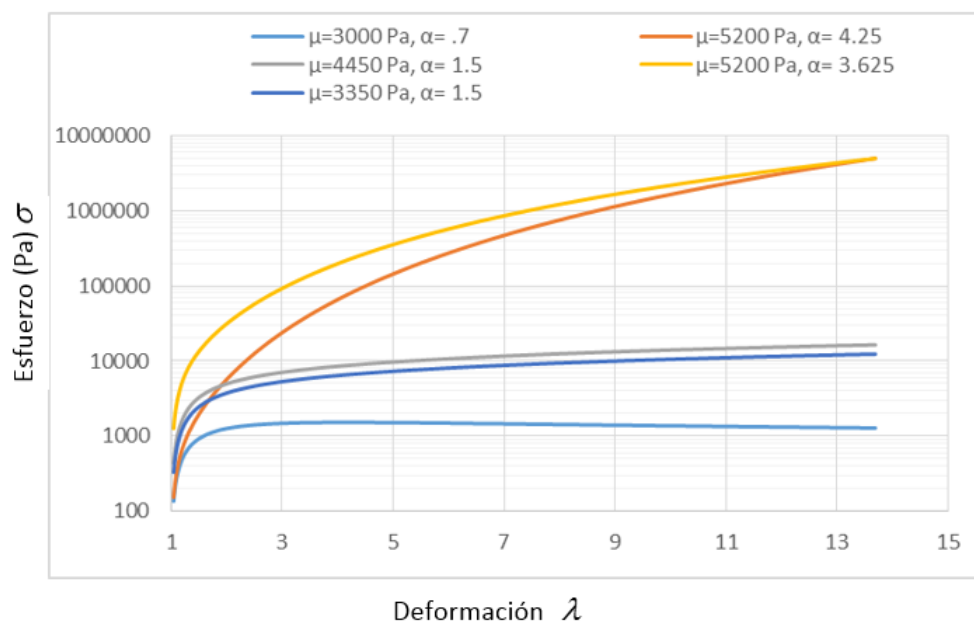


Figura 4.2: Gráfica del esfuerzo normal, es igual a los cortantes para un material hiperelástico, depende de la deformación según la ecuación constitutiva de Ogden de primer orden para igual a 1.5 y de 3350 Pa.

Por otra parte, se realizó un análisis numérico en el que interactúan sólido (membrana) y líquido (HA), donde la membrana también tiene un comportamiento como

sólido hiperelástico es estado transitorio. En este análisis no se obtuvieron resultados favorables, debido a que la deformación de la membrana se encontraba muy por debajo de la necesaria para acercarse a los resultados del experimento. En la figura 4.3 se muestran imágenes del avance de la deformación con respecto al tiempo y se muestra la gráfica que describe ese comportamiento.

Es de destacar que la máxima deformación alcanzada es del 350 % al 400 %; siendo que para este caso se esperaba un crecimiento del orden de 600 % el espesor de la membrana, por lo tanto este análisis numérico no es adecuado.

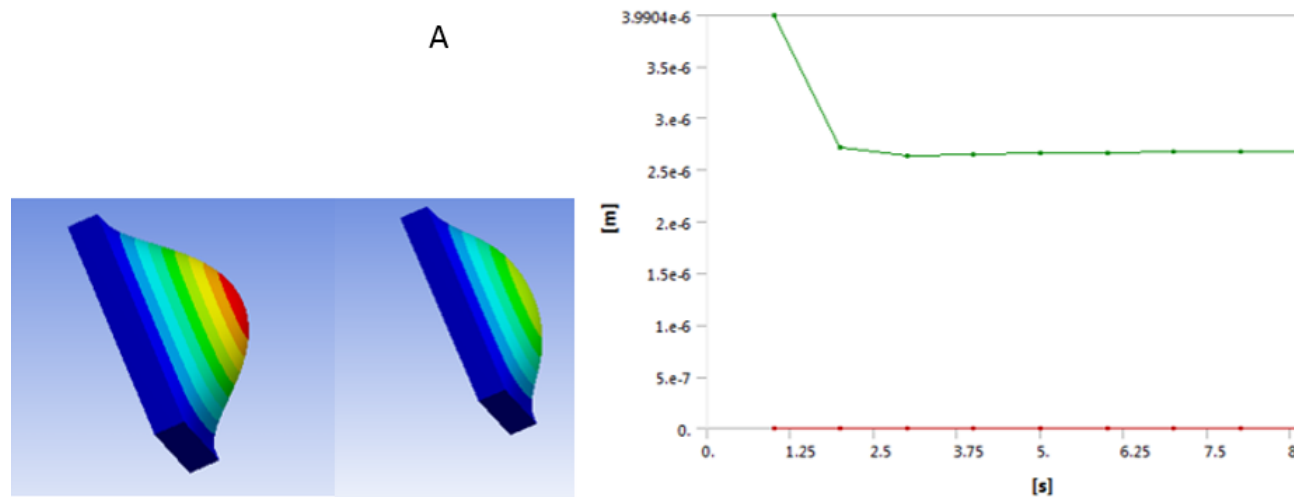


Figura 4.3: En A se observa la deformación de la red trabecular en un área de $10 \times 10 \mu\text{m}$ con una presión de 800 Pa con un material hiperelástico descrito en la figura 4.1; se destaca que el material se deforma y regresa un poco a su forma anterior y se estabiliza.

4.1.2. Resultados elemento finito suposición material elástico

Analizando los resultados del estudio de elemento finito para el modelo de una membrana elástica se propone que la vacuola tiene un comportamiento lineal, y se maneja como un material isotrópico, con una densidad constantes y las propiedades del material se definen por medio del módulo de elasticidad y en coeficiente de Poisson, los cuales van de 2.2 kPa - 80 kPa , el coeficiente de Poisson es de 0.49 y la densidad es de 1200 kg/m^3 para tejido endotelial como se muestra en la tabla A.4 y tabla 2.1. Se considera que la vacuola mantiene un espesor constante debido a que protege al núcleo de su estructura. Por lo tanto en esta simulación se busca definir si el comportamiento de un a membrana elástica coincide con el de un vacuola a las condiciones dadas.

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El modelo del análisis numérico es similar al realizado para el material hiperelástico, la diferencia es, que se utilizan los datos del material isotrópico lineal y el método de análisis es combinado para poder alcanzar deformaciones muy grandes, se usa el método lagrangiano para seguir cada parte del cuerpo y cuando existen desplazamientos muy grandes se utiliza el método euleriano en el que no se deforma la malla del cuerpo sino que se sigue al objeto en una malla en el espacio.

Para buscar los resultados obtenidos en el experimento de (33) se suponen dos modelos, uno con un área de contacto de $26\mu\text{m} \times 46\mu\text{m}$ con un espesor de $2.4\mu\text{m}$. A esta membrana se le aplicará una carga de 2 mmHg con el objetivo de determinar el módulo de Young para el que la deformación máxima sea de aproximadamente $14\mu\text{m}$. El siguiente modelo es con un área de contacto de $33\mu\text{m} \times 64\mu\text{m}$ con un espesor de $1.7\mu\text{m}$, a esta membrana se le aplicará una carga de 6 mmHg para el módulo de Young para el que la deformación máxima sea de aproximadamente $21\mu\text{m}$. En la figura 4.4 se muestra el comportamiento de la deformación en función del módulo de elasticidad para una presión de perfusión de 2 mmHg y 6 mmHg.

