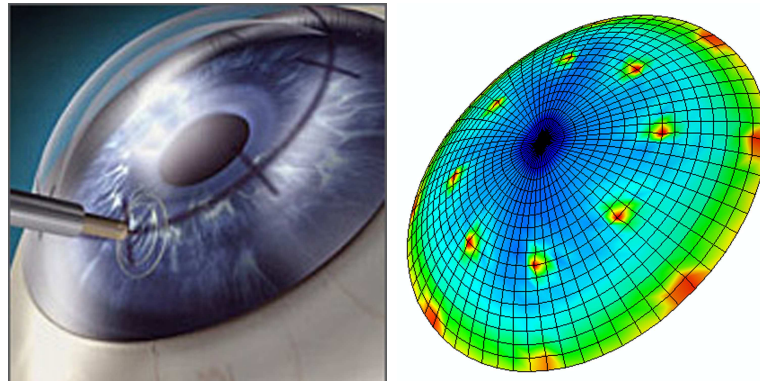




PROYECTO FIN DE CARRERA

Simulación de la Queratoplastia y del proceso de cicatrización de heridas en la Córnea



presentada por

NOELIA GARIJO MILLÁN

dirigida por

M^aÁNGELES PÉREZ ANSÓN

Dra. Ingeniero Industrial

Ponente:

BEGOÑA CALVO CALZADA

Dra. Ingeniero Industrial

Ingeniería Industrial. Departamento de Ingeniería Mecánica.
CENTRO POLITÉCNICO SUPERIOR
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Zaragoza, Julio de 2010

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a la Directora de este proyecto, Dña. M^a Angeles Pérez Ansón, que sin su apoyo no hubiera podido ser realizado. Sus ánimos y constantes ayudas han sido de vital importancia para la realización de este proyecto, así como sus consejos, amistad y simpatía a lo largo de mi vida universitaria.

Agradecer también a mis compañeros y miembros del departamento del Área de Mecánica de Medios Continuos, por sus continuas aportaciones y su compañía en esos largos días de trabajo. En especial, a Begoña Calvo por sus aportaciones y consejos en el proyecto.

Por último, quiero agradecerles a mis amigos, compañero de carrera, a mi hermana y a mis padres que cada día han estado ahí aguantando con estoica paciencia y apoyándome en cada una de mis decisiones.

ZARAGOZA, Julio de 2010

Noelia Garijo Millán

RESUMEN

Este proyecto se ha realizado dentro del Departamento de Ingeniería Mecánica, en el área de Mecánica de Medios Continuos y Teoría de Estructuras. El ojo humano es uno de los órganos más importantes del ser humano ya que gracias a él, obtenemos la visión. Existen muchas enfermedades asociadas a la visión y en especial a la córnea. Para corregir algunos de estos problemas de visión, se realizan diferentes cirugías, entre ellas queratoplastias o trasplante de córnea. En este proyecto fin de carrera se ha simulado mecánicamente los distintos tipos de trasplante de córnea o queratoplastia que se practican. También se han simulado el proceso de cicatrización de las heridas que se generan en las posibles cirugías corneales.

La queratoplastias se realizan cuando el tejido esta dañado, por ello, se ha simulado un ojo enfermo y se ha simulado 7 tipos de queratoplastias: lamelar anterior superficial, lamelar anterior profunda, penetrante con corte tipo círculo recto, penetrante con corte tipo Top-hat, penetrante con corte tipo Mushroom, penetrante con corte tipo Zig-zag y penetrante con corte tipo Christmas Tree. A estos tipos de corte, se le han añadido los dos tipos de suturas más representativas, la continua y puntos independientes o suelta. Estos modelos se sometieron a las condiciones del ojo humano, es decir, se les aplicó la presión intraocular. En todos los casos, se ha evaluado la tensión principal máxima, tensión principal mínima y la tensión de Tresca. Para analizar el proceso de cicatrización de la herida para cada forma del corte hay que tener en cuenta la tensión de compresión y la tensión de cortadura. Un valor elevado de tensión de compresión es beneficiosa para el proceso de cicatrización de las heridas mientras que un valor alto de la tensión de cortadura es perjudicial para él, de aquí la importancia de su estudio. Al final, los mejores resultados se obtuvieron con los casos de queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom y Zig-zag para el tipo de sutura continua, pero todo esto, depende de las patologías que presente el paciente.

Y por otro lado, se ha desarrollado un modelo mecanobiológico que ha permitido simular la velocidad de cicatrización en el tejido corneal. Esto permite definir el tipo de incisión más adecuado en cada cirugía con la finalidad de mejorar la calidad visual tras la intervención. La implementación del modelo matemático de cicatrización se ha basado en un modelo matemático de cicatrización de la piel y se ha implementado, modificando los valores de los parámetros para la simulación del proceso de cicatrización de la córnea. Los modelos existentes, se centraban únicamente en dos factores, los fibroblastos y el factor de crecimiento. En el modelo utilizado se han tenido en cuenta, a parte de estos valores otros como la presencia de miofibroblastos, el colágeno y sobre todo la parte mecánica que influye en la velocidad de cicatrización y en la calidad de la visión final del paciente. Se ha creado un modelo matemático muy completo que los resultados concuerdan con las referencias, pero que se puede ir mejorando según avance la investigación en este campo.

Índice general

Índice de figuras	XI
Índice de cuadros	XV
1. Introducción	1
1.1. Introducción	1
1.2. Objetivos	2
1.3. Descripción del proyecto	2
2. La córnea y su cirugía	5
2.1. Introducción	5
2.2. La córnea	5
2.3. Queratoplastia corneal	6
2.3.1. Tipos de Queratoplastia corneal	7
2.4. Suturas	8
3. Modelado por elementos finitos de la queratoplastia	11
3.1. Método de los elementos finitos	11
3.2. Modelo geométrico	11
3.2.1. Características del material	13
3.2.2. Condiciones de contorno	14
3.2.3. Simulación de la queratoplastia-Transplante de córnea	14
3.2.4. Suturas	15
3.3. Resultados	19
3.3.1. Desplazamientos en la córnea	19
3.3.2. Tensiones en la córnea	22
3.3.3. Fuerzas en las Suturas	35
3.3.4. Resumen de resultados finales	36
4. Modelo del proceso de Cicatrización	39
4.1. Introducción	39
4.2. Modelo Matemático de la Cicatrización en la Córnea	40
4.2.1. Fibroblastos	41
4.2.2. Miofibroblastos	42
4.2.3. Factor Químico	43
4.2.4. Colágeno	43

4.2.5. Desplazamientos	44
4.3. Implementación del modelo matemático	44
4.4. Resultados	44
5. Conclusiones y Lineas Futuras	49
5.1. Conclusiones de la simulación de la queratoplastia	49
5.2. Conclusiones de la modelización matemática para la cicatrización . .	50
5.3. Líneas Futuras	51
5.4. Conclusiones personales	51
A. Anatomía del ojo	55
A.1. Introducción	55
A.2. Globo ocular	55
A.3. Capa externa	55
A.3.1. La esclera	56
A.3.2. La cornea	57
A.3.3. El limbo	58
A.4. La capa media	58
A.4.1. La uvea posterior o coroides	59
A.4.2. Cuerpo ciliar	59
A.4.3. El iris	60
A.5. Capa interna	60
A.6. Medios refrigerantes	62
A.6.1. El cristalino	62
A.6.2. El humor acuoso	63
A.6.3. El cuerpo vítreo	63
A.7. Los órganos anexos	64
A.7.1. La membrana conjuntiva	64
A.7.2. La cápsula de Tenon	64
A.8. Los músculos	64
B. Cirugía de la queratoplastia	67
B.1. Introducción	67
B.2. Queratoplastia	69
B.3. Queratoplastia lamelar	70
B.3.1. Queratoplastia Endotelial	70
B.3.2. Queratoplastia Lamelar Anterior Superficial	70
B.3.3. Queratoplastia Lamelar Anterior Profunda	71
B.3.4. Queratoplastia Lamelar Anterior Profunda Predescemáticas .	72
B.4. Queratoplastia de Espesor Total o Penetrante	72
B.4.1. Queratoplastia Penetrante con corte circular recto	73
B.4.2. Queratoplastia Penetrante con corte Top Hat	73
B.4.3. Queratoplastia Penetrante con corte Mushroom	74
B.4.4. Queratoplastia Penetrante con corte Zig-Zag	75
B.4.5. Queratoplastia Penetrante con corte Christmas Tree	75
B.4.6. Queratoplastia Penetrante con corte Diagonal: En Decágono .	75

B.5. Suturas	75
Bibliografía	79

Índice de figuras

2.1.	Representación de anatomía del ojo y de la refracción del ojo con una curvatura de córnea óptima	5
2.2.	Representación de las diferentes capas que componen la córnea	6
2.3.	Representación de la queratoplastia de cornea	6
2.4.	Representación de defectos en la cornea. En el primer caso, se presenta la córnea en forma de queratocono y como es la ideal. Y en el segundo caso, se muestra falta de transparencia y como queda tras el trasplante.	7
2.5.	Representación de los diferentes tipos de corte en la queratoplastia Lamelar a diferentes profundidades	8
2.6.	Representación de los diferentes tipos de corte en la queratoplastia penetrante: A/ Corte circular recto B/ Corte Top Hat C/ Corte Mushroom D/ Corte Zig-Zag E/ Corte Christmas tree	8
2.7.	Representación de la sutura continua	9
2.8.	Representación de la sutura de puntos sueltos	9
3.1.	Representación de la malla obtenida para el globo ocular y sus diferentes grupos: A)/Limbo B)/Córnea C)/Tapa, Nervio óptico, Lámina cribosa y Pia mater D)/Esclera	12
3.2.	Diferentes tipos de elementos finitos	12
3.3.	Representación de la inserción de los músculos en la esclera	13
3.4.	Curva tensión-deformación obtenida por HOELTZEL ET AL. [1992]	14
3.5.	Curva tensión-deformación obtenida para córnea sana y dañada	14
3.6.	Esquema del proceso seguido para la simulación. Sabiendo la simulación de la queratoplastia, se realizó un modelo biomecánico en el que se obtuvieron los desplazamientos para estudiar como influyen en el modelo óptico y las tensiones para el estudio de la cicatrización.	16
3.7.	Representación de los diferentes tipos de queratoplastias realizadas: A/Lamelar Superficial B/Lamelar Profunda C/Penetrante Recto Circular D/Penetrante Mushroom E/Penetrante TopHat F/Penetrante Zig-zag G/Penetrante Christmas Tree.	17
3.8.	Corte de la córnea con la representación de las suturas en la parte interna: A/Continua B/Suelta	17
3.9.	Representación de las suturas en el modelo: Suturas continua (A) y suelta (B)	18
3.10.	Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia lamelar anterior superficial continua y suelta	19

3.11. Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia lamelar anterior profundo continua y suelta	19
3.12. Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte circular recto continua y suelta	20
3.13. Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat continua y suelta	20
3.14. Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom continua y suelta	20
3.15. Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag continua y suelta	21
3.16. Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas tree continua y suelta	21
3.17. Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior profunda, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	23
3.18. Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior superficial, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	24
3.19. Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte circular recto, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	24
3.20. Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	25
3.21. Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	25
3.22. Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	26
3.23. Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	26
3.24. Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior profundo, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	27
3.25. Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior superficial, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	28
3.26. Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte circular recto, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	28
3.27. Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	29
3.28. Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	29
3.29. Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	30
3.30. Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	30
3.31. Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior profundo, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	31
3.32. Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior superficial, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	32
3.33. Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte circular recto, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	32

3.34. Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	33
3.35. Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	33
3.36. Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)	34
3.37. Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo) . .	34
3.38. Fuerza que ejercen las suturas longitudinalmente (dirección córnea-transplante) en N	35
3.39. Fuerza que ejercen las suturas transversalmente (dirección del grosor de la córnea) en N	35
3.40. Curvatura de la córnea	37
3.41. Curvatura de la córnea en la parte óptica (± 2)	38
3.42. Curvatura de la córnea en la zona de influencia de las suturas	38
4.1. Representación de la geometría de la herida estudiada donde n corresponde a la concentración de miofibroblastos.	46
4.2. Representación de la evolución de los fibroblasto en el borde de la herida	47
4.3. Figura de la evolución de los fibroblastos en el tiempo según DALE ET AL. [1994]	48
A.1. Representación del globo ocular	56
A.2. Representación de la córnea en el ojo	57
A.3. Representación de la sección de la cornea	59
A.4. Representación de la retina en el ojo	60
A.5. Representación del cristalino en el ojo	62
A.6. Representación de los músculos que actúan en el ojo	65
B.1. Representación de la actuación de láser LASIK en cornea	68
B.2. Representación del de la queratoplastia en cornea: 1°/Se retira la cornea dañada (falta de transparencia), 2°/Se coloca la nueva córnea sana, 3°/Se realizan las suturas	69
B.3. Representación de la queratoplastia Lamelar: (a)/Cornea con tejido dañado. (b)/Corte de la córnea dañada. (c)/Córnea tras la extracción del tejido dañado. (d)/Cornea con el transplante de tejido sano.	70
B.4. Representación de la queratoplastia Penetrante: (a)Cornea con tejido dañado. (b)Corte de la córnea dañada. (c)Córnea tras la extracción del tejido dañado. (d)Cornea con el transplante de tejido sano.	72
B.5. Representación de los diferentes tipos de corte en la queratoplastia penetrante: A/ Corte Mushroom B/ Corte circular recto C/ Corte Zig-Zag D /Corte Top Hat	73
B.6. Representación del corte Top Hat en queratoplastia penetrante	74
B.7. Representación del corte Mushroom en queratoplastia penetrante . . .	74
B.8. Representación del corte Zig-Zag en queratoplastia penetrante	75
B.9. Representación de la sutura continua	76
B.10. Representación de la sutura suelta	76

Índice de cuadros

3.1. Parámetros para el material elástico.	15
3.2. Valores de las tensiones máximas obtenidas para cada tipo de corte en MPa.	36
3.3. Valores de los desplazamientos verticales obtenidas para cada tipo de corte en mm.	37
4.1. Parámetros del modelo relacionados con la cinética de fibroblastos y miofibroblastos.	45
4.2. Parámetros del modelo relacionados con la cinética del colágeno y del factor de crecimiento.	46
4.3. Parámetros del modelo relacionados con el comportamiento mecánico de las células y la ECM.	47

Capítulo 1

Introducción

1.1. Introducción

El desarrollo de las nuevas tecnologías ha permitido que se pueda abordar *in silico* la respuesta mecánica de una estructura o sólido, gracias a la simulación computacional. La Ingeniería Biomecánica intenta predecir la mecánica de los sistemas vivos y entender el funcionamiento habitual de los organismos, caracterizando el comportamiento de tejidos y órganos vivos desde el punto de vista mecánico y prediciendo los cambios que sufren debido a distintas alteraciones, proponiendo métodos de intervención, como trasplantes de órganos, sustitución de los mismos por órganos artificiales o implantes. En este proyecto se aborda el modelado numérico del ojo o biomecánica del globo ocular.