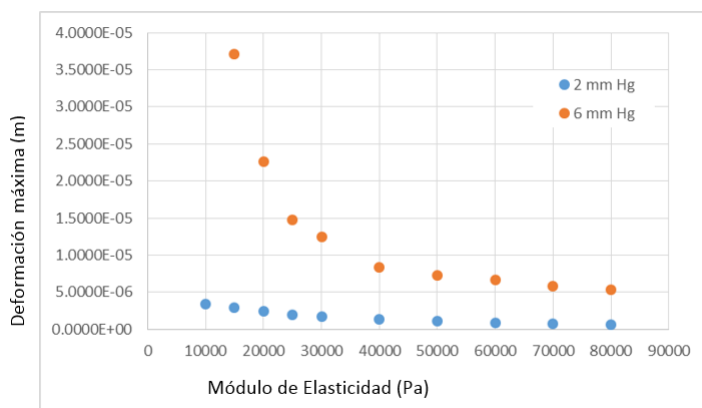


Figura 4.4: Comportamiento la deformación de la membrana a presión constante 2mmHG en color azul y de 6mmHg en color naranja para diferentes valores de módulo de elasticidad.

En la figura 4.4 se muestra que el incremento del módulo de elasticidad en la red trabecular genera menores deformaciones en las vacuolas por lo que mientras mayor sea el modulo de elasticidad existe menor probabilidad de tener crecimiento de vacuolas.

De este estudio también se concluyó que los materiales presentados en el experimento de Pedrigi et al. (33) tiene un módulo de elasticidad de 4050 Pa en 2mmHg y 21000

Pa para una presión de 6 mmHg. En la figura 4.5 A se presentan los resultados de la simulación comparados con los del experimento en donde se observa que el comportamiento de la membrana simulada como un elemento infinitesimal es muy parecido al comportamiento de la vacuola en el experimento biológico; de la misma manera en la imagen B de la figura se aprecia que en un corte transversal prácticamente los resultados de la simulación y el experimento comparten geometrías.

En la figura 4.6 se muestra el resultado de un análisis numérico con una membrana a un módulo de elasticidad bajo 21000 Pa para una presión de perfusión de 6 mmHg.

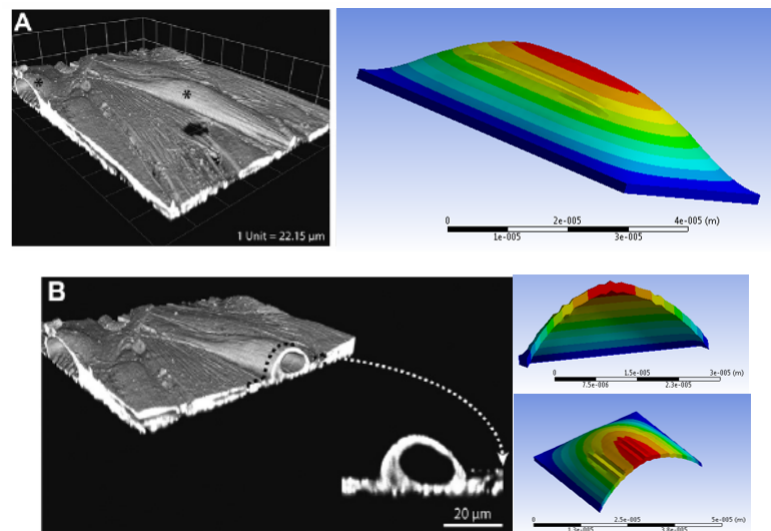


Figura 4.5: Resultados gráficos obtenidos del análisis numérico y del experimento en donde gráficamente aparenta ser una buena aproximación.

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

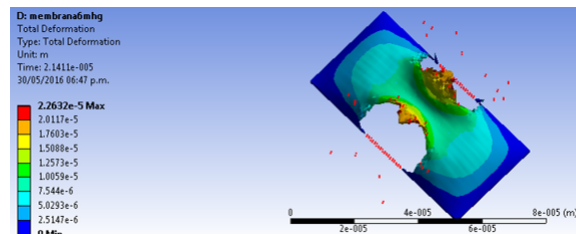


Figura 4.6: Comportamiento de una vacuola con un módulo de elasticidad de 21000 Pa a una presión de perfusión de 6 mmHg con un espesor de membrana constante de 1.7 μm , bajo estas condiciones la membrana se rompe y permite el flujo de HA sin oponer resistencia.

4.1.3. Resultados elemento finito interacción fluido sólido

Las vacuolas gigantes se comportan como un material elástico, con grandes deformaciones, esto se explica observando el comportamiento que tienen las células analizadas por Vargas-Pinto, en donde se demuestra en base a microtomografías, que las células se deforman conservando un espesor promedio, este espesor promedio siempre depende el espesor de la célula en el punto donde se encuentra su núcleo. Entonces se propone un modelo transitorio con interacción de fluido sólido, con el objetivo de entender y definir los parámetros que afectan a la evolución de la vacuola; se obtuvieron los siguientes resultados.

El la figura 4.15 se muestra la deformación máxima en cada instante de tiempo para una vacuola perforada a diferentes diámetros de perforación que van de 1.1 μm a 6 μm .

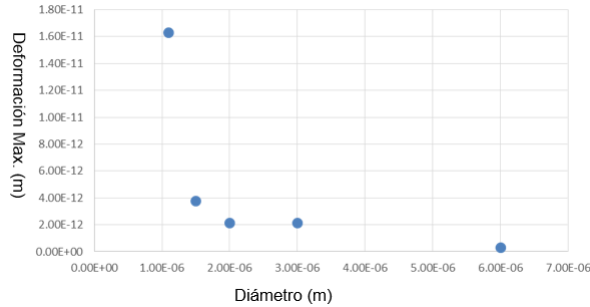


Figura 4.7: Comportamiento de la membrana debido al cambio en el diámetro de la perforación central en donde los diámetros van de $1.1\mu m$ hasta $6\mu m$ con una entrada de fluido variando desde cero hasta $3X10^{-12}$ m/s.

En la figura 4.8 se muestra la deformación máxima presente en la membrana cuando se tiene una perforación de $1\mu m$, este diámetro es el que presenta mayores deformaciones; se varía la velocidad de entrada del fluido.

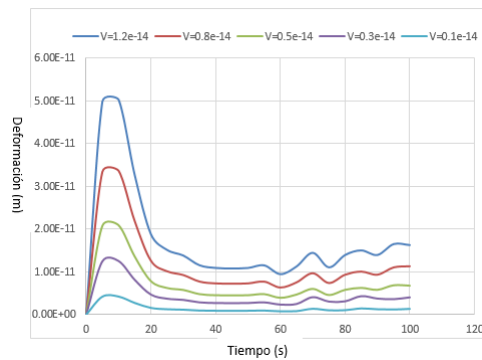


Figura 4.8: Comportamiento de la membrana debido al cambio de la velocidad de entrada que van de $0.1X10^{-14}$ hasta $3X10^{-14}$ m/s como máximo con un diámetro de perforación de $1\mu m$.

4.1.4. Resultados modelo matemático

Para obtener la evolución de la vacuola ec. 3.29 se resuelve utilizando el método de diferencias finitas, las propiedades utilizadas en la simulación se muestran en la Tabla 4.1, tomando los datos de las tablas 2.1 y 2.2, definidas a partir de la simulación numérica de la sección anterior. Una vez que se define la posición de la membrana, se puede calcular la PIO y la presión en SC. MatlabR © se utiliza para programar el

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

método numérico.