El ojo humano es uno de los órganos más importantes del ser humano ya que gracias a él, obtenemos la visión. Existen muchas enfermedades asociadas a la vista y en especial a la córnea. Para corregir algunos de estos problemas, se realizan diferentes cirugías. Por esto, existe un gran interés en caracterizar la óptica ocular de forma cada vez más completa y precisa, además de una creciente necesidad de aplicar correcciones ópticas y tratamientos personalizados a la cirugía refractiva, objetivos que se pretende conseguir en dicho proyecto gracias a la simulación numérica. La obtención de imágenes médicas junto al avance de los métodos numéricos y de modelos de materiales, permiten una reproducción de la geometría real y un modelo *in situ* que sirve al cirujano para la elección de parámetros que den una mejor respuesta desde el punto de vista mecánico o mecanobiológico, es decir, que la cicatrización sea la más adecuada para que no se produzca opacificación.

Este proyecto se ha realizado dentro del Departamento de Ingeniería Mecánica, en el área de Mecánica de Medios Continuos y Teoría de Estructuras. Se engloba dentro de uno de mayor envergadura (*DISEÑO PERSONALIZADO DE TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS E IMPLANTES BASADOS EN MODELOS BIOMECAÑICOS DEL GLOBO OCULAR*) del Ministerio de Ciencia e Innovación (DPI2008-02335), en el cuál se pretende estudiar diseños personalizados de tratamientos quirúrgicos e implantes basados en modelos del globo ocular. El trabajo desarrollado en este

Proyecto Fin de Carrera contribuye a este objetivo, por un lado, estudiando mecánicamente los distintos tipos de transplante de córnea o queratoplastia que se practican en la actualidad, analizando cómo pueden afectar al proceso de cicatrización. Y por otro lado, desarrollando un modelo mecanobiológico que permita simular la velocidad de cicatrización en el tejido corneal. Esto permite definir el tipo de incisión más adecuado en cada cirugía con la finalidad de mejorar la calidad visual tras la intervención.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de este Proyecto Fin de Carrera es el modelado de la estructura biológica del globo ocular, teniendo en cuenta, el comportamiento mecánico de los diferentes tejidos que lo definen. Este modelo se ha utilizado para estudiar la respuesta mecánica de la córnea ante diferentes cirugías, en concreto en el transplante de córnea o queratoplastia. También se estudia el comportamiento de la cicatrización del tejido corneal basado en un modelo matemático desarrollado con anterioridad (JAVIERRE ET AL. [2009]) e implementado para la simulación del proceso de cicatrización de la córnea. Con todo esto, los objetivos específicos que se persiguen en este Proyecto Fin de Carrera son:

- Simular el proceso del transplante de córnea o queratoplastia dependiendo de la patología que se sufra y analizar las tensiones en la cornea sana y transplantada, así como los esfuerzos en la suturas.
- Establecer un diseño optimizado de las incisiones y suturas realizadas en la intervención de queratoplastia dependiendo de las patologías.
- Estudiar en la bibliografía, los parámetros mecánicos que influyen o regulan el proceso de cicatrización.
- Implementar un modelo matemático para la simulación del proceso de cicatrización corneal.

1.3. Descripción del proyecto

Este Proyecto Fin de Carrera está dividido en 5 capítulos y dos anexos. A continuación se realizara una breve descripción de cada uno de ellos:

En el **Capítulo 2** se realiza una breve presentación de la biomecánica corneal y los distintos transplante que se pueden llegar a realizar, así como la importancia de su estudio.

En el **Capítulo 3** se hace una descripción general del métodos de los elementos finitos y su aplicación en el modelo presente. Se describirá el modelo de material y las cargas y condiciones de contornos aplicadas. Así como, los diferentes resultados obtenidos en relación para las distintas queratoplastias con sus posibles cortes y suturas realizados en el software Abaqus.

En el **Capítulo 4** se presenta el modelo matemático de cicatrización acoplado a las características de la córnea, así como los resultados obtenidos con la cicatrización de la heridas provocadas en la córnea.

Y por último, en el **Capítulo 5** se mostrarán los resultados más relevantes de este estudio y las diferentes líneas de investigación que podrán llevarse a cabo para mejorarlo.

Adjunto a la memoria, se encuentran dos **Anexos**, en el que se facilita en entendimiento de la anatomía del globo ocular, así como sus diferentes cirugías que se realizan.

Capítulo 2

La córnea y su cirugía

2.1. Introducción

En este capítulo se presenta brevemente la Biomecánica del globo ocular, en concreto de la córnea, así como los distintos tipos de trasplante (Queratoplastia) que se realizan para sustituir el tejido dañado por uno sano y los distintos tipos de suturas más utilizadas (Figura 2.3).

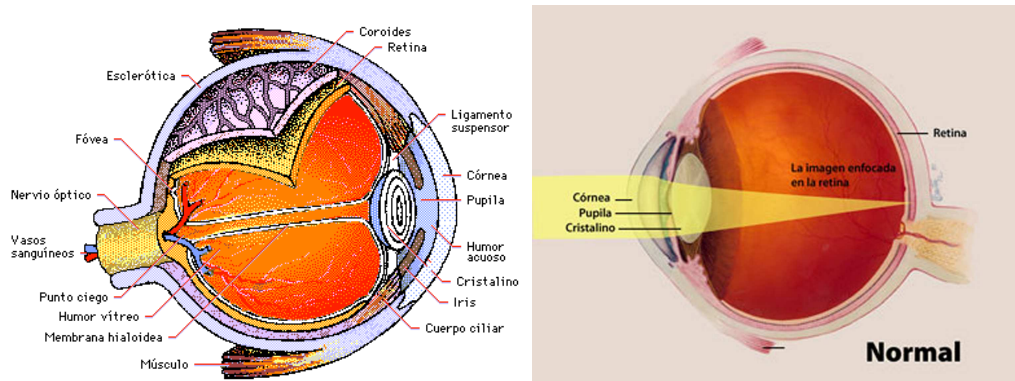


Figura 2.1: Representación de anatomía del ojo y de la refracción del ojo con una curvatura de córnea óptima

2.2. La córnea

La córnea es la superficie reflectante principal del ojo (Figura 2.1). Actúa como una lente convergente debido a su membrana transparente y a su curvatura regular. Su forma consiste básicamente en una lente cóncavo-convexa en la cara anterior. Además de función óptica, la córnea protege la superficie anterior del ojo frente a traumatismos.

Consta de tres capas separadas por dos membranas: la más externa es el epitelio corneal, compuesto por epitelio pluriestratificado (varias capas) no queratinizado con

gran potencial regenerativo; la media es el estroma (la capa más ancha de las tres, ocupando el 90% del grosor) compuesta por tejido conjuntivo y la responsable del comportamiento mecánico de la córnea; y la más interna es el endotelio monoestratificado (una sola capa de células) (Figura 2.2).

Las dos membranas que separan la capa central o estroma de las otras dos son la membrana de Descemet, que separa el estroma del endotelio y la membrana de Bowman, que separa el estroma del epitelio anterior (Ver anexo A).

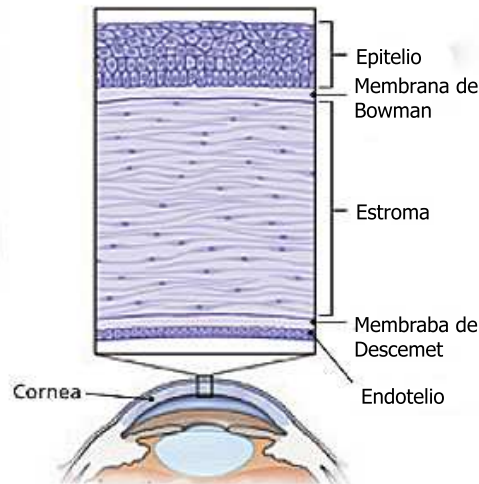


Figura 2.2: Representación de las diferentes capas que componen la córnea

2.3. Queratoplastia corneal

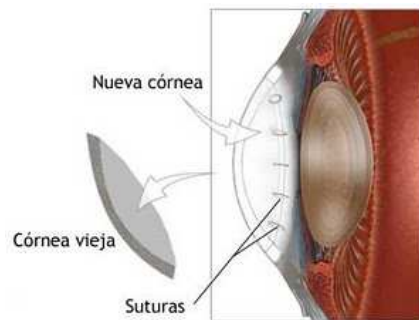


Figura 2.3: Representación de la queratoplastia de cornea

La córnea es una estructura transparente y curva localizada en la parte anterior del ojo, que actúa como lente para enfocar las imágenes en la retina. Al estar localizada en el exterior, sufre frecuentemente lesiones provocadas por agentes externos, tales como traumatismos, infecciones, etc.; que dañan su transparencia y afectan a la visión.

Muchos pacientes sufren enfermedades congénitas o adquiridas como traumatismos o infecciones, que alteran la transparencia y/o la forma de la córnea (queratoconos) disminuyendo la visión o produciendo prácticamente la ceguera (Figuras 2.4). El trasplante de córnea o queratoplastia, permite recuperar la visión a todos estos pacientes.

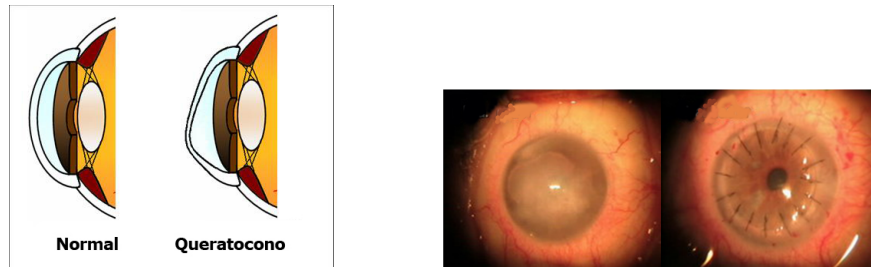


Figura 2.4: Representación de defectos en la córnea. En el primer caso, se presenta la córnea en forma de queratocono y como como es la ideal. Y en el segundo caso, se muestra falta de transparencia y como queda tras el trasplante.

2.3.1. Tipos de Queratoplastia corneal

La queratoplastia o también conocida como trasplante de córnea es una técnica quirúrgica mediante la cual se sustituye tejido corneal dañado de un paciente por tejido sano procedente de una donación. La LTK (abreviatura en inglés de Laser Thermal Keratoplasty) es una técnica de remodelación del tejido corneal para mejorar la visión sin gafas o lentes correctivas.

El grado de éxito de esta cirugía, además de su aumento en la calidad de visión del paciente depende de la gravedad del trastorno y de la aceptación que presente el paciente por el injerto. La queratoplastia puede ser total o parcial dependiendo de la enfermedad visual y de las capas de la córnea que se encuentren dañadas.

Existen diferente tipos de queratoplastias, en general, se pueden clasificar según la profundidad en Lamelar (trasplante parcial) y Penetrantes (trasplante total) (Figuras 2.5 y 2.6).

- **Lamelares** que a su vez, según la profundidad, se clasifican en:
 - Lamelar Anterior Superficial
 - Lamelar Anterior Profunda
 - Lamelar Anterior Predescemáticas
 - Lamelar Posterior
- **Penetrantes** que se definen en función del tipo de corte:
 - Penetrante con corte circular recto
 - Penetrante con corte TopHat
 - Penetrante con corte Mushroom

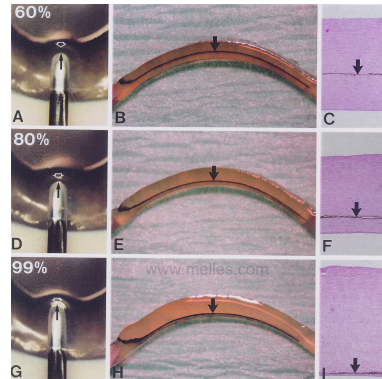


Figura 2.5: Representación de los diferentes tipos de corte en la queratoplastia Lamelar a diferentes profundidades

- Penetrante con corte Zig-Zag
- Penetrante con corte Christmas Tree

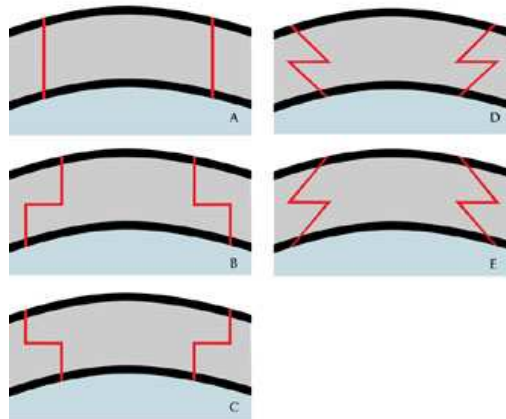


Figura 2.6: Representación de los diferentes tipos de corte en la queratoplastia penetrante: A/ Corte circular recto B/ Corte Top Hat C/ Corte Mushroom D/ Corte Zig-Zag E/ Corte Christmas tree

2.4. Suturas

Tras la realización de la queratoplastia, se realizan unas series de suturas para unir la parte donante con el resto de la córnea. La sutura es posiblemente el factor que más puede influir en la prevención o inducción del astigmatismo en la Queratoplastia. Es importante colocar correctamente todos y cada uno de los puntos, pues uno solo de ellos mal colocado puede inducir un astigmatismo (falta de esfericidad en la córnea) que quizás no se descubre hasta que se retiran las suturas y que puede ser difícil de corregir con un procedimiento secundario. En la configuración de la sutura se distinguen dos modelos principales: sutura continua y puntos radiales simétricos independientes (Ver anexo B).

- **La sutura continua** consiste en realizar puntadas seguidas hasta regresar otra vez al origen. Presenta como ventajas una mayor rapidez de colocación y su simplicidad (un solo nudo), así como una tendencia natural a distribuir la tensión, además de poder ajustarse tras el post-operatorio (habitualmente entre 2 y 4 meses)(Figura 2.7).
- **La sutura con puntos independientes** es realizar puntadas sueltas independiente una de la otra. Resulta más laboriosa (8, 16 o más nudos) y además pueden inducir una mayor reacción tisular por lo que es preferible enterrarlos en el lado del botón donante. Presenta las ventajas de mantener mejor la tensión y la pérdida o posición inadecuada de un punto tendrá por lo tanto menos impacto en el conjunto de la sutura (Figura 2.8).

En la sutura, la dirección de cada punto debe ser radial y rectilínea, con una longitud de aproximadamente 1,0 a 1,5 mm en el lado del receptor y 0,5 a 1,0 mm en el lado donante. Los puntos más largos tienden a almacenar más tensión. La tensión aplicada a cada punto ha de ser la suficiente para garantizar la correcta aposición de los tejidos durante todo el periodo de cicatrización y la precisa para minimizar el astigmatismo.

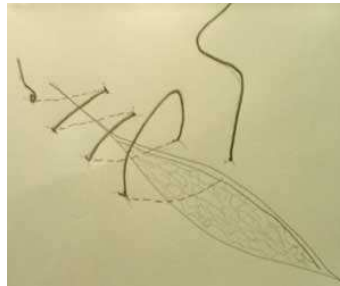


Figura 2.7: Representación de la sutura continua

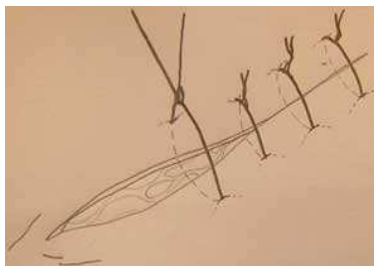


Figura 2.8: Representación de la sutura de puntos sueltos

Capítulo 3

Modelado por elementos finitos de la queratoplastia

3.1. Método de los elementos finitos

En este proyecto se pretende obtener un modelo tridimensional de elementos finitos que represente las características de la córnea humana tanto en la geometría como en las condiciones de contorno, cargas y propiedades de material. Se han utilizado fundamentalmente dos paquetes de software diferentes: el software comercial I-DEAS v.9 (STRUCTURAL DYNAMICS RESEARCH CORPORATION [2003]) para la obtención del modelo de elementos finitos y el software comercial ABAQUS v.6.8 (HIBBIT ET AL. [2002]) como paquete de cálculo para la realización de las distintas simulaciones.

3.2. Modelo geométrico

Para el desarrollo del modelo de elementos finitos, se ha partido de un modelo geométrico del globo ocular completo dividiéndolo en varias capas o grupos que corresponden a diversos tejidos (Figura 3.1). Dichos grupos son córnea, limbo, esclera, tapa del nervio óptico, nervio, lámina cribosa, pia mater, membrana inferior, membrana central gruesa, membrana central delgada, membrana superior, recto superior, recto inferior, recto medial, recto lateral, oblicuo superior y oblicuo inferior (Vease Anexo A).

Tiene especial interés la definición de la geometría de la cornea, que no es esférica sino que se aproxima a un elipsoide de revolución. Dicho elipsoide viene determinado por sus tres semiejes ortogonales de valores de 10,43 mm, 10,27 mm y 14,26 mm, respectivamente, para una córnea sana promedio (PANDOLFI Y MANGANIELLO [2006]). La cara posterior corneal se establece como una superficie cónica en la que el espesor apical se toma de 550 μm y el espesor en el límite limbar se toma de 660 μm . Por ser la córnea de más interés, el mallado en esta zona es más fina que en el resto del modelo, permitiendonos así, definir los tipos de corte de forma más precisa.

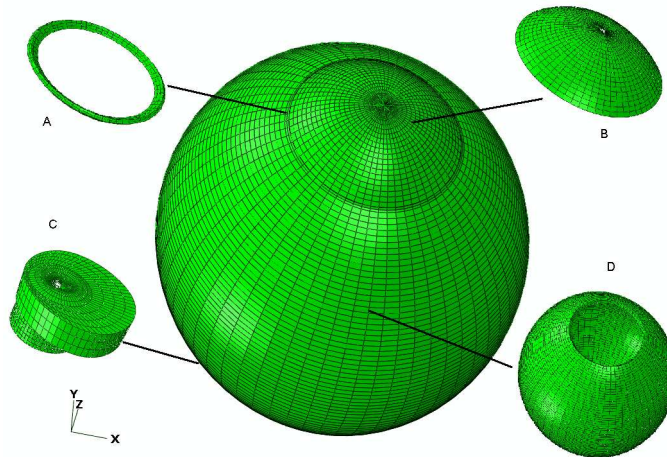


Figura 3.1: Representación de la malla obtenida para el globo ocular y sus diferentes grupos: A)/Limbo B)/Córnea C)/Tapa, Nervio óptico, Lámina cribosa y Pia mater D)/Esclera

Para la realización del mallado, se ha utilizado elementos hexaédricos y prismas triangulares en las zonas de unión donde eran requeridas. Los tipos de elementos finitos utilizados en este modelado han sido cuatro: elementos hexaédricos (C3D8), elementos prismáticos triangulares (C3D6), elementos cuadrados tipo membrana (M3D4) y elementos triangulares tipo membrana (M3D3) (Figura 3.2). Todos estos grupos han sido mallados asegurando siempre la continuidad entre ellos.

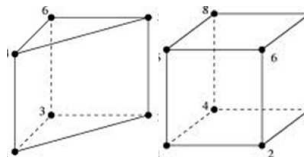


Figura 3.2: Diferentes tipos de elementos finitos

En general, el modelo de elementos finitos tiene un total aproximado de 38226 elementos y 37597 nodos, tal y como se muestra en la Figura 3.1.

El modelo realizado tiene una malla con tres filas de elementos en su espesor, pero en la parte de la córnea, se introdujo una malla más fina, ya que era la parte del estudio de interés y así, se ha podido estudiar los distintos tipos de cirugía realizando unas simulaciones de corte mejores. La introducción de esta nuevas capas, obliga a introducir una condición de contacto especial para unir la zona de la córnea con 6 elementos en su espesor y la del limbo con tres elementos (Véase opción *TIE en Abaqus en HIBBIT ET AL. [2002]) para asegurar la conectividad de la malla entre córnea y limbo.

Para finalizar, también se han simulado las seis incisiones musculares a las que está sometido el globo ocular humano. Dichas inserciones, han sido asignadas a seis grupos distintos que son, músculo recto superior, músculo recto inferior, músculo recto medial, músculo recto lateral, músculo oblicuo superior y músculo oblicuo inferior

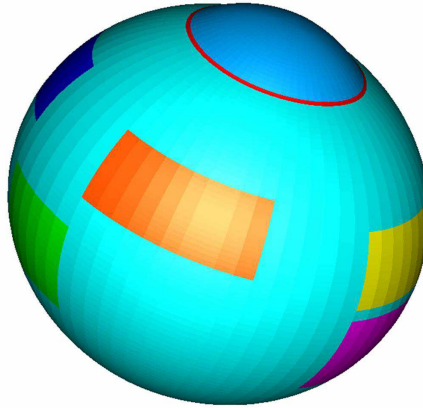


Figura 3.3: Representación de la inserción de los músculos en la esclera

(Figura 3.3). Estos grupos están incluidos en la capa externa de la esclera, por lo tanto mallados con elementos C3D8, y van a ser utilizados para imponer las condiciones de contorno.

3.2.1. Características del material

La caracterización del material de la córnea es algo compleja dada su composición. La córnea está compuesta por un material anisótropo por la gran cantidad de fibras de colágeno que contiene. Estas características de material no se encuentra implementado en los códigos comerciales. En nuestro caso, al estar trabajando a una presión intraocular relativamente baja (0.002 N/mm^2) y observando la figura 3.4 de HOELTZEL ET AL. [1992], se ha considerado que el material trabajará dentro del rango elástico lineal. Además, se introdujeron tensiones iniciales de la córnea para darle más realismo a la situación y evitar la excesiva deformación de la córnea, lo cual podía influir en las dioptrías. Las tensiones iniciales se introdujeron utilizando una subrutina de abaqus (SIGINI) ya que en cada punto de integración el valor de la tensión cambia. Se realizaron varias iteraciones hasta que el desplazamiento vertical del nodo central de la córnea se estabiliza.

Los valores característicos del material elástico son el Módulo de Young de $0,3 \text{ MPa}$ en córnea sana y el coeficiente de Poisson de $0,49$ (CABRERA-FERNÁNDEZ ET AL. [2006a]). Estos valores de córnea se ven afectados por diferentes problemas biológicos, por lo que pierden parte de su rigidez y en consecuencia, sufren una modificación en el índice de refracción de la córnea influyendo todo ello en la visión. Para estas situación, se ha considerado una reducción del 30% del Módulo de Young (Figura 3.5)(CABRERA-FERNÁNDEZ ET AL. [2006b]). También se ha considerado, que el tejido transplantado, no es exactamente igual al original, ya que se ha relajado tras la obtención del botón del donante y hasta que no finalice todo el proceso de cicatrización, no será igual. A este material, se ha considerado que tiene un Módulo de Young de $0,28 \text{ MPa}$. En todos los casos, el coeficiente de Poisson es de $0,49$.

Para el resto de las partes del globo ocular, se ha considerado la hipótesis de material elástico lineal. Se les ha asignado las propiedades de material (E, ν) que se muestra en la tabla 3.1:

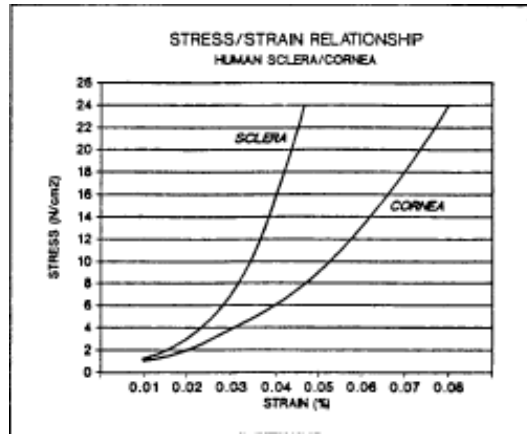


Figura 3.4: Curva tensión-deformación obtenida por HOELTZEL ET AL. [1992]

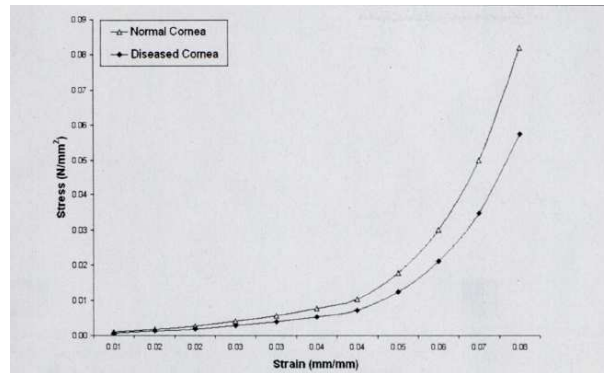


Figura 3.5: Curva tensión-deformación obtenida para córnea sana y dañada

3.2.2. Condiciones de contorno

Las condiciones de contorno se han simulado mediante la inserción de los seis músculos que sujetan al ojo (Véase Anexo A), restringiendo sus movimientos en todas las direcciones. También, se ha aplicado una fuerza en la oquedad interna del globo ocular. Este valor corresponde a la presión intraocular (PIO) que ejerce el humor acuoso correspondiente a una fisiológica sana del globo ocular, es de unos 15 mmHg ó 0.002 N/mm^2 (BARRAQUER ET AL. [2002]).

3.2.3. Simulación de la queratoplastia-Transplante de córnea

Una vez realizado el modelo, ha sido posible realizar simulaciones de diferentes intervenciones quirúrgicas para el transplante de córnea, con el objetivo final de estudiar diferentes factores y parámetros mecánicos que afectan a la cirugía de la córnea humana aplicada a la corrección de defectos de visión asociados a errores de refracción (3.6).

Para la simulación de los diferentes tipos de patologías para poder estudiar las diferentes queratoplastias, se han desarrollado tantos modelos como casos a estudiar. Para empezar, se ha simulado el ojo en condiciones previas a la cirugía. Se ha partido de la simulación de la córnea dañada con un material menos rígido, en las condiciones

Cuadro 3.1: Parámetros para el material elástico.

Componentes del ojo	E (MPa)	ν	Espesor (mm)	Referencias
Limbo	3	0,49		(CASTELVÍ-MANENT ET AL. [2009])
Esclera	3	0,48		(SIGAL ET AL. [2004])(BARRAGLIOLI Y KAMM [1984])
Nervio	0,03	0,49		(SIGAL ET AL. [2004])
Lamina cribosa	0,3	0,49		(SIGAL ET AL. [2004])(BARRAGLIOLI Y KAMM [1984])
Tapa	3	0,48		(SIGAL ET AL. [2004])(BARRAGLIOLI Y KAMM [1984])
Pia mater	3	0,4	0,01	(SIGAL ET AL. [2004])(NEWSON Y EL-SHEIKH [2006])
Membrana Superior	0,001	0,4	0,01	
Membrana Central Gruesa	0,03	0,49	0,01	
Membrana Central Delgada	0,03	0,49	0,005	
Membrana Inferior	0,001	0,4	0,01	

citadas anteriormente. La zona dañada se ha considerado en todo momento la misma que la zona que iba a ser transplantada, con unas dimensiones 7,98 mm en la cara anterior de la córnea (CABRERA-FERNÁNDEZ ET AL. [2006a]).

También se han simulado los diferentes cortes que se podrían realizar en la queratoplastia penetrante, siendo en algunos casos, necesario modificar la malla original e introducir elementos que ayudasen a realizar dicho corte de una manera más fácil y realista (Figura 3.7).

Para la simulación de la queratoplastiase realizan 2 STEPS o análisis. En el primero con la geometría de la córnea se aplica la PIO y las tensiones iniciales de la pretensión obtenidas con anterioridad haciendo iteraciones hasta que el desplazamiento era despreciable. En el segundo STEP, con el globo en condiciones fisiológicas, se produce a remplazar el material inicial dañado por el material de transplante y sin pretensión, ya que las suturas son las que ejercen las fuerzas

3.2.4. Suturas

Para estudiar el efecto que tienen las suturas en los resultados de la queratoplastia, se han introducido en la simulación sujetando el botón del donante de la córnea del paciente (Véase Anexo B). Para ello, se ha introducido una series de muelles, que tiran de ciertos nodos situados en el punto por donde pasaría el hilo correspondiente a la sutura. Los tipos de sutura representada han sido dos: continua y puntos sueltos (Figura 3.9). En ambos casos, solo se ha realizado con 8 puntos (PALOMINO [2008]) ya que así, sería más fácil de comparar y valorar, y según la bibliografía, en muchos casos es suficiente (PALOMINO [2008]). La distancia de los nodos ronda alrededor de $932\mu\text{m}$ en la parte del transplante donante y de 1,24 mm en la parte de la córnea (BARRAQUER ET AL. [2002]) y la profundidad en ambos casos ha sido considerada a $2/3$ de profundidad, es decir de $420\mu\text{m}$ (Figura 3.8)(CABRERA-FERNÁNDEZ ET AL. [2006b]).

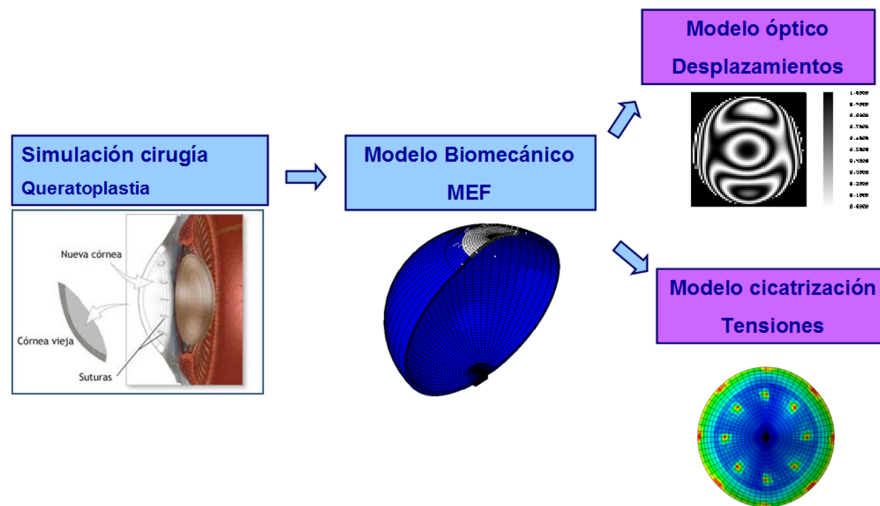


Figura 3.6: Esquema del proceso seguido para la simulación. Sabiendo la simulación de la queratoplastia, se realizó un modelo biomecánico en el que se obtuvieron los desplazamientos para estudiar como influyen en el modelo óptico y las tensiones para el estudio de la cicatrización.

La rigidez de los muelles considerada para simular la tensión que se produciría ha sido de 1000 N/mm, tras varias iteraciones y ver que los valores de la fuerza eran apropiados (BIYUN [2004]).