Tabla 4.1: Propiedades de la membrana

Parametros
$k_D \simeq 1x10^{-16} [m^2]$
$\mu \simeq 1x10^{-4} [Pa * s]$
$\rho \simeq 1x10^3 [kg/m^3]$
$h_0 \simeq 1x10^{-5} [m]$
$\alpha \simeq 1x10^4 [Pa]$
$l \simeq 1x10^{-6} [m]$

En la figura 4.9 se muestra el comportamiento de Δ para cada apunto de χ en un tiempo de $\tau = 1$ para los valores de $\gamma = 0.3$ hasta $\gamma = 0.0003$; estos valores representan las variaciones en las propiedades mecánicas del tejido en el SC, donde $\gamma = 0.3, \gamma = 0.03$ representan valores mecánicos normales en un ojo humano, mientras $\gamma = 0.003, \gamma = 0.0003$ representan valores de un tejido ocular con poca deformación.

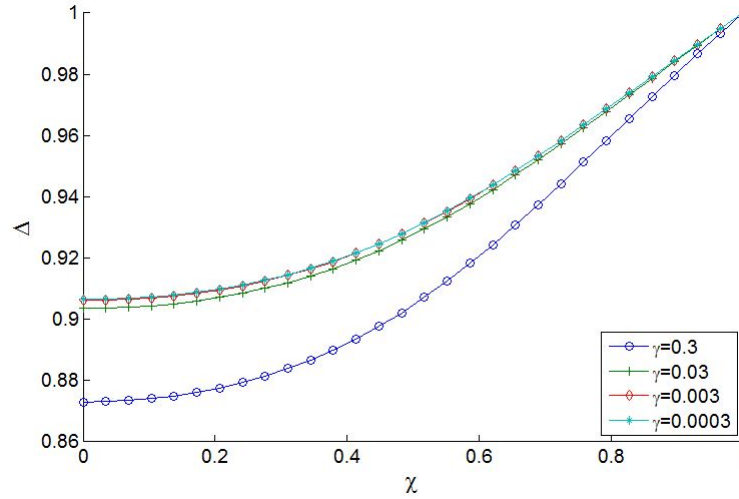


Figura 4.9: Comportamiento de una vacuola durante 5 veces el tiempo característico comparado a diferentes valores de γ

En la figura 4.10 se muestra el comportamiento de la presión dentro del SC representados por $\Pi_{SC} = P_{SC}/P_V$ para los valores característicos de gama, se encuentra el comportamiento para cada caso para $\tau = 1$.

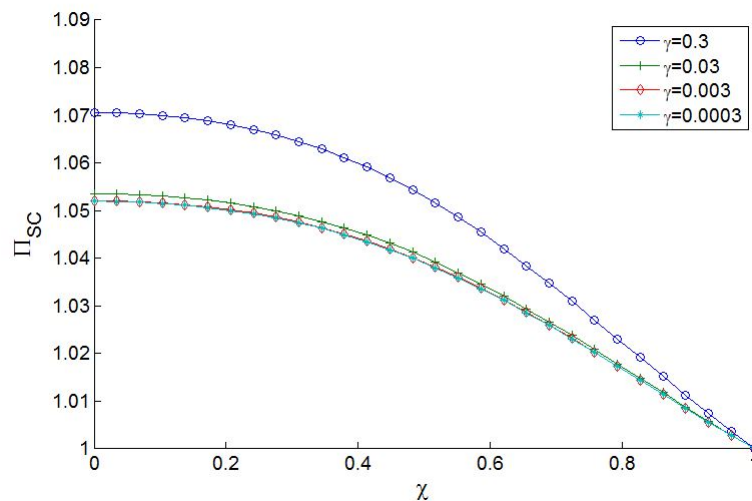


Figura 4.10: Comportamiento de la presión en el Canal de Sclerm durante una vez el tiempo característico comparado a diferentes valores de γ

En la figura 4.11 se muestra el comportamiento de la presión $\Pi_{IOP} = (P_{IOP} -$

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

$P_{IOP}(t = 0)/P_{IOP}(t = 0)$ intraocular para los casos de característicos de γ para cada instante de τ , la Presión intraocular se considera constante para cualquier valor de χ debido a que la zona de estudio es muy pequeña comparada con la cámara intraocular.

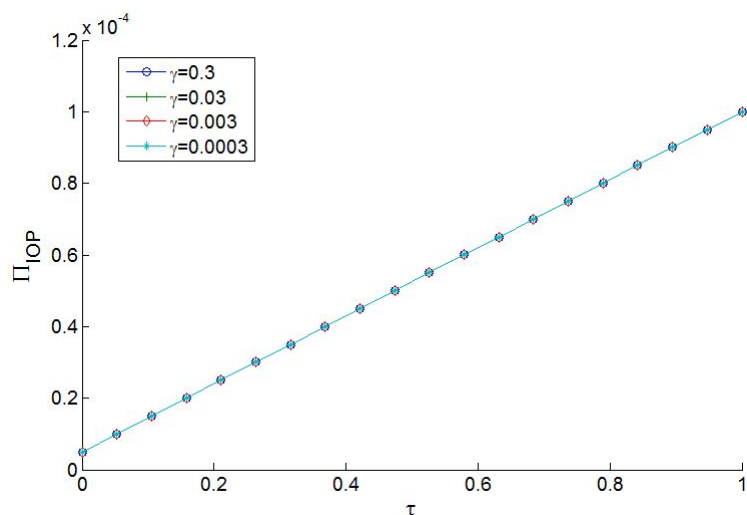


Figura 4.11: Comportamiento de la presión intraocular durante 5 veces el tiempo característico comparado a diferentes valores de γ

En la figura 4.12 se muestra en la imagen A se muestra la evolución de $h(\chi, \tau)$ para $\gamma = 0.3$, en donde Δ parte de su condición inicial que para todos los valores de χ es igual a 1 y conforme avanza τ se deforma h como se muestra en ambas imágenes, la imagen B muestra la evolución de Δ para $\gamma = 0.03$ bajo la misma condición inicial que la imagen A.

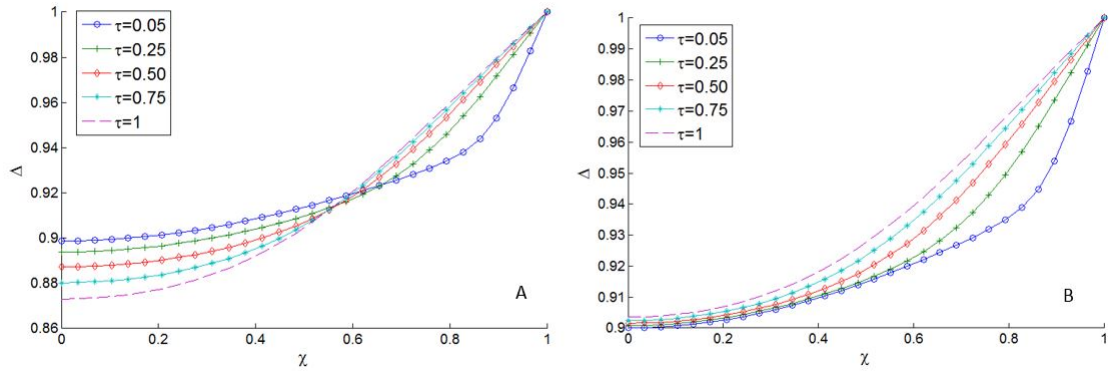


Figura 4.12: La imagen A la evolución de la vacuola para una $\gamma = 0.3$ con respecto del tiempo característico, en la imagen B se muestra la evolución de la vacuola para una $\gamma = 0.03$

En la figura 4.13 se muestra la evolución de la presión en el SC, en la imagen A se muestra el valor de la presión dependiendo de la posición, para $\gamma = 0.3$, la condición inicial, dada en τ igual a cero, parte de un valor muy cercano a la presión venosa, o presión de descarga del sistema y se muestra el crecimiento de la presión para cada posición χ ; en la imagen B se presenta la evolución de la presión en SC bajo las mismas condiciones que la imagen A, pero para $\gamma = 0.03$.