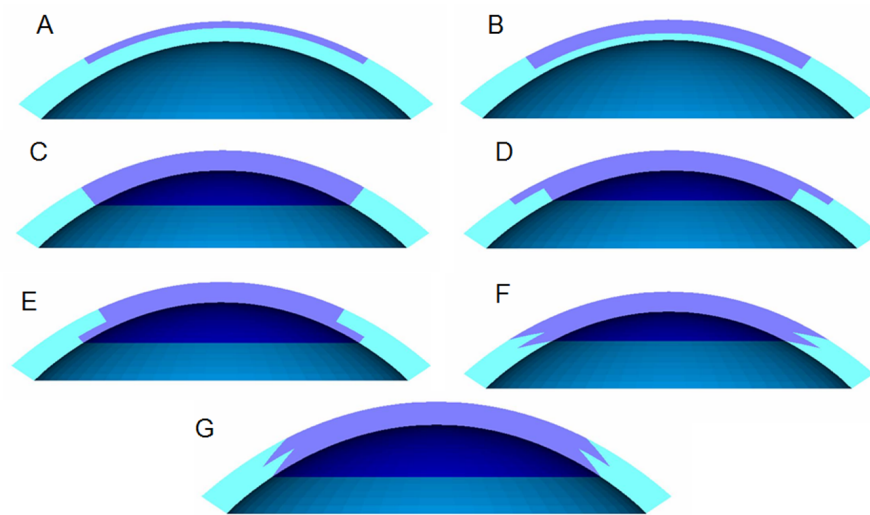


Figura 3.7: Representación de los diferentes tipos de queratoplastias realizadas: A/Lamelar Superficial B/Lamelar Profunda C/Penetrante Recto Circular D/Penetrante Mushroom E/Penetrante TopHat F/Penetrante Zig-zag G/Penetrante Christmas Tree.

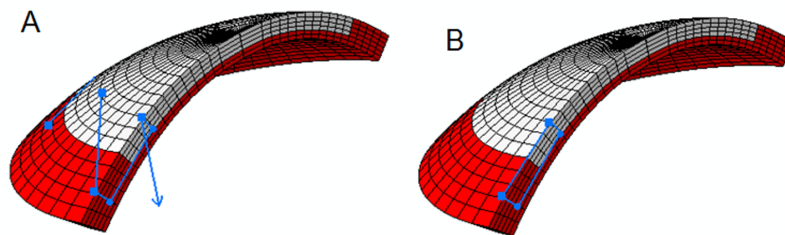


Figura 3.8: Corte de la córnea con la representación de las suturas en la parte interna: A/Continua B/Suelta

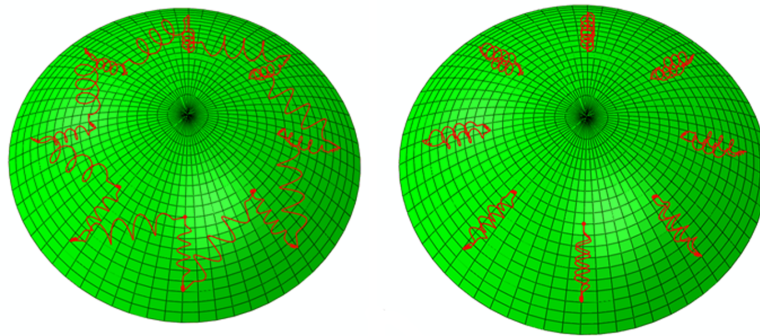


Figura 3.9: Representación de las suturas en el modelo: Suturas continua (A) y suelta (B)

3.3. Resultados

3.3.1. Desplazamientos en la córnea

La solución de desplazamientos de la cara anterior y posterior de la córnea nos define el poder dioptrico de la lente y por lo tanto, la capacidad de visión de la nueva geometría. Las representaciones del desplazamiento vertical que sufre la córnea al ser modificada por un transplante se corresponden a la introducción de un material más rígido por lo que la córnea se deforma menos. De ahí que la zona central tenga un desplazamiento negativo. Según sea la zona extraída para reemplazarla por la sana, el desplazamiento será mayor o menor. En la figura 3.10 se observa que el desplazamiento de la zona transplantada es inferior por la menor cantidad de material dañado, y en consecuencia, extraído. En todos los casos (Figura 3.10-3.16) el desplazamiento vertical, se puede observar que es menor en la sutura suelta, siendo más uniforme con sutura continua.

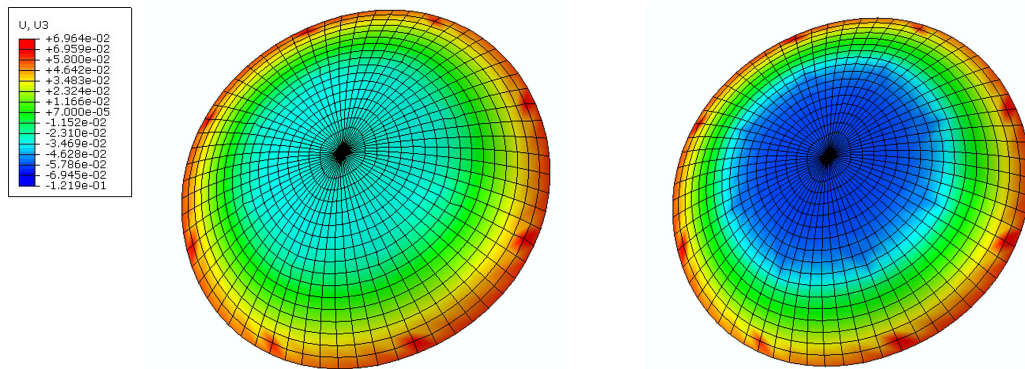


Figura 3.10: Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia lamelar anterior superficial continua y suelta

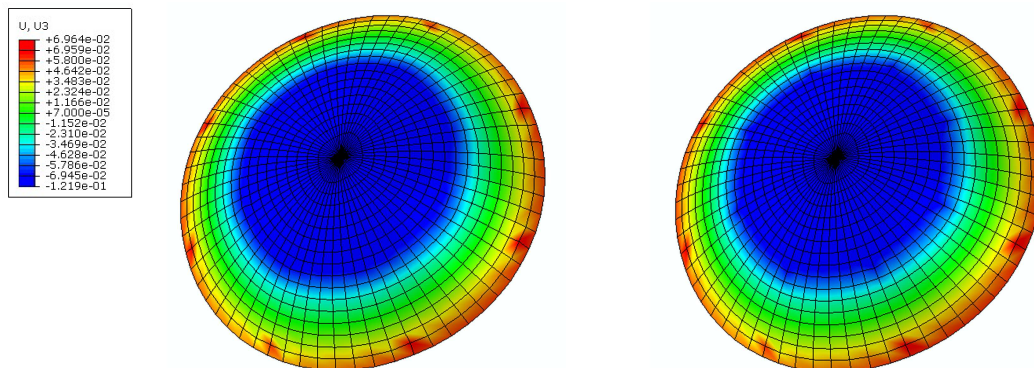


Figura 3.11: Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia lamelar anterior profundo continua y suelta

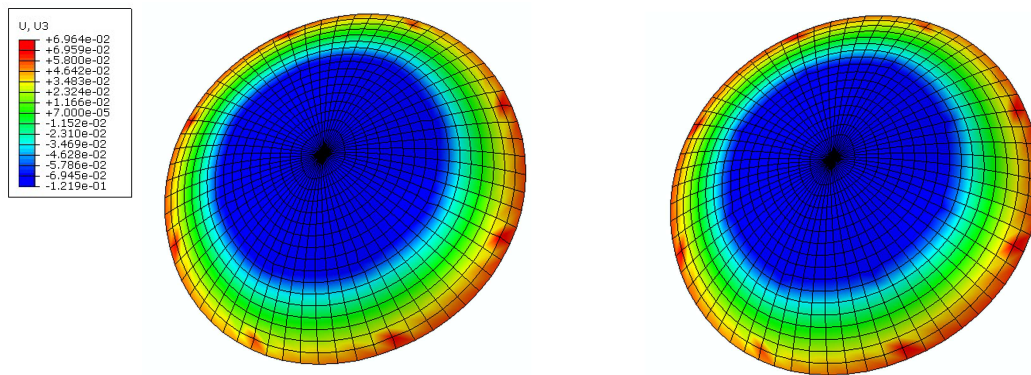


Figura 3.12: Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte circular recto continua y suelta

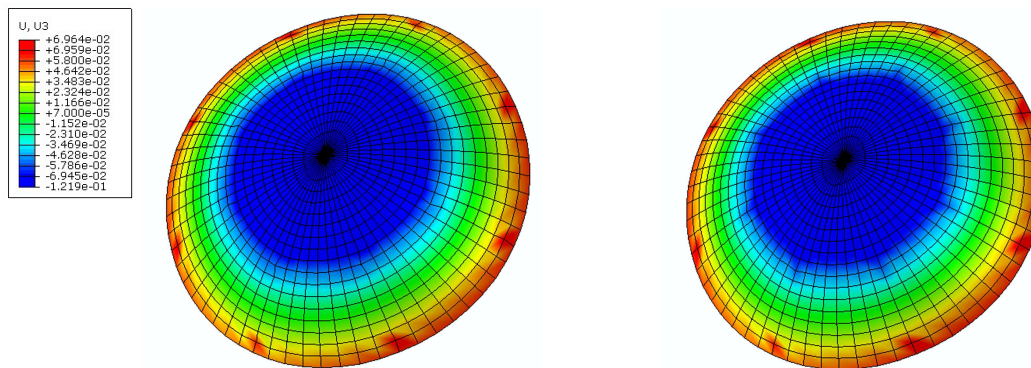


Figura 3.13: Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat continua y suelta

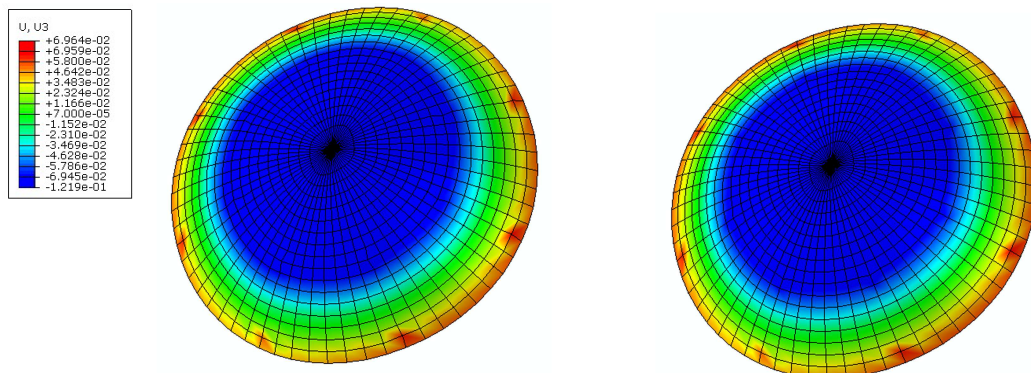


Figura 3.14: Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom continua y suelta

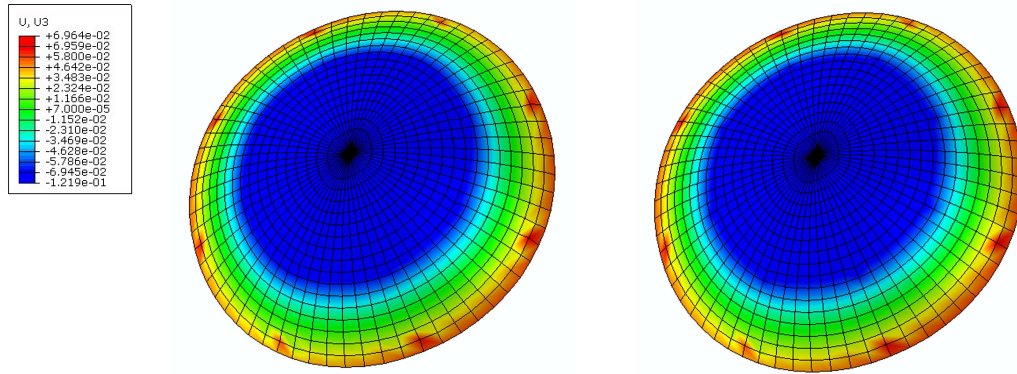


Figura 3.15: Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag continua y suelta

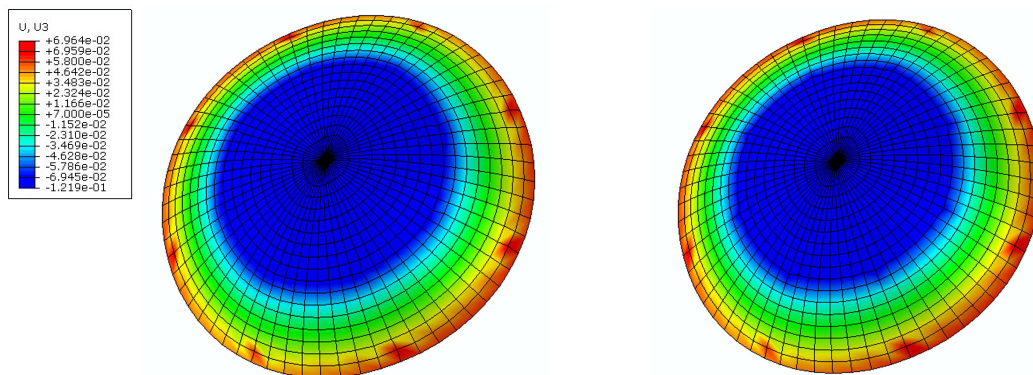


Figura 3.16: Desplazamientos verticales en mm de la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas tree continua y suelta

3.3.2. Tensiones en la córnea

Se han simulado los 7 tipos de queratoplastias presentadas en la figura 3.7 y a su vez para cada una de ellas dos tipos de suturas (continua y suelta). En todos los casos se han evaluado la tensión principal máxima, tensión principal mínima y la tensión de Tresca. La tensión principal máxima permite evaluar el estado tensional global en el globo ocular y en concreto en la córnea transplantada. Por otro lado, las tensiones principal mínima y de cizalladura juegan un papel muy importante en el proceso de curado de las heridas.

Tensiones elevadas de compresión (tensión principal mínima) favorecen que los cortes se aproximen y la herida cierre.

Por otra parte, la distribución de la tensión de cizalladura indicará la posibilidad de que el botón del donante pueda tener un movimiento relativo debido a la presión intraocular en la pared interior de la córnea durante el proceso de cicatrización de la herida. Un valor alto de la tensión de cizalladura es perjudicial para el proceso de cicatrización de la herida porque el injerto puede deslizarse fuera de posición y puede causar complicaciones postoperatorias, tales como un mala re-epitelización o astigmatismo.

Para analizar el proceso de cicatrización de la herida para cada forma del corte hay que tener en cuenta la tensión de compresión y la tensión de cortadura. Un valor elevado de tensión de compresión es beneficiosa para el proceso de cicatrización de las heridas mientras que un valor alto de la tensión de cortadura es perjudicial para él, de aquí la importancia de su estudio. Para evitar el efecto de la tensión de cortadura se ha presentado, para todos los casos, el criterio de Tresca o también llamado criterio de la tensión tangencial máxima.

A continuación se muestran los resultados obtenidos:

Tensión máxima principal

En la queratoplastia lamelar anterior profunda se puede observar, que la tensión principal máxima se produce en la zona de las suturas y en la periferia de la cara interna de la córnea (Figura 3.17). También se observa, que la tensión producida por la sutura continua es mucho más elevada que en la sutura suelta, y hay una zona de relajación de tensiones en la zona transplantada.

En la figura 3.18 (queratoplastia lamelar anterior superficial) se observa que la distribución de las tensiones es mayor en el caso de sutura continua, presentando valores más elevados, teniendo sus picos en la zona de la sutura. En cambio, la tensión principal máxima de la sutura suelta, se presenta en la zona interna de contacto del globo ocular, mostrando una relajación en la zona superior central.

En la queratoplastia penetrante corte circular recto (Figura 3.19) se observan picos en la zona de las suturas externas y en la zona interna de la córnea inicial. Estos picos en las suturas, son más leves en la suelta.

Se observa en la figura 3.20 (queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom) que en ambas suturas, la zona externa del botón del trasplante sufre menos tensión que en los casos anteriores, pero mostrando igualmente que se genera más tensión en la sutura continua que en suelta.

La distribución de tensiones en la figura 3.21 correspondiente a una queratoplastia

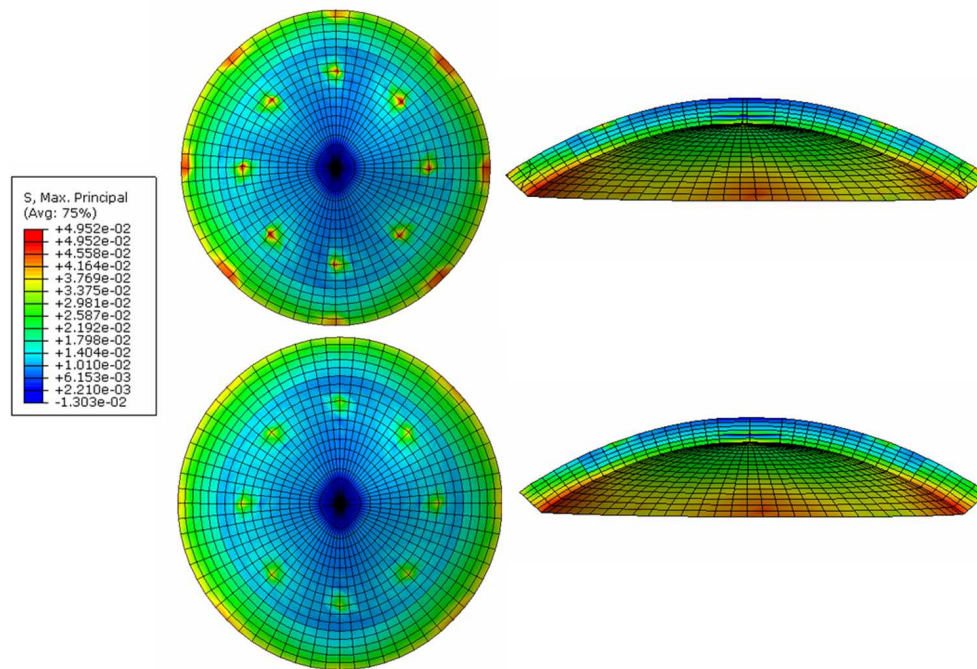


Figura 3.17: Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior profunda, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

penetrante con corte tipo Top-hat, es similar a las precedentes, excepto que se observa que hay más zonas exteriores con menos tensión, produciéndose los máximos en la zona de córnea original interna. A parte, en la sutura continua si se muestran unos picos de tensión.

En la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag (Figura 3.22) se observa que la tensión en la zona del corte, sigue la geometría del mismo. Se observa que también los picos de tensión de la sutura continua son más elevados que en la suelta.

En la figura 3.23 (queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree) se aprecia que es muy parecida a la de Mushroom, diferenciándose que hay una zona de relajación en el borde exterior entre la córnea transplantada y al original, y que la zona de contacto es mayor en este tipo de corte.

La mayor tensión principal máxima ($7.4 \cdot 10^{-2}$ MPa) se produce utilizando sutura continua, en concreto, para la queratoplastia penetrante con corte circular recto y con corte tipo Mushroom. La menor ($4.9 \cdot 10^{-2}$ MPa) se obtiene para la sutura suelta en la queratoplastia lamelar anterior superficial y profunda, y en la penetrante con corte tipo Mushroom.

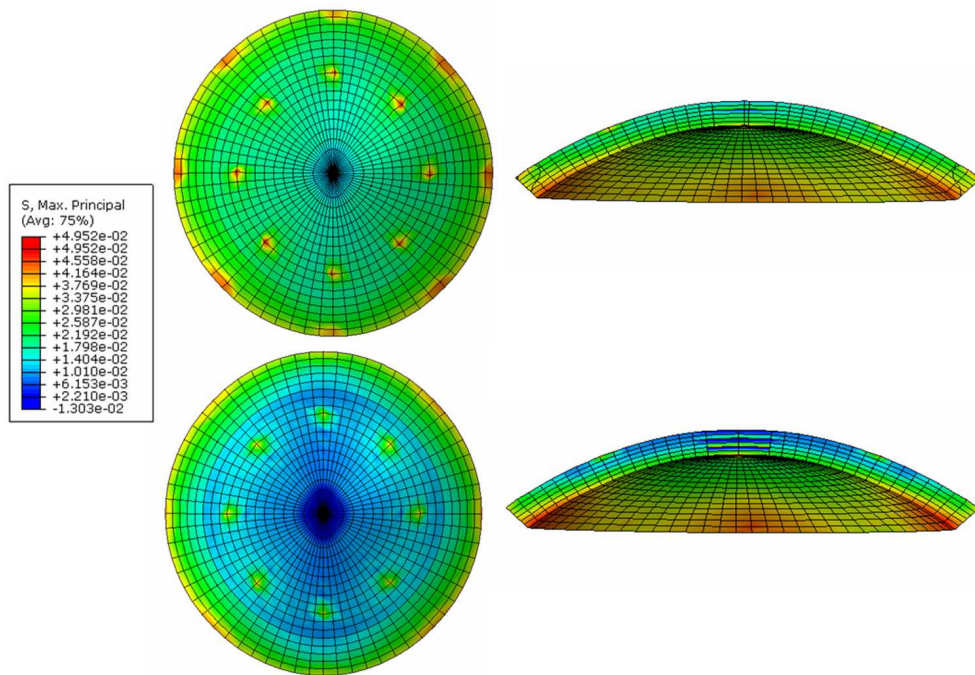


Figura 3.18: Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior superficial, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

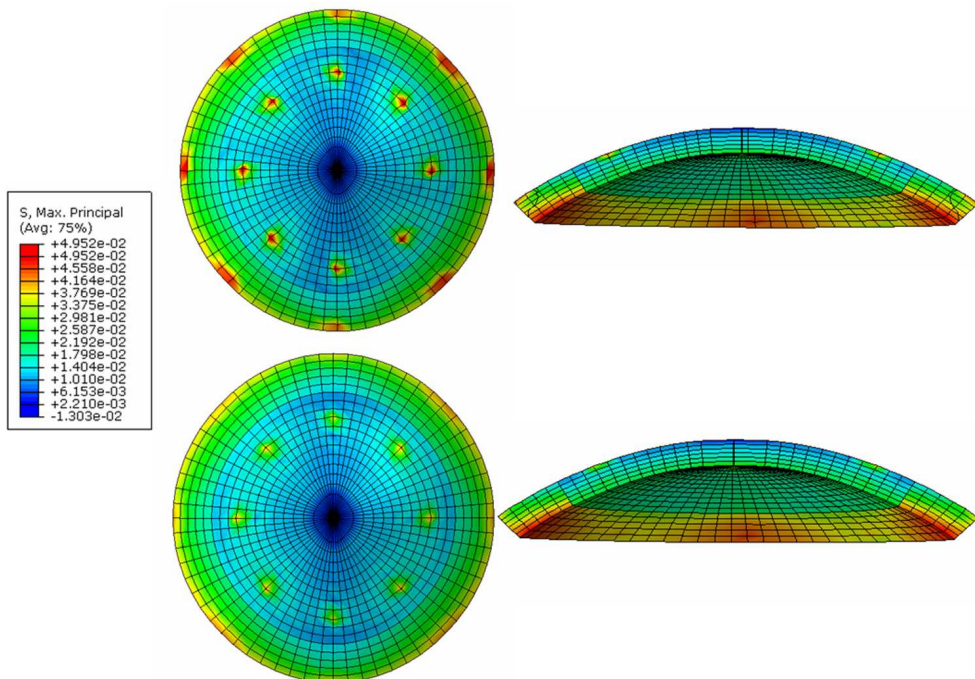


Figura 3.19: Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte circular recto, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

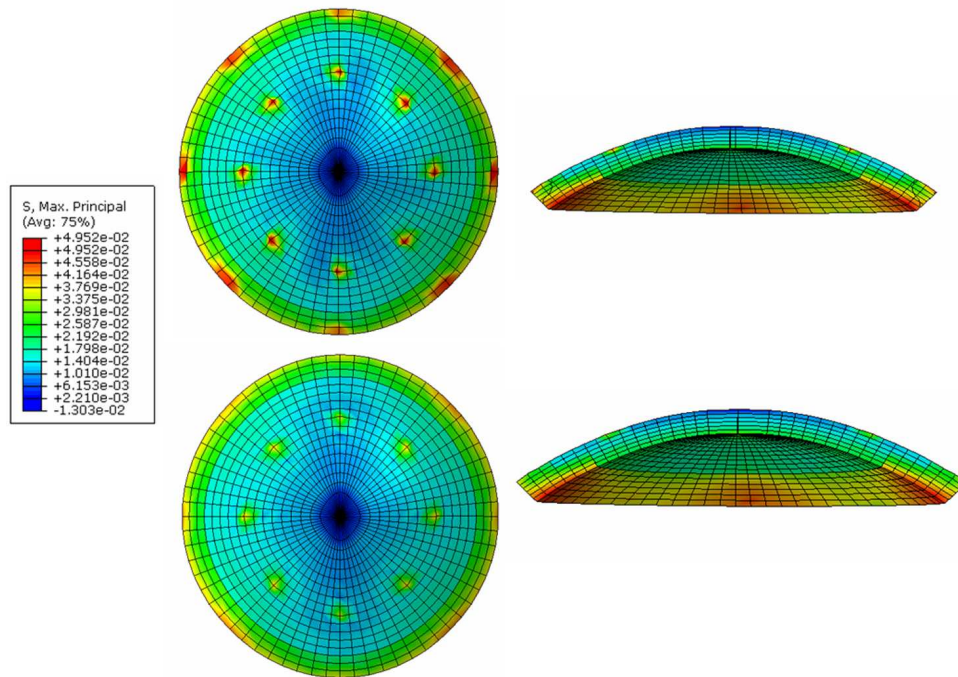


Figura 3.20: Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

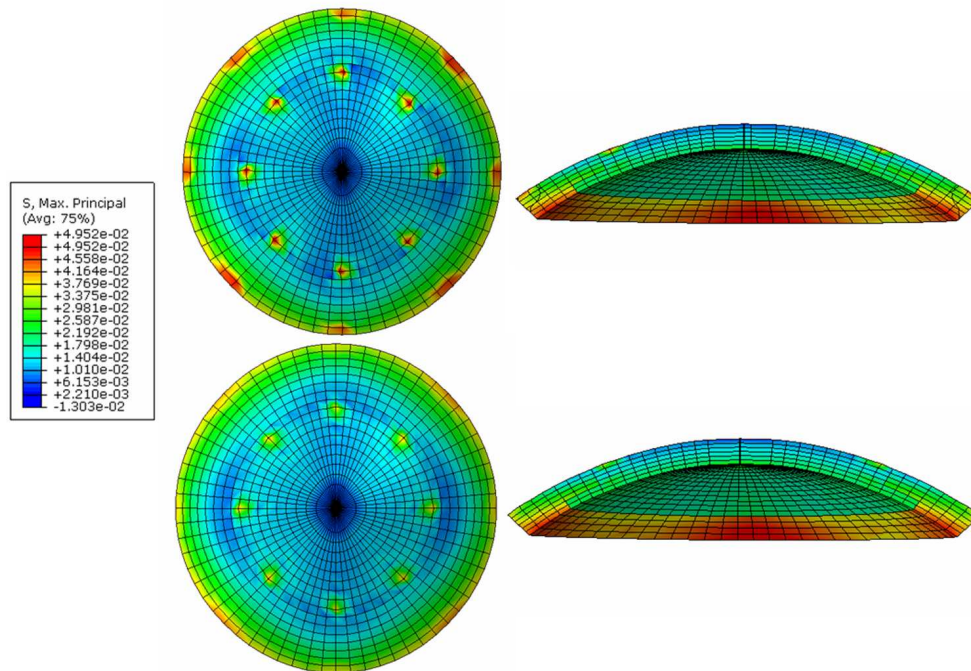


Figura 3.21: Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

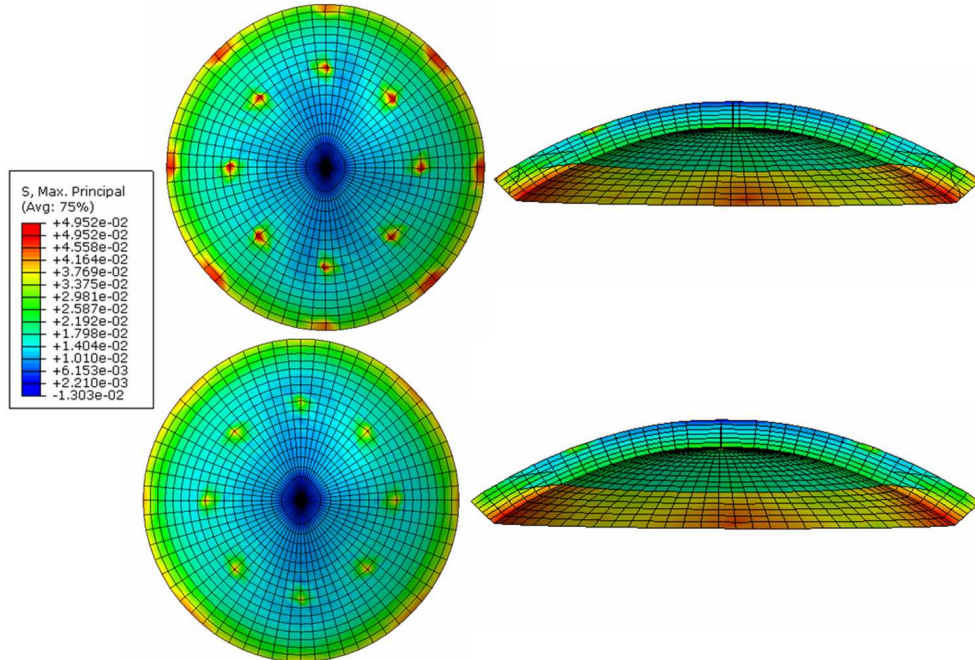


Figura 3.22: Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

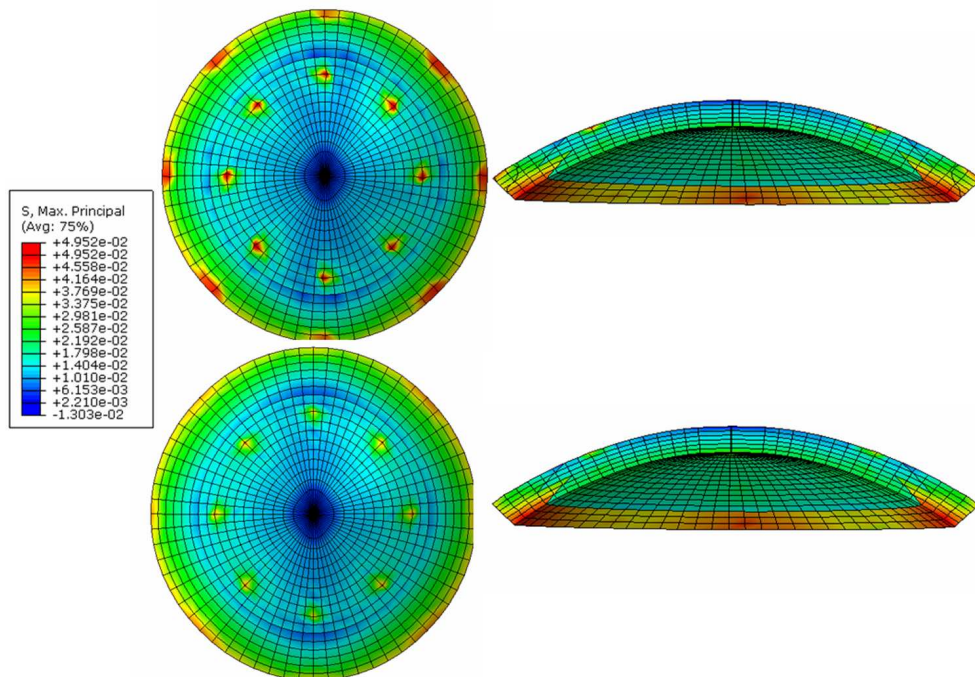


Figura 3.23: Tensión principal máxima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

Tensión mínima principal

En todos los casos (Figuras 3.24-3.30) se observa cómo la utilización de sutura continua produce mayores tensiones principales mínimas, las cuales se generan en la zona del punto de la sutura continua en el botón donante.