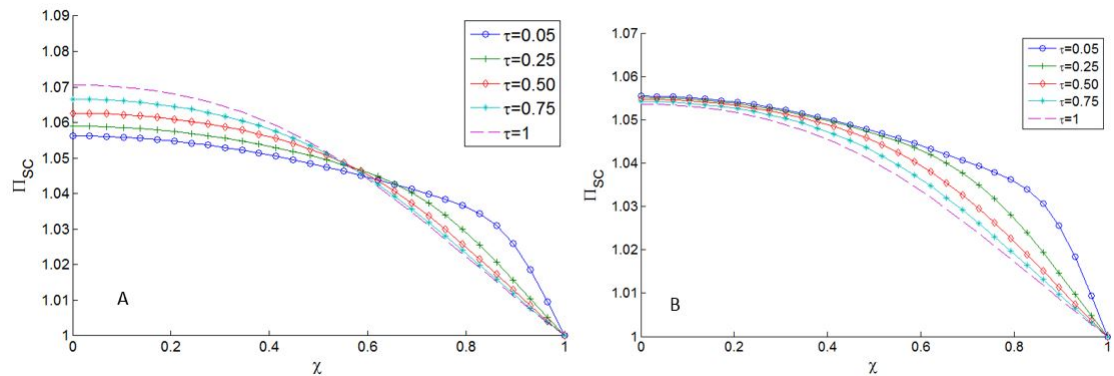


Figura 4.13: La imagen A la evolución de la presión en el Canal de Schlemm para una $\gamma = 0.3$ con respecto del tiempo característico, en la imagen B se muestra la evolución de la presión en el Canal de Schlemm para una $\gamma = 0.03$

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la figura 4.14 se muestra la evolución de la presión intraocular, para ambas imágenes se muestra como se incrementa la presión conforme avanza el tiempo, en este caso la evolución de la Π_{IOP} depende de τ y de χ ; pero la variación de la presión en función de χ es muy pequeña comparada con el cambio causado por τ , de la misma manera la imagen A es para $\gamma = .03$ y la imagen B para $\gamma = 0.03$.

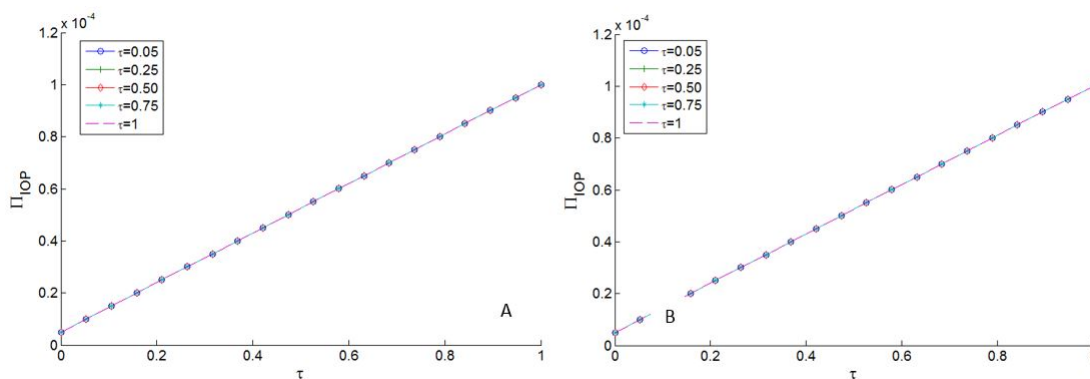


Figura 4.14: La imagen A la evolución de la presión intraocular para una $\gamma = 0.3$ con respecto del tiempo característico, en la imagen B se muestra la evolución de la presión intraocular para una $\gamma = 0.03$

En la figura 4.15 se muestra la evolución de la velocidad en el CS en el centro del crecimiento de la vacuola en donde también se observa el comportamiento parabólico del perfil de velocidades a través del CS y el desplazamiento de la membrana.

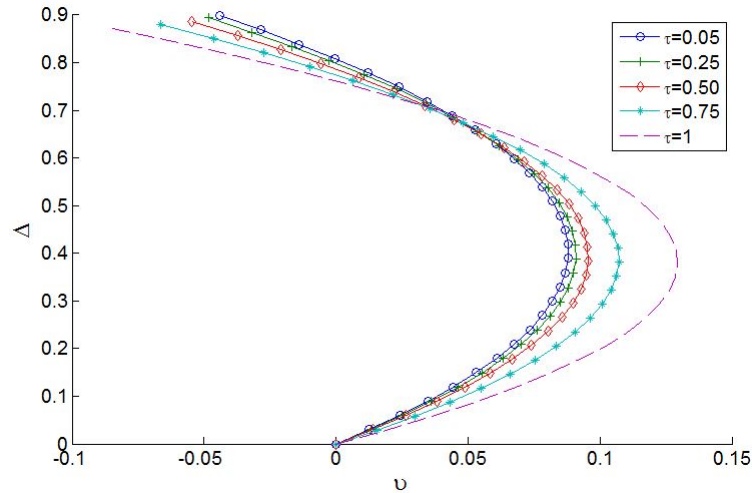


Figura 4.15: Perfil de velocidades adimensional v para $\chi = 0$ para $\tau = .05$ a $\tau = 1$

Como se muestra en los resultados de este estudio en la figura 4.9 se observa un comportamiento de formación de una vacuola a diferentes propiedades mecánicas, estas propiedades mecánicas se definen por γ , esta variable se define por la porosidad de la membrana del SC, esta porosidad varía dependiendo del módulo de elasticidad. Se plantean los valores de γ a condiciones oculares sanas que van de 0.3 a 0.03 y en condiciones glaucomatosas declaradas que van de 0.003 a 0.003, en valores superiores a 0.3 el comportamiento es asintótico y no existe una variación significativa de la membrana, de la misma forma se observa que para los valores de γ inferiores a 0.003 el comportamiento excede a la deformación máxima. Para los casos intermedios se observan las deformaciones características de las vacuolas gigantes como lo muestran Vargas-Pinto (45), Overby (32).

En la figura 4.10 se muestra el comportamiento de la presión en el SC, este comportamiento depende de la posición y del tiempo, para el estudio se propone la posición 0 en el centro de la vacuola con un comportamiento simétrico, se observa el incremento de la presión dentro del canal en el centro de la vacuola y un decremento en los extremos, lo cual indica que el un flujo va del centro de deformación de la vacuola hacia los extremos de esta, solo cuando se forman las vacuolas gigantes, de la misma forma se observa para γ igual a 0.3 prácticamente no existe cambio en la presión dentro del canal, pero se presenta mayor cambio para igual 0.0003; en el caso de γ igual a 0.03 y 0.003 se observa un incremento significativo de la presión dentro del canal, estas condiciones igualas las condiciones de personas con ojo glaucomatoso, estos incremento de presión es del orden de 40 Pa, esta presión no es significativa para efectos del glaucoma de ángulo abierto, pero si afecta directamente a la presión intraocular.

En la figura 4.11 se muestra el comportamiento de la presión intraocular, se obser-

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

va que con propiedades mecánicas de un ojo sano la presión intraocular no presenta un incremento, en el transcurso del tiempo propuesto, mientras el resto de las condiciones mecánicas muestran algún incremento en la presión intraocular, el máximo valor de presión para γ iguala 0.3 es de 1.8 Pa que no es muy significativo mecánicamente hablando, pero si se considera que esta enfermedad se presenta por tiempos muy prolongados; esto quiere decir que a mayor tiempo mayor incremento de presión; clínicamente también no se descarta que un pequeño incremento de la presión intraocular, a tiempos prolongados, genere un daño en el nervio óptico.

En la figura 4.12 se observa la evolución de h para $\gamma = 0.3$ y $\gamma = 0.03$ los cuales son valores característicos para un ojo sano y uno glaucomatoso, respectivamente, se observa que ambos parten de la condición inicial en donde la membrana se encuentra a $10 \mu m$ y conforme avanza el tiempo se observa la deformación de la membrana hasta alcanzar su máximo cambio en τ igual a 1 se observa que la deformación llega a una tercera parte del SC como se observa en los experimentos realizados por Vargas-pinto y Overby.

Se observa en la figura 4.13 la evolución de la presión intraocular, para los valores de γ igual a 0.3 y 0.03 respectivamente, se aprecia un incremento de presión conforme avanza el tiempo, este incremento es muy pequeño del orden de 2 Pa pero el incremento es constante conforme avanza el tiempo.

Después de realizado el estudio, se concluye que el cambio en las propiedades mecánicas de los tejido intraoculares facilita o dificulta el crecimiento de vacuolas gigantes.

El crecimiento de vacuolas gigantes puede incrementar la presión intraocular, este incremento de presión se caracteriza por ser muy pequeño, esto puede desencadenar efectos patológicos sobre el nervio óptico después de mucho tiempo sin presentar síntomas previos, pero se muestra que la variación de la presión intraocular siempre es a la alza cuando existen vacuolas gigantes.

Se puede asegurar que las vacuolas gigantes surgen de un cambio en las propiedades mecánicas de las membranas oculares, incrementando la presión intraocular, este incremento de presión también facilita el crecimiento de vacuolas gigantes, por lo tanto, se puede decir que las vacuolas gigantes son una causa del incremento de la presión intraocular, también son el efecto del incremento de esta presión.

Se presenta un incremento significativo en la presión del SC con la presencia de vacuolas gigantes, esto es para mantener un flujo constantes de AH a través de todo el sistema de drenaje de AH, se observa como el fluido incrementa su velocidad en el centro de la vacuola y se reduce al final.

Se propone el uso de tonómetros de mayor precisión, durante un tiempo prolongado para obtener un comportamiento de la presión intraocular y buscar comportamientos similares a los presentados en la figura 4.14 para definir la presencia de vacuolas o detectar de manera temprana el Glaucoma de ángulo abierto.

Conclusiones

5.1. Análisis elemento finito

El objetivo de este trabajo es identificar si el incremento de vacuolas gigantes en el canal de Schlemm es una causa o un efecto del glaucoma de ángulo abierto, para esto se considera: clínicamente no existe un valor determinante de presión intraocular “alta” exclusivo para personas con este padecimiento, esto quiere decir, una persona con presión intraocular alta no es necesariamente una persona enferma. Las personas de edad avanzada pierden elasticidad y por consecuencia reducen porosidad en sus tejidos debido a la pérdida de fibras de colágeno y elastina en las membranas intraoculares, este podría ser un factor determinante pero aún no se ha comprobado.

Tomando los resultados obtenidos por Vargas-Pinto (45) en donde se toman geometrías reales, a las que se les realiza un análisis de elemento finito con módulos de elasticidad diferentes entre la membrana externa y el interior de la célula, comparando sus resultados con los obtenidos con la simulación de elemento finito para una membrana elástica se observa que el comportamiento es similar con deformaciones del orden de 5 a 8 μm mientras que en la simulación que se realizó en este trabajo con una geometría rectangular, un modulo de elasticidad constantes y considerando un espesor infinitesimal; se encontró un deformación máxima de 5.37 μm , La diferencia entre los resultados radica en la geometría utilizada, se consideran como validos ya que los efectos fluido dinámicos que estas deformaciones puedan generar serian prácticamente los mismos.

Comparando los resultados obtenidos en los experimentos de perfusión (32) con los resultados obtenidos en el modelo matemático se observa que la sección transversal de la vacuola deformada al final del experimento, coinciden tanto la geometría como la deformación máxima apreciada, estas ultimas del orden de 20 % el espesor, las condiciones con las que se obtienen los resultados del modelo matemático coinciden con las

5. CONCLUSIONES

condiciones de un tejido patológico.

El modelo de Johnson (22) presenta un modelo en el que las últimas capas de la red trabecular se presenta por una serie de resortes separados, y se demuestra un incremento de la presión intraocular bajo ciertas propiedades de los resortes; de la misma forma el modelo generado en este trabajo presenta un incremento de la presión intraocular, pero se consideran las propiedades fisiológicas de la vacuola, se considera también los efectos fluido dinámicos del humor acuoso dentro de la vacuola como en el canal de Schlem, el modelo también presenta la evolución de la vacuola, la presión en el canal y la evolución de la velocidad dentro del canal.

El modelo matemático presenta un sistema de ecuaciones parciales de segundo orden y altamente no lineal; pero es un modelo relativamente sencillo de resolver debido a que las ecuaciones dependen solo de conocer el comportamiento dinámico de la vacuola, este comportamiento se puede definir por medio del método de diferencias finitas de manera sencilla y poco costo numérico.

Por lo anterior la perspectiva es que el presente trabajo sea utilizado como base en el desarrollo de terapias, mecanismos de medición o modificaciones quirúrgicas que reduzcan o frenen el glaucoma de ángulo abierto.

Código/Manuales/Publicaciones

A.1. Apéndice

A.2. Fisiología del canal de Schlemm

A.3. Fisiología de los canales colectores

Descripción	Valor	Referencia
Diámetro de los canales colectores	20 a 90 μm	(14)
Cantidad de canales colectores	25 a 35	(15)

Tabla A.3: Propiedades físicas y mecánicas del canal de los canales colectores

Descripción	Valor	Referencia
Espesor de la red trabecular	100 μm	(47)
Altura de la red trabecular	20 μm	(48)
Flujo de salida	2 L/min	(47) (48)
Presión de salida del HA	5 mmHg	(47) (48)
Diámetro del poro en la RT	1 μm	(21)
Espesor de la JCT	10 μm	(21)
Grueso RT	10 μm	(42)
Radio exterior RT	5.75 mm	(42)
Altura RT	300 μm	(42)
Tamaño de las vacuolas en el CS largo	10 μm	(43)
Tamaño de las vacuolas en el CS ancho	3 a 5 μm	(43)
Tiempo de vida de las Vacuolas	menos de 5 min	(33)
Rango de TM longitud	100 a 150 μm	(2)
Rango de ancho de RT	4 a 7 μm	(2)
Espesor de la capa JCT	10 a 25 μm	(2)
Área de la sección transversal de la RT	18 mm ²	(28)
Ancho de las capas JCT	4a 7 μm	(2)
Permeabilidad típica en la red trabecular	10 ⁻³ —10 ⁻⁵ m ²	(21)
Caudal del HA con una presión de 0.89–4.3 mmHg	2.0 L/min	(19)
Resistencia del al flujo del humor acuoso	0.45–2.16 mmHg/(L/min)	(19)
Resistencia en la JCT por HA a un caudal de 2.0 L/min	0.32—1.07 mmHg/(L/min)	(19)
Distancia entre los poros en la pared interna de la JCT	25 μm	(19)
Densidad de poros en la JCT	1500 poros /mm ²	(21)
Densidad de poros en la JCT	1000 o menos poros / mm ²	(46)
Tamaño de las vacuolas elipsoides	5.2 mmX2.4mm	(33)

Tabla A.1: Propiedades presentes en la red trabecular y en la JCT según el autor describiendo características físicas y mecánicas del sistema de drenaje del humor acuoso.