En los casos con suturas sueltas, el mayor valor de tensiones principal mínima se produce también en el punto de la sutura en el boton donante.

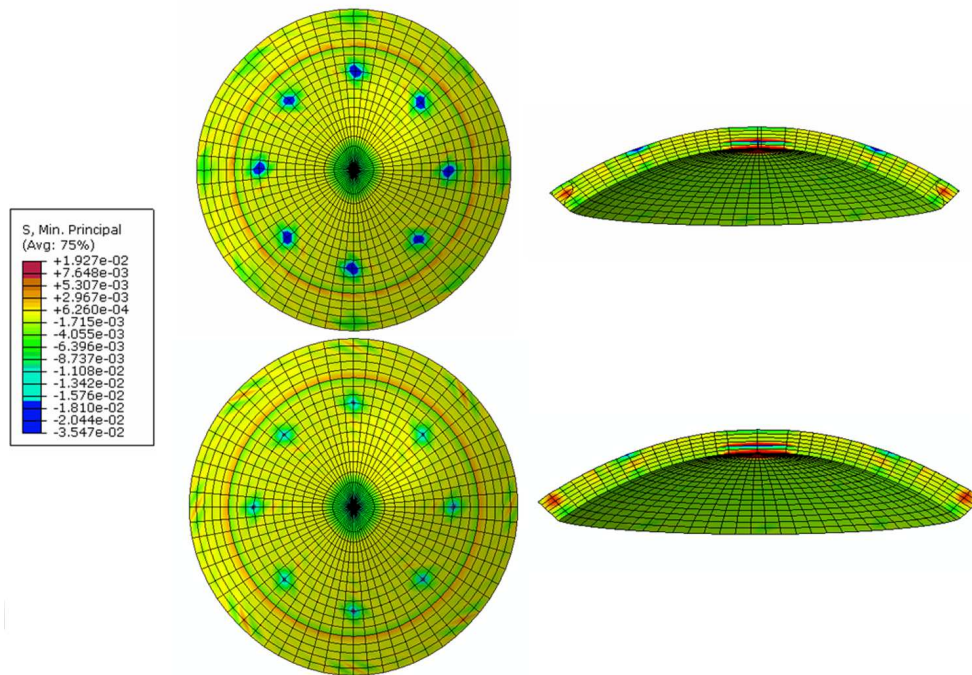


Figura 3.24: Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior profundo, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

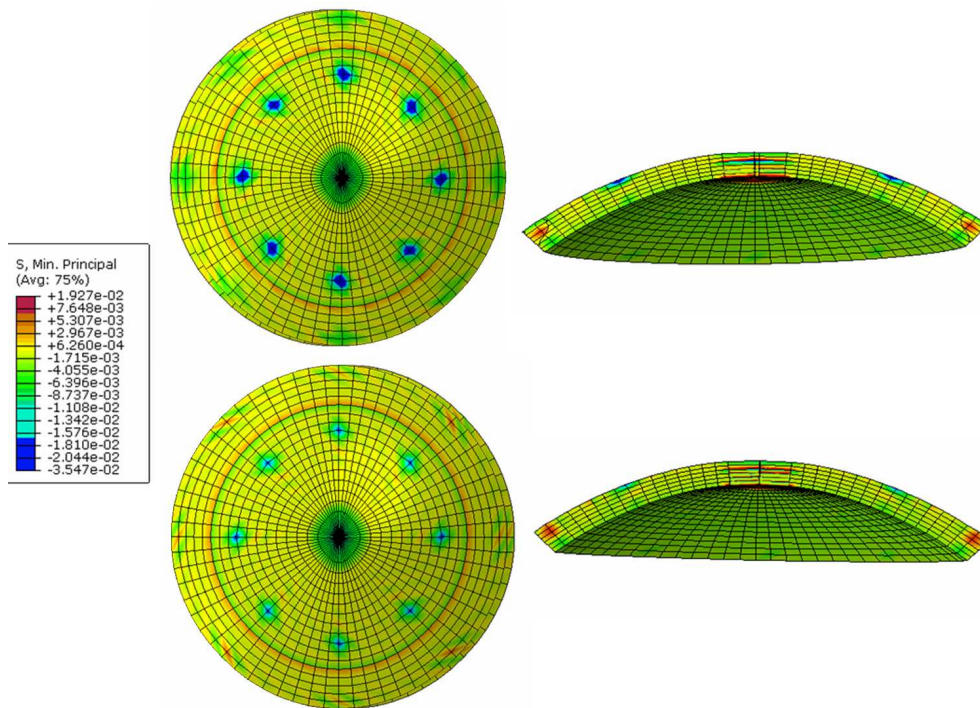


Figura 3.25: Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior superficial, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

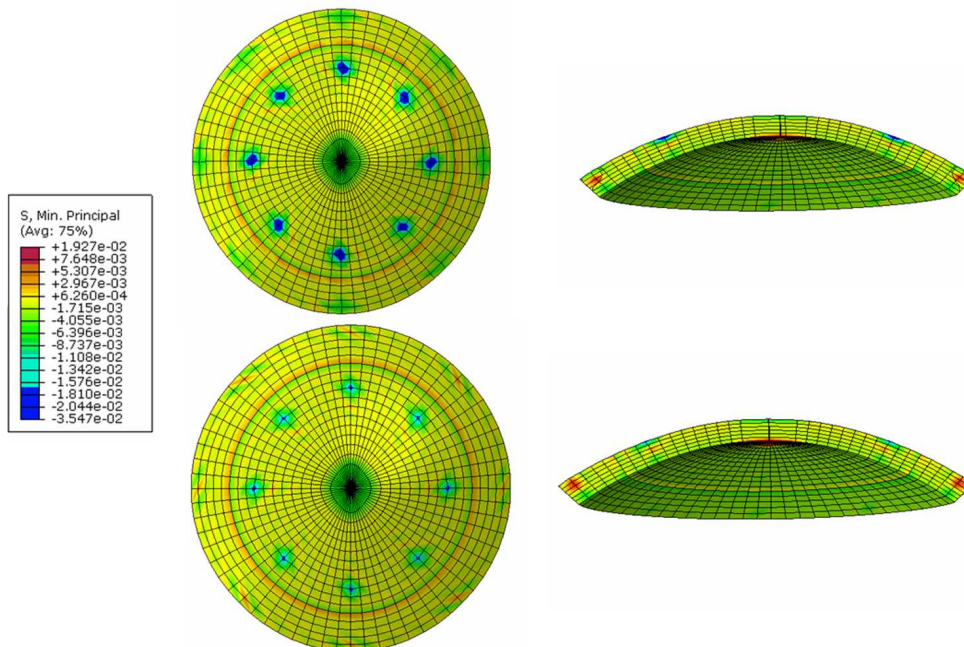


Figura 3.26: Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte circular recto, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

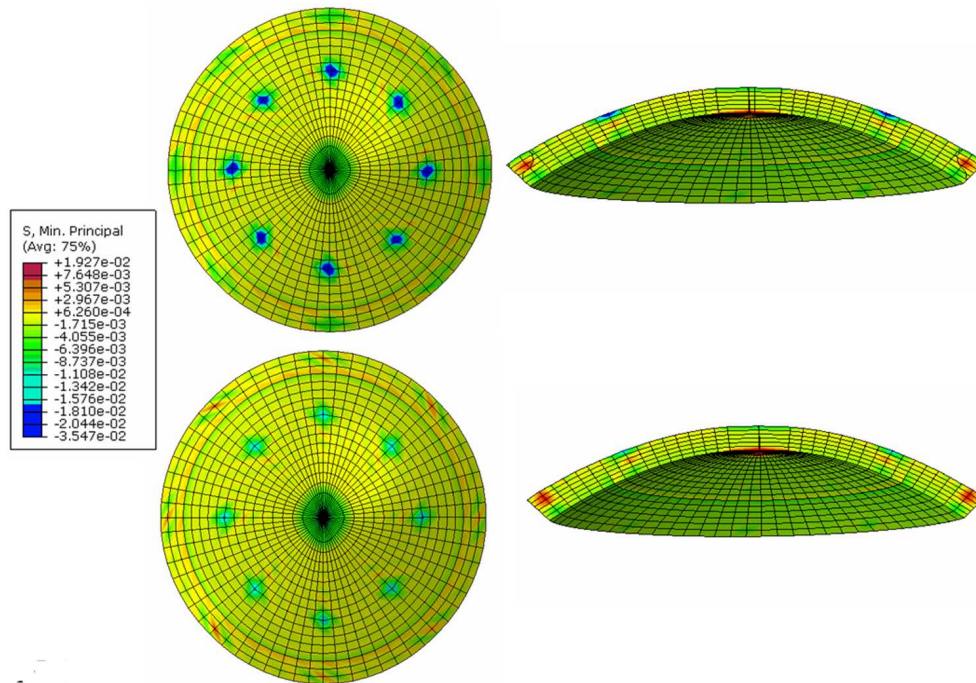


Figura 3.27: Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

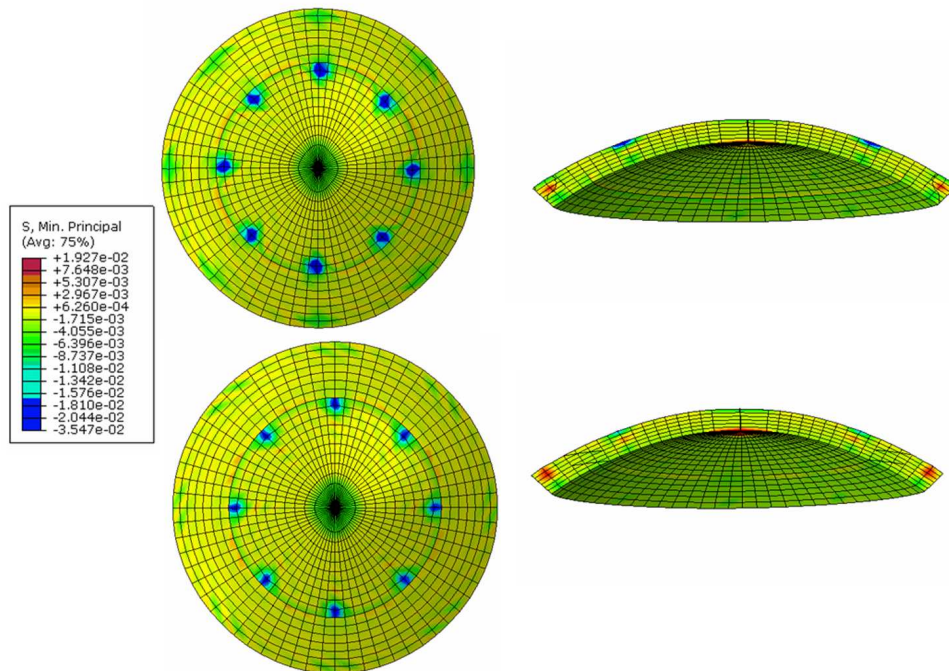


Figura 3.28: Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

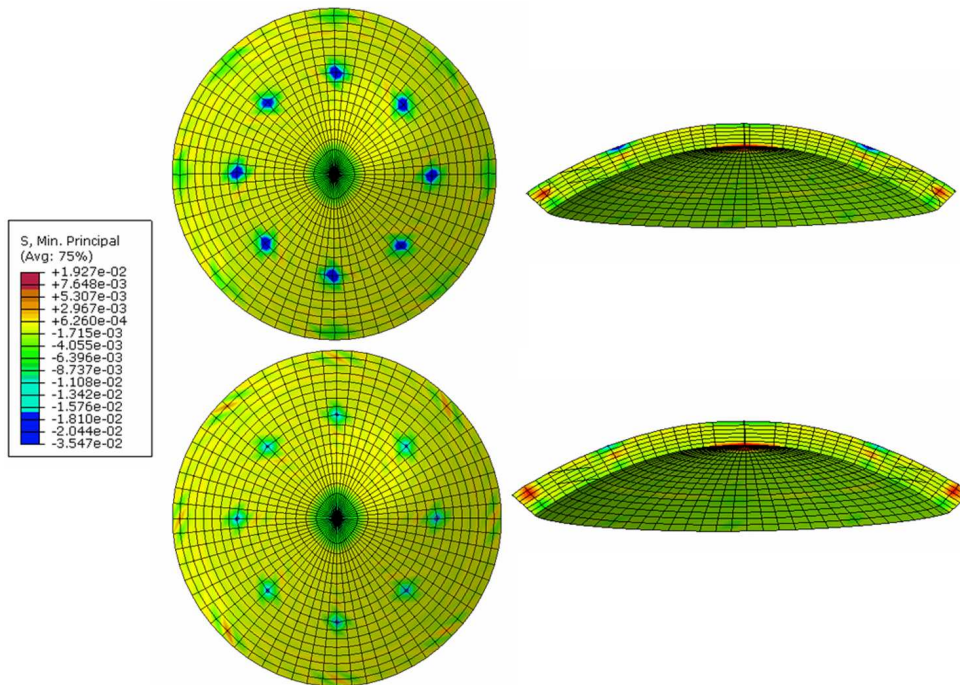


Figura 3.29: Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

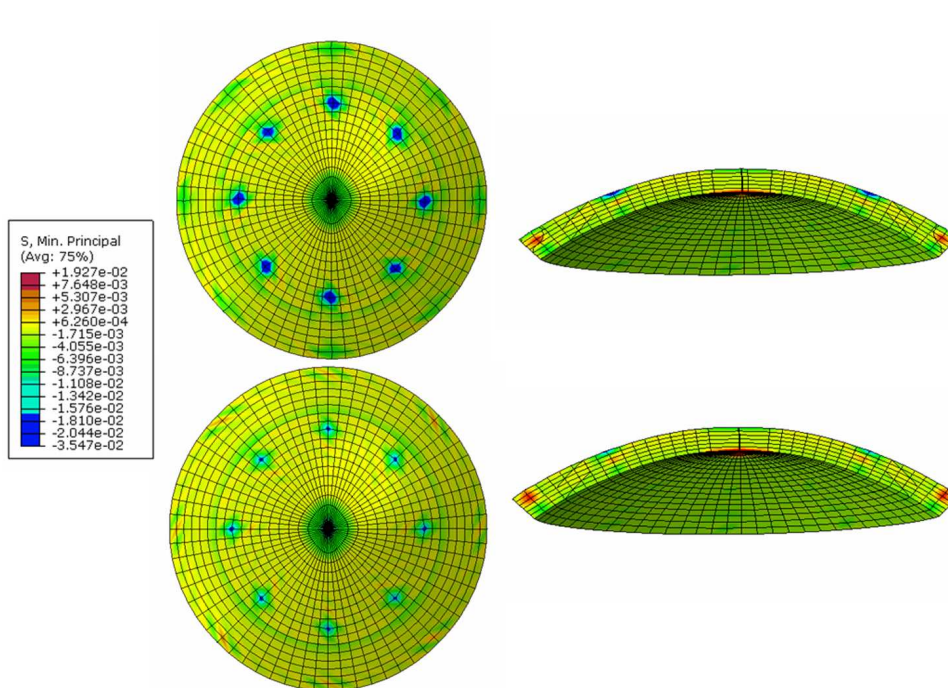


Figura 3.30: Tensión principal mínima (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

Tensión de Tresca

En todos los casos (Figuras 3.31-3.37) se observa cómo la tensión máxima de cizalladura se produce en los puntos de sutura continua del botón donante, y también, aunque con valores puntuales más bajos en la zona inferior interna de la córnea. Los valores mayores de la tensión de Tresca se producen en la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree ($9.3 \cdot 10^{-2}$ MPa) seguido por la Top-hat y Zig-zag ($9.2 \cdot 10^{-2}$ MPa) en sutura continua.