Descripción	Valor	Referencia
Espesor del canal de Schlemm en humanos	2 a 20 μm	(43)
El CS se forma por capas	2 a 5 capas	(43)
Tamaño del poro promedio en las paredes internas al canal valor medio.	1 μm	(7)
Tamaño del poro promedio en las paredes internas al canal rango de valores.	0.1 a 3 o hasta 5 μm	(7)
Rango del diámetro del CS vertical	200 a 500 μm	(43)
Rango del diámetro del CS horizontal	10 a 25 μm	(43)
Área de la pared endotelium interna	480 m^2	(10)
Poros en la pared endotelium interna	20000 poros	(10)
Densidad de poros endotelium	1840 poros/ mm^2	(19)
Diámetro del poro endotelium	3 μm	(19)

Tabla A.2: Propiedades físicas y mecánicas del canal de Schlemm

A.4. Propiedades en humanos utilizadas por diferentes autores

Descripción	Valor	Referencia
Presión media intraocular estándar	15mmHg	(17)
Presión intraocular baja normal estándar	10.5 mmHg	(17)
Presión intraocular alta normal estándar	21 mmHg	(17)
Perfusión en el cuerpo ciliar sin proteínas humanos	1976+-216 g/ml	(39)
IOP	15mmHg	(23)
Presión venosa canal colector	7mmHg	(23)
Resistencia al flujo en la red trabecular	4mmHg/(l/min)	(23)
Presión venosa estimada capa uveal	1.2 Pa	(23)
IOP a 1 atm con una desviación estandar de 2.5 mmHg	16mmHg	(9)
Límite superior de IOP normal	21 mmHg	(9)
Coefficiente de Poisson para RT	0.5	(27)

Tabla A.4: Propiedades físicas y mecánicas del canal del sistema ocular general

A.5. Códigos para solución

```
function pdex11
global w k Qin Qout gama ww contador
contador=0;
Piop0=1800;
aa=1000; %modulo de elasticidad
h0=1e-6;
mi=1e-3;%viscosidad
k=1e7;%Permeanilidad de Qout
Qin=1e-11;% Caudal de entrada
Pv=900; %presion venosa
for gama=[0.3 0.03 0.003 0.0003];
    for w=[0.05 0.25 0.50 0.75 1];

        contador =contador+1;
        m = 0;
        x = linspace(0,1,30);
        t = linspace(0,w,10);

        sol = pdepe(m,@pdex1pde,@pdex1ic,@pdex1bc,x,t);
        u = sol(:,:,1);
        format long
        poo=u(end,:);
        for po=1:1:30;
            if (poo(po)<0);
                poo(po)=0;
            end
        end
    end
end
```

```

hsol=poo*h0;
dhdx=der2p(x,hsol);
PSC=Pv +((aa/2)*(-(hsol/h0)+1));
dPscdx=der2p(x,PSC);
Qout(contador)=(-1/(12))*dPscdx(30)*hsol(30)^5;

global otrocontador
otrocontador=0;
for ww=.05:.05:1;
    otrocontador=otrocontador+1;
    t = linspace(0,ww,30);
    y0=1800;%condicion inicial Piop
    [T,Y]=ode45(@f,t,y0);
    Y;
    PIOP(otrocontador)=Y(30);
    y0=Y(30);
end

if gama==.3
    if w==0.05
        PIOPEA=(PIOP-Piop0)/Piop0;
        DELTAA=hsol/h0;
        PSCA=(PSC/Pv);
        for TT=0:1:30;
            uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*(+(TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
            tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
        end
        UYA=uy;
    end
end

```

```
TPA=tp;
end
if w==0.25
PIOPEB=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTAB=hsol/h0;
PSCB=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UYB=uy;
TPB=tp;
end
if w==0.50
PIOPEC=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTAC=hsol/h0;
PSCC=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UYC=uy;
TPC=tp;
end
if w==0.75
PIOPED=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTAD=hsol/h0;
PSCD=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
```

```
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*(+(TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UYD=uy;
TPD=tp;
end
if w==1
PIOPEE=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTAE=hsol/h0;
PSCE=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*(+(TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UYE=uy;
TPE=tp;
end
t = linspace(0,1,20);

for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*(+(TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end

end

if gama==0.03
    if w==0.05
        PIOPE1A=(PIOP-Piop0)/Piop0;
```



```
DELTA1A=hsol/h0;
PSC1A=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UY1A=uy;
TP1A=tp;
end
if w==0.25
PIOPE1B=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTA1B=hsol/h0;
PSC1B=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UY1B=uy;
TP1B=tp;
end
if w==0.50
PIOPE1C=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTA1C=hsol/h0;
PSC1C=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UY1C=uy;
```

```
TP1C=tp;
end
if w==0.75
PIOPE1D=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTA1D=hsol/h0;
PSC1D=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*(+(TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UY1D=uy;
TP1D=tp;
end
if w==1
PIOPE1E=(PIOP-Piop0)/Piop0;
DELTA1E=hsol/h0;
PSC1E=(PSC/Pv);
for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*(+(TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
UY1E=uy;
TP1E=tp;
end

for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);
end
```

```
end
if gama==0.003
t = linspace(0,1,20);

for TT=0:1:30;
uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);

end

end
if gama==0.0003
t = linspace(0,1,20);

for TT=0:1:30;

uy(TT+1)=(((hsol(1)/h0)^2)/2)*dPscdx(1)*((TT/30)^2-(hsol(1)/h0)*TT/30);
tp(TT+1)=(TT/30)*(hsol(1)/h0);

end

end

end
```

```
if gama==.3
PIOP1=((PIOP-Piop0)/Piop0);
hsol1=hsol/h0;
PSC1=PSC/Pv;
end
if gama==0.03
PIOP2=((PIOP-Piop0)/Piop0);
hsol2=hsol/h0;
PSC2=PSC/Pv;
end
if gama==0.003
PIOP3=((PIOP-Piop0)/Piop0);
hsol3=hsol/h0;
PSC3=PSC/Pv;
end
if gama==0.0003
PIOP4=((PIOP-Piop0)/Piop0);
hsol4=hsol/h0;
PSC4=PSC/Pv;
end

end
figure (16)
hold on
plot(UYA,TPA,'-o',UYB,TPB, '-+',UYC,TPC, '-d',UYD,TPD, '-*',UYE,TPE, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\upsilon')
ylabel('\Delta')
```

```
t = linspace(0,1,20);
figure (1)
hold on
plot(t,PIOPEA,'-o',t,PIOPEB, '-+',t,PIOPEC, '-d',t,PIOPED, '-*',t,PIOPEE, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\tau')
ylabel('P_I_0_P')

figure (2)
hold on
plot(x,DELTA A,'-o',x,DELTA B, '-+',x,DELTA C, '-d',x,DELTA D, '-*',x,DELTA E, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\chi')
ylabel('\Delta')

figure (3)
hold on
plot(x,PSCA,'-o',x,PSCB, '-+',x,PSCC, '-d',x,PSCD, '-*',x,PSCE, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\chi')
ylabel('P_S_C')

figure (18)
hold on
plot(UY1A,TP1A,'-o',UY1B,TP1B, '-+',UY1C,TP1C, '-d',UY1D,TP1D, '-*',UY1E,TP1E, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\epsilon')
ylabel('\Delta')
```

```
t = linspace(0,1,20);
figure (4)
hold on
plot(t,PIOPE1A,'-o',t,PIOPE1B, '-+',t,PIOPE1C, '-d',t,PIOPE1D, '-*',t,PIOPE1E, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\tau')
ylabel('P_I_0_P')
```

```
figure (5)
hold on
plot(x,DELTA1A,'-o',x,DELTA1B, '-+',x,DELTA1C, '-d',x,DELTA1D, '-*',x,DELTA1E, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\chi')
ylabel('\Delta')
```

```
figure (6)
hold on
plot(x,PSC1A,'-o',x,PSC1B, '-+',x,PSC1C, '-d',x,PSC1D, '-*',x,PSC1E, '--')
legend('\tau=0.05', '\tau=0.25', '\tau=0.50', '\tau=0.75', '\tau=1', 'Location', 'northeast')
xlabel('\chi')
ylabel('P_S_C')
```

```
figure (13)
hold on
plot(t,PIOP1,'-o',t,PIOP2, '-+',t,PIOP3, '-d',t,PIOP4, '-*')
legend('\gamma=0.3', '\gamma=0.03', '\gamma=0.003', '\gamma=0.0003', 'Location', 'northeast')
xlabel('\tau')
ylabel('P_I_0_P')
```

```

figure (14)
hold on
plot(x,hsol1,'-o',x,hsol2, '-+',x,hsol3, '-d',x,hsol4, '-*')
legend('\gamma=0.3', '\gamma=0.03', '\gamma=0.003', '\gamma=0.0003', 'Location', 'southea
xlabel('\chi')
ylabel('\Delta')