La tensión de Tresca más baja se produce con sutura suelta y en las queratoplastias lamelar anterior (superficial y profunda) y en la penetrante con corte tipo Mushroom.

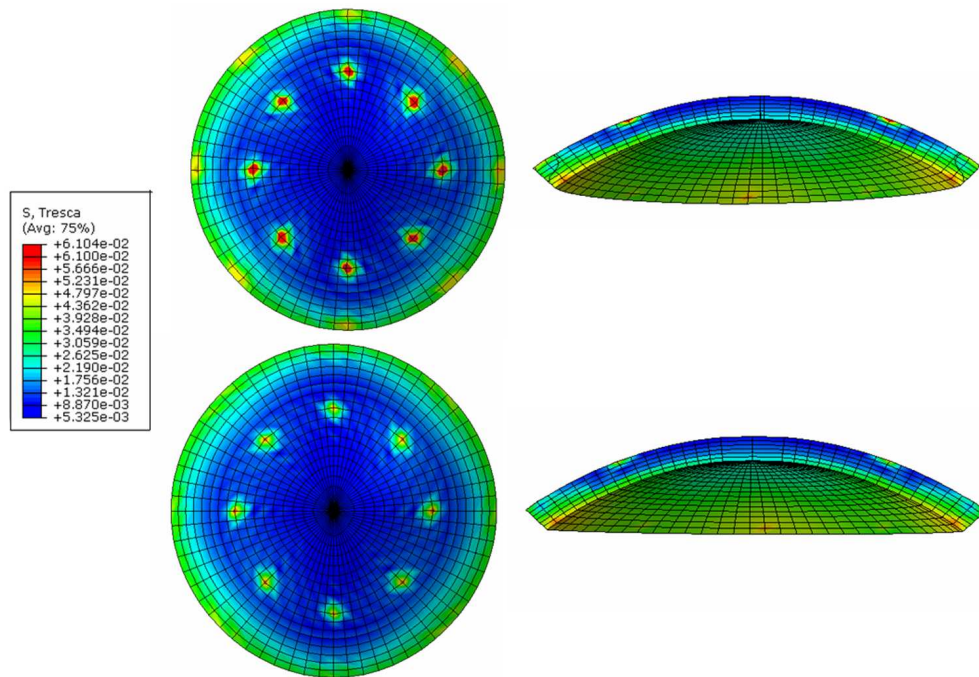


Figura 3.31: Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior profundo, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

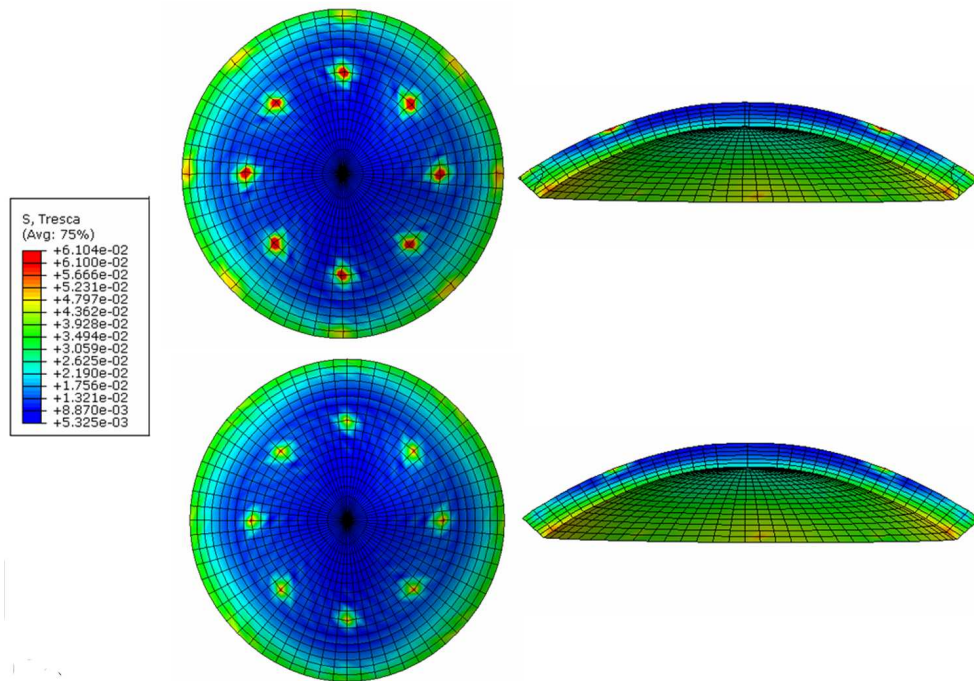


Figura 3.32: Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia lamelar anterior superficial, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

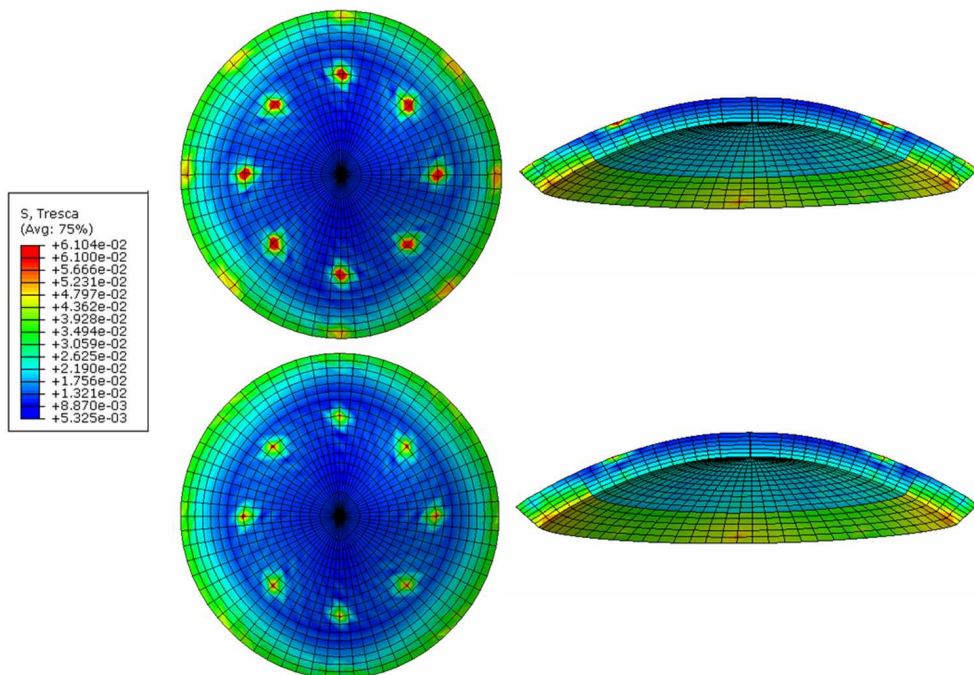


Figura 3.33: Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte circular recto, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

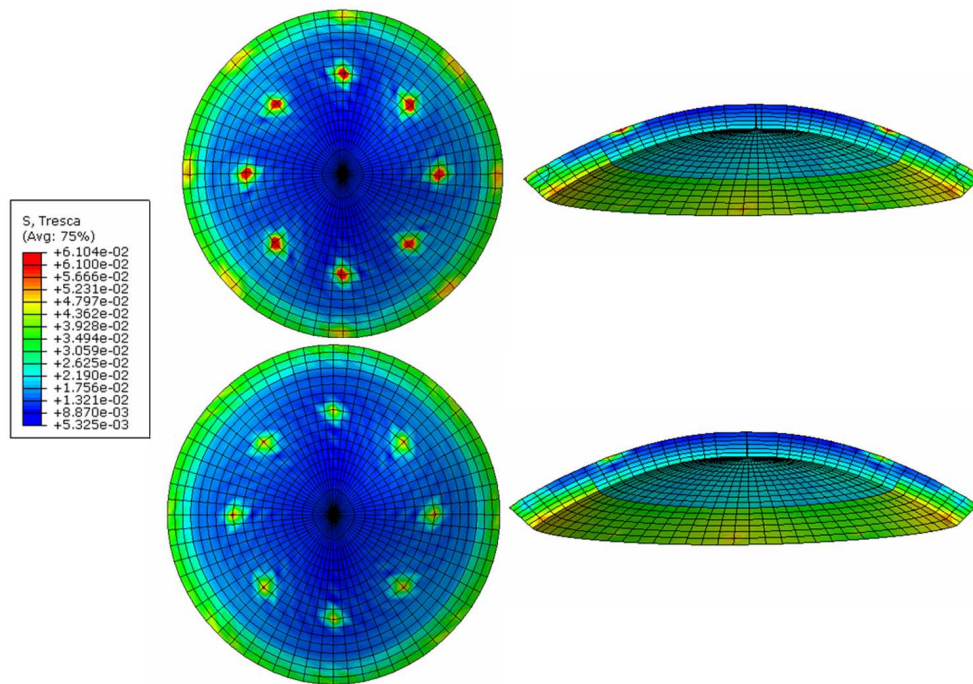


Figura 3.34: Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

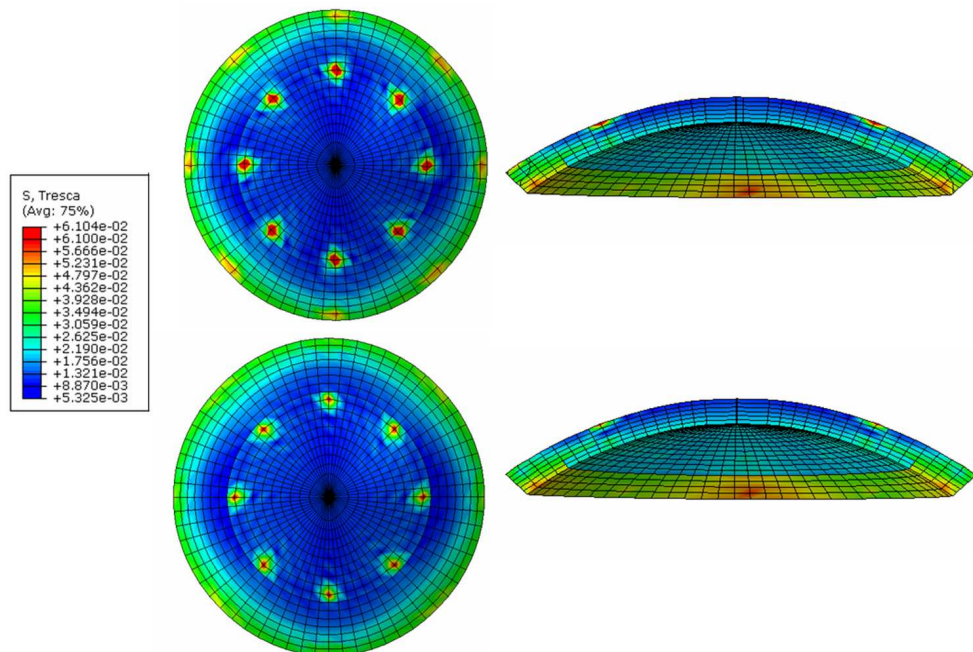


Figura 3.35: Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Top-hat, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

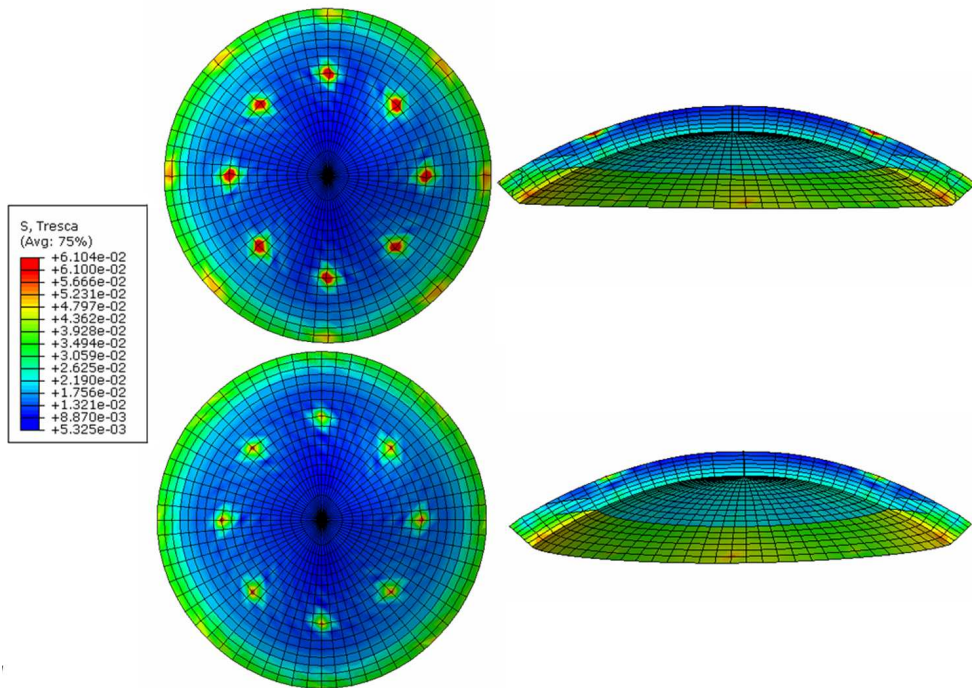


Figura 3.36: Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Zig-zag, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

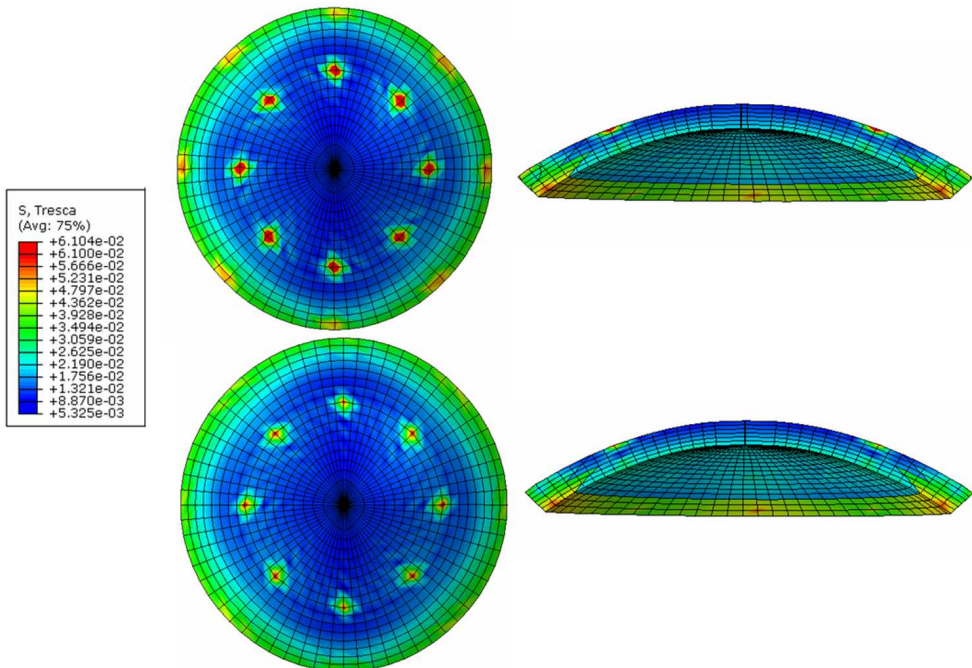


Figura 3.37: Tensión de Tresca (MPa) en la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree, con sutura continua (arriba) y suelta (abajo)

3.3.3. Fuerzas en las Suturas

Por último se muestran las gráficas 3.38 y 3.39 las fuerzas ejercidas por los muelles en todos los tipos de queratoplastias estudiados, según la dirección de las suturas, ya sean longitudinales o transversales.