```

```

figure (15)
hold on
plot(x,PSC1,'-o',x,PSC2, '-+',x,PSC3, '-d',x,PSC4, '-*')
legend('\gamma=0.3', '\gamma=0.03', '\gamma=0.003', '\gamma=0.0003', 'Location', 'northea
xlabel('\chi')
ylabel('P_S_C')

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

function u0 = pdexlic(x)
u0 = -.05*cos((pi/2)*x)+0.95;

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

function [pl,ql,pr,qr] = pdex1bc(xl,ul,xr,ur,t)
pl = 0;
ql = 1;
pr = 1-ur;
qr = 0;

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

function [dydt]=f(t,y)
global w k Qin Qout contador
dydt=k*y*(Qin-Qout(contador));

```

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%  
function [c,f,s] = pdex1pde(x,t,u,DuDx)  
global gama  
c = 1;  
f = ((u^5)/12)*DuDx;  
s = (gama)*(u-1);
```


Bibliografía

- [1] (2007). *Atlas of GLAUCOMA*. [5](#), [6](#), [7](#)
- [2] Allingham, R. R., de Kater, A. W., Ethier, C. R., Anderson, P. J., Hertzmark, E., and Epstein, D. L. (1992). The relationship between pore density and outflow facility in human eyes. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 33(5):1661. [50](#)
- [3] APTER, J. T. (1967). Correlation of visco-elastic properties with microscopic structure of large arteries. *Circulation Research*, 21(6):901–918. [20](#)
- [4] Ashton, N., Brini, A., and Smith, R. (1956). Anatomical studies of the trabecular meshwork of the normal human eye. *British Journal of Ophthalmology*, 40(5):257–282. [8](#)
- [5] Avtar, R. and Srivastava, R. (2006). Aqueous outflow in schlemm’s canal. *Applied Mathematics and Computation*, 174(1):316 – 328. [19](#)
- [6] Beswick, J. A. and McCulloch, C. (1956). Effect of hyaluronidase on the viscosity of the aqueous humour. *British Journal of Ophthalmology*, 40(9):545–548. [13](#)
- [7] Bill, A. (1975). Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiological Reviews*, 55(3):383–417. PMID: 1153528. [51](#)
- [8] Braunger, B. M., Fuchshofer, R., and Tamm, E. R. (2015). The aqueous humor outflow pathways in glaucoma: A unifying concept of disease mechanisms and causative treatment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 95:173 – 181. Special Issue on Ocular Drug Delivery. [27](#)
- [9] Caprioli, J. e. a. (2010). Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 149(5):70–712. [13](#), [52](#)
- [10] Dautriche, C. N., Xie, Y., and Sharfstein, S. T. (2014). Walking through trabecular meshwork biology: Toward engineering design of outflow physiology. *Biotechnology Advances*, 32(5):971 – 983. [9](#), [51](#)

BIBLIOGRAFÍA

- [11] Ethier, C. R., Johnson, M., and Ruberti, J. (2004). Ocular biomechanics and biotransport. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 6(1):249–273. PMID: 15255770. [5](#), [20](#)
- [12] Fautsch, M. P., Howell, K. G., Vrabel, A. M., Charlesworth, M. C., Muddiman, D. C., and Johnson, D. H. (2005). Primary trabecular meshwork cells incubated in human aqueous humor differ from cells incubated in serum supplements. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 46(8):2848. [14](#), [15](#)
- [13] Ferreira, J., de Oliveira, P., da Silva, P., and Murta, J. (2014). Numerical simulation of aqueous humor flow: From healthy to pathologic situations. *Applied Mathematics and Computation*, 226:777 – 792. [25](#)
- [14] Gong, H. and Francis, A. (2014). Schlemm’s canal and collector channels as therapeutic targets. [49](#)
- [15] Hann, C. R., Vercnocke, A. J., Bentley, M. D., Jorgensen, S. M., and Fautsch, M. P. (2014). Anatomic changes in schlemm’s canal and collector channels in normal and primary open-angle glaucoma eyes using low and high perfusion pressures. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 55(9):5834. [49](#)
- [16] Hill, N. and Watton, P. (2001). Abdominal aortic aneurysms - a new mathematical model. In Kamm, R., editor, *Proceedings of the 2001 Bioengineering Conference: Presented at Snowbird, Utah, June 27-July 1, 2001*, number 50 in BED, pages 513–514. American Society of Mechanical Engineers, New York, USA. [20](#)
- [17] Hurvitz, L. M., Kaufman, P. L., Robin, A. L., Weinreb, R. N., Crawford, K., and Shaw, B. R. (1991). New developments in the drug treatment of glaucoma. *Drugs*, 41 4:514–32. [52](#)
- [18] Johnson, D. H. (1997). The effect of cytochalasin d on outflow facility and the trabecular meshwork of the human eye in perfusion organ culture. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 38(13):2790. [13](#)
- [19] Johnson, M. (2006). ‘what controls aqueous humour outflow resistance?’. 82:545–57. [9](#), [50](#), [51](#)
- [20] Johnson, M. and Erickson, K. (2000). *Mechanisms and routes of aqueous humor drainage*. WB Saunders Co. [26](#)
- [21] Johnson, M., Shapiro, A., Ethier, C. R., and Kamm, R. D. (1992). Modulation of outflow resistance by the pores of the inner wall endothelium. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 33(5):1670. [10](#), [50](#)
- [22] Johnson, M. C. and Kamm, R. D. (1983a). The role of schlemm’s canal in aqueous outflow from the human eye. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 24(3):320. [XI](#), [12](#), [13](#), [19](#), [20](#), [48](#)

-
- [23] Johnson, M. C. and Kamm, R. D. (1983b). The role of schlemm's canal in aqueous outflow from the human eye. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 24(3):320. [52](#)
- [24] Johnson, M. M. (2011). Biomechanics of aqueous humor outflow resistance*. [XI](#), [XI](#), [10](#), [11](#)
- [25] Johnstone, M. A. (2004). The aqueous outflow system as a mechanical pump: Evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates. *Journal of Glaucoma*, 13(5)(13(5)):421–438. [XI](#), [16](#)
- [26] Kagemann, L., W. G. I. H. S. I. A. F. L. S. X. J. . J. S. (2011). 3d visualization of aqueous humor outflow structures in-situ in humans. *Experimental Eye Research*, 93(3)(93(3)):308–315. [8](#), [13](#)
- [27] Last, J. A., Pan, T., Ding, Y., Reilly, C. M., Keller, K., Acott, T. S., Fautsch, M. P., Murphy, C. J., and Russell, P. (2011). Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 52(5):2147. [12](#), [52](#)
- [28] Llobet, A., Gasull, X., and Gual, A. (2003). Understanding trabecular meshwork physiology: A key to the control of intraocular pressure? *Physiology*, 18(5):205–209. [10](#), [50](#)
- [29] McKee, C. T., Wood, J. A., Shah, N. M., Fischer, M. E., Reilly, C. M., Murphy, C. J., and Russell, P. (2011). The effect of biophysical attributes of the ocular trabecular meshwork associated with glaucoma on the cell response to therapeutic agents. *Biomaterials*, 32(9):2417 – 2423. [13](#)
- [30] Moses, R. A. (1977). The effect of intraocular pressure on resistance to outflow. *Survey of Ophthalmology*, 22(2):88–100. [19](#)
- [31] Overby, D. R., Stamer, W. D., and Johnson, M. (2009). The changing paradigm of outflow resistance generation: Towards synergistic models of the jct and inner wall endothelium. *Experimental Eye Research*, 88(4):656 – 670. Current aspects of aqueous humor dynamics and glaucoma. [15](#)
- [32] Overby, D. R., Zhou, E. H., Vargas-Pinto, R., Pedrigi, R. M., Fuchshofer, R., Braakman, S. T., Gupta, R., Perkumas, K. M., Sherwood, J. M., Vahabikashi, A., Dang, Q., Kim, J. H., Ethier, C. R., Stamer, W. D., Fredberg, J. J., and Johnson, M. (2014). Altered mechanobiology of schlemm's canal endothelial cells in glaucoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(38):13876–13881. [16](#), [21](#), [23](#), [45](#), [47](#)
- [33] Pedrigi, R. M., Simon, D., Reed, A., Stamer, W. D., and Overby, D. R. (2011). A model of giant vacuole dynamics in human schlemm's canal endothelial cells. *Experimental Eye Research*, 92(1):57 – 66. [XI](#), [XI](#), [XI](#), [3](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#), [21](#), [23](#), [24](#), [25](#), [33](#), [36](#), [50](#)
-

- [34] Roberts, M. D., Sigal, I. A., Liang, Y., Burgoyne, C. F., and Downs, J. C. (2010). Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 51(11):5675. [8](#), [9](#)
- [35] Roberts, M. D., S. I. A. L. Y. B. C. F. . D. J. C. (2010). Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 51(11)(51(11)):5675–5684. [8](#)
- [36] Rosenquist, R., Epstein, D., Melamed, S., Johnson, M., and Grant, W. M. (1989). Outflow resistance of enucleated human eyes at two different perfusion pressures and different extents of trabeculotomy. *Current Eye Research*, 8(12):1233–1240. PMID: 2627793. [15](#)
- [37] Sigal, I. A., Flanagan, J. G., Tertinegg, I., and Ethier, C. R. (2009). Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. part ii: influence of material properties. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 8(2):99–109. [14](#)
- [38] Siggers, J. H. and Ethier, C. R. (2012). Fluid mechanics of the eye. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 44(1):347–372. [8](#)
- [39] Sit, A. J., Coloma, F. M., Ethier, C. R., and Johnson, M. (1997). Factors affecting the pores of the inner wall endothelium of schlemm’s canal. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 38(8):1517. [52](#)
- [40] ST, F. and RF, B. (1980). Volume and depth of the anterior chamber in the normal aging human eye. *Archives of Ophthalmology*, 98(10):1803–1808. [13](#)
- [41] Stamer, W. D., Braakman, S. T., Zhou, E. H., Ethier, C. R., Fredberg, J. J., Overby, D. R., and Johnson, M. (2015). Biomechanics of schlemm’s canal endothelium and intraocular pressure reduction. *Progress in Retinal and Eye Research*, 44:86 – 98. [16](#), [21](#)
- [42] Ten Hulzen, R. D. and Johnson, D. H. (1996). Effect of fixation pressure on juxtacanalicular tissue and schlemm’s canal. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 37(1):114. [50](#)
- [43] Tripathi, R. C., Millard, C. B., and Tripathi, B. J. (1989). Protein composition of human aqueous humor: Sds-page analysis of surgical and post-mortem samples. *Experimental Eye Research*, 48(1):117 – 130. [13](#), [50](#), [51](#)
- [44] True Gabelt, B. and Kaufman, P. (2005). Changes in aqueous humor dynamics with age and glaucoma. 24:612–37. [5](#)
- [45] Vargas-Pinto, R., Lai, J., Gong, H., Ethier, C., and Johnson, M. (2015). Finite element analysis of the pressure-induced deformation of schlemm’s canal endothelial cells. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 14(4):851–863. [21](#), [23](#), [25](#), [28](#), [45](#), [47](#)

- [46] Vranka, J. A., Kelley, M. J., Acott, T. S., and Keller, K. E. (2015). Extracellular matrix in the trabecular meshwork: Intraocular pressure regulation and dysregulation in glaucoma. *Experimental Eye Research*, 133:112 – 125. Ocular extracellular matrix: Role in development, homeostasis and disease. [50](#)
- [47] W, G. (1958). Further studies on facility of flow through the trabecular meshwork. *A.M.A. Archives of Ophthalmology*, 60(4):523–533. [50](#)
- [48] WK, M. (1958). Application of poiseuille's law to aqueous outflow. *A.M.A. Archives of Ophthalmology*, 60(2):290–294. [50](#)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA – TERMOFLÚIDOS

MODELADO MATEMÁTICO DE LA RESISTENCIA
AL FLUJO DE LA RED TRABECULAR SOBRE EL
HUMOR ACUOSO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN INGENIERÍA

PRESENTA:
AZAEL GARCÍA REBOLLEDO

TUTOR PRINCIPAL
DR. CARLOS ESCOBAR DEL POZO, Universidad de Colima

COMITÉ TUTOR
Dr. MÉNDEZ LAVIELLE FEDERICO, Facultad de ingeniería
DR. SOLORIO ORDAZ FRANCISCO JAVIER, Facultad de ingeniería
DR. BAUTISTA GODÍNEZ OSCAR ELADIO, ESIME, IPN
DR. CHÁVEZ MARTÍNEZ RAFAEL, Facultad de ingeniería

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO. FEBRERO 2019