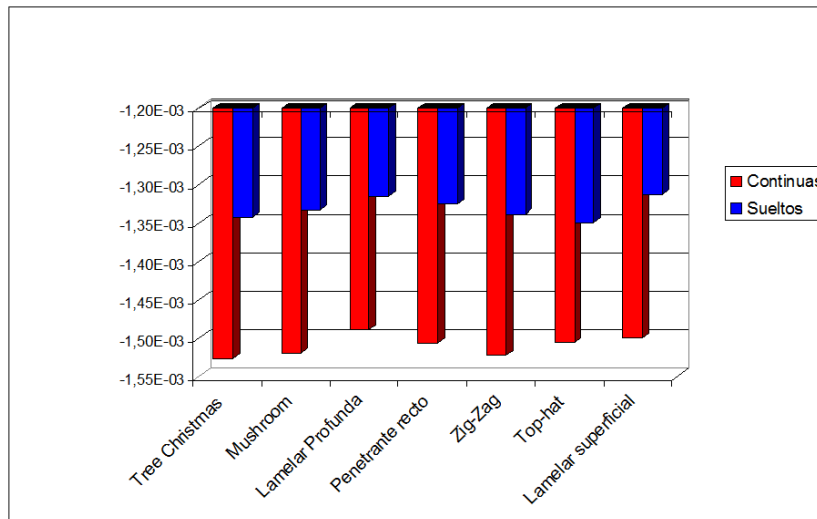


Figura 3.38: Fuerza que ejercen las suturas longitudinalmente (dirección córnea-transplante) en N

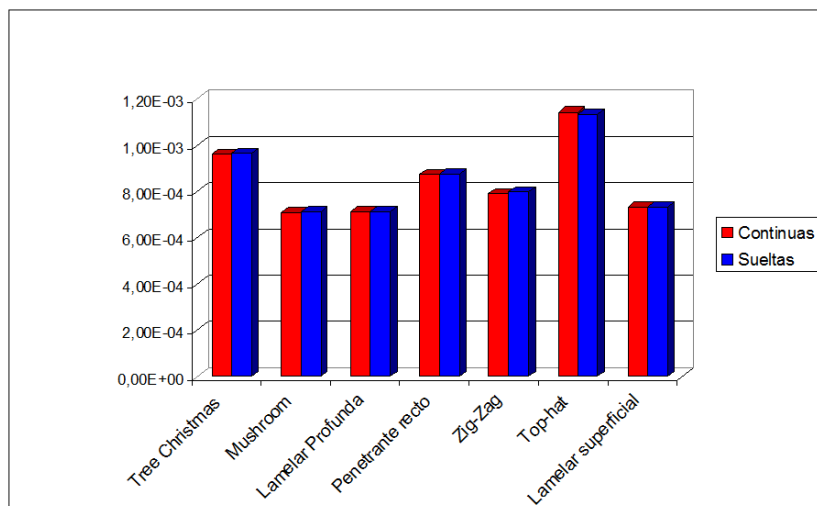


Figura 3.39: Fuerza que ejercen las suturas transversalmente (dirección del grosor de la córnea) en N

Se puede observar que la fuerza que se ejerce longitudinalmente es mayor que transversalmente, y que si se compara con la sutura continua, está dobla el valor de la suelta en todos los casos. Esto se debe, que al haber más distancia, la fuerza ejercida es mucho mayor. También es curioso observar, que las fuerzas de las suturas transversales de la queratoplastia con corte tipo Top-hat son las mayores, pero en

cambio, en las longitudinales este caso no experimenta los máximos, sino que los sufren otros tipos de queratoplastias como el Christmas Tree o el Mushroom (su morfología es la inversa del Top-hat). En conclusión, se ve que la fuerzas de las suturas no solo influye el tipo de estas, sino que también depende del tipo de corte realizado. Con estos datos se pueden seleccionar cuál de todos los tipos es mejor para el paciente y para la cicatrización.

3.3.4. Resumen de resultados finales

Tras analizar en los apartados anteriores como influyen los diferentes tipos de queratoplastia, en la tabla 3.2 se observan los valores máximos de todos estos casos. De aquí se puede sacar que la máxima tensión global (tensión principal máxima, mínima y Tresca) se produce en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom.

Cuadro 3.2: Valores de las tensiones máximas obtenidas para cada tipo de corte en MPa.

Tipo de queratoplastia	Max. Principal	Min. Principal	Tresca
Lamelar superficial-suelto	$4.95 \cdot 10^{-2}$	$2.669 \cdot 10^{-2}$	$6.118 \cdot 10^{-2}$
Lamelar superficial-continuo	$5.414 \cdot 10^{-2}$	$2.547 \cdot 10^{-5}$	$8.819 \cdot 10^{-2}$
Lamelar profunda-suelto	$4.97 \cdot 10^{-2}$	$2.036 \cdot 10^{-2}$	$6.104 \cdot 10^{-2}$
Lamelar profunda-continuo	$5.316 \cdot 10^{-2}$	$1.927 \cdot 10^{-5}$	$8.665 \cdot 10^{-2}$
Penetrante recto-suelto	$5.07 \cdot 10^{-2}$	$1.037 \cdot 10^{-2}$	$6.406 \cdot 10^{-2}$
Penetrante recto-continuo	$7.391 \cdot 10^{-2}$	$9.3 \cdot 10^{-3}$	$9.13 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Tophat-suelto	$5.27 \cdot 10^{-2}$	$8.526 \cdot 10^{-3}$	$6.688 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Tophat-continuo	$5.459 \cdot 10^{-2}$	$7.648 \cdot 10^{-3}$	$9.279 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Mushroom-suelto	$4.984 \cdot 10^{-2}$	$1.086 \cdot 10^{-2}$	$6.172 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Mushroom-continuo	$7.398 \cdot 10^{-2}$	$9.814 \cdot 10^{-3}$	$8.975 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Zigzag-suelto	$5.053 \cdot 10^{-2}$	$1.126 \cdot 10^{-2}$	$6.444 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Zigzag-continuo	$5.777 \cdot 10^{-2}$	$1.019 \cdot 10^{-2}$	$9.248 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Christmas Tree-suelto	$5.129 \cdot 10^{-2}$	$1.08 \cdot 10^{-2}$	$6.585 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Christmas Tree-continuo	$5.792 \cdot 10^{-2}$	$9.73 \cdot 10^{-3}$	$9.318 \cdot 10^{-2}$

En la tabla 3.3 se representa el desplazamiento vertical que sufre el centro de la córnea y las influencias que tiene en el cambio de curvatura.

Estos cambios de desplazamientos, se observan mejor en la figura 3.40 donde se muestran los cambios de curvatura que sufre la córnea en todos los casos. Esos cambios de curvatura influyen en la visión, modificando la reflexión que se produce en la córnea, y por lo tanto, modifica en las dioptrías finales que se obtienen, así como el astigmatismo. Estas variaciones, se observan mejor en las figuras 3.41 y 3.42 donde se muestran las diferentes curvaturas en la zona central que es la zona óptica y en la zona donde han sufrido los cortes y las suturas. Los desplazamientos más bajos se producen en la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom.

Cuadro 3.3: Valores de los desplazamientos verticales obtenidas para cada tipo de corte en mm.

Tipo de queratoplastia	U3
Lamelar superficial-suelto	$7.585 \cdot 10^{-2}$
Lamelar superficial-continuo	$7.565 \cdot 10^{-2}$
Lamelar profunda-suelto	$7.519 \cdot 10^{-2}$
Lamelar profunda-continuo	$7.477 \cdot 10^{-2}$
Penetrante recto-suelto	$7.531 \cdot 10^{-2}$
Penetrante recto-continuo	$7.499 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Tophat-suelto	$7.944 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Tophat-continuo	$7.834 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Mushroom-suelto	$6.959 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Mushroom-continuo	$6.964 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Zigzag-suelto	$7.194 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Zigzag-suelto	$7.175 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Christmas Tree-suelto	$7.727 \cdot 10^{-2}$
Penetrante Christmas Tree-continuo	$7.692 \cdot 10^{-2}$

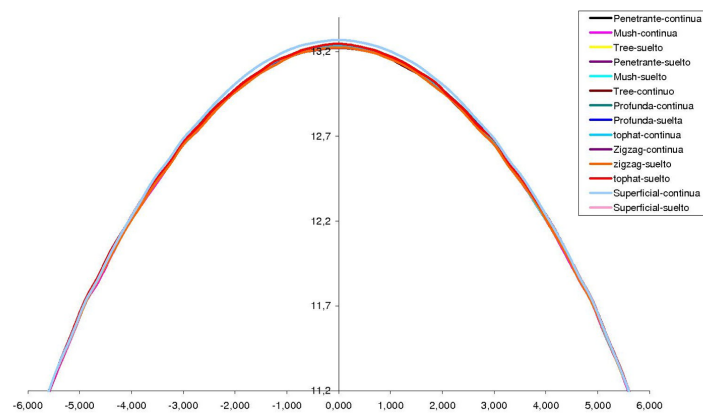


Figura 3.40: Curvatura de la córnea

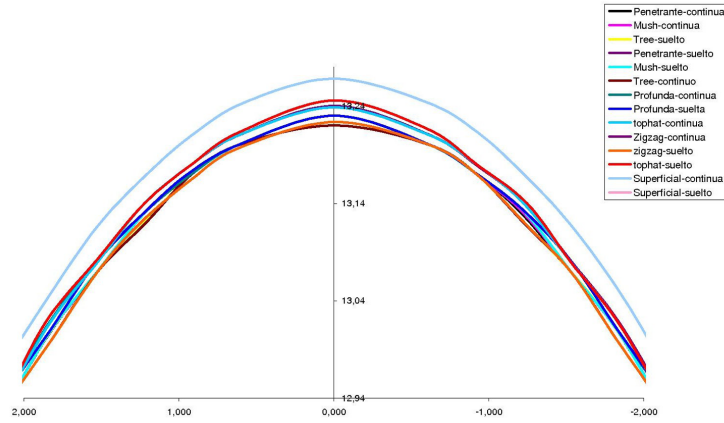


Figura 3.41: Curvatura de la córnea en la parte óptica (± 2)

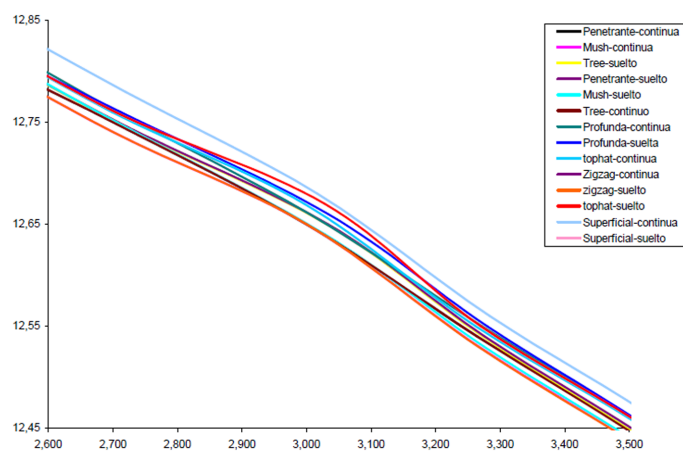


Figura 3.42: Curvatura de la córnea en la zona de influencia de las suturas

Capítulo 4

Modelo del proceso de Cicatrización

4.1. Introducción

Los diferentes tipos de cirugía que sufre la córnea (ver Anexo B), hace interesante estudiar cómo se produce la cicatrización y el tipo de células que intervienen. Al igual que en la piel, la córnea también sufre procesos de regeneración ante lesiones.

En comparación con la cicatrización de la piel, la corneal es más compleja como resultado de la mayor diferenciación y de la estricta organización de su estructura. Debido a que la córnea está sujeta a agresiones de forma tanto natural (traumatismos, infecciones) como artificial (cirugía, láseres, lentes de contacto), los mecanismos de su cicatrización han sido objeto de numerosos estudios.

La renovación epitelial se produce cada 7 días, pero ante una erosión o un defecto se inicia una reacción que consiste en tres fases diferentes. La fase latente consiste en un periodo de 4 a 6 horas durante el cual se eliminan los restos celulares, las células se redondean y se reducen los hemidesmosomas del área de la lesión (DUPPS Y WILSON [2006]).

En la fase de migración celular, que dura entre 24 y 36 horas, la movilidad celular se acelera y llega a cubrir en poco tiempo la pérdida de sustancia, con la recuperación del efecto barrera, gracias a un incremento de la superficie celular y a la formación de fibrillas y filamentos. Se le ha atribuido a la fibronectina un papel fundamental en esta fase de la cicatrización, permitiendo una fuerte unión celular con la membrana basal.

En la fase de proliferación celular se activan las células primordiales del limbo, se desarrollan los complejos de unión con la membrana basal y se restablecen las terminaciones nerviosas. Es clave entonces para la recuperación epitelial, tanto una membrana basal en condiciones como una adecuada capacidad regenerativa de las células primordiales del limbo. Las agresiones al estroma provocan una liberación de ciertas citoquinas que estimulan el movimiento de los queratocitos hacia los márgenes de la herida, iniciando la formación de nuevo tejido colágeno y mucopolisacáridos,

pero las células pierden su especialización, liberando sustancias comunes a cualquier herida, con un tamaño y disposición irregular de las fibras.

El epitelio tiene una gran importancia en este proceso de cicatrización, pues no se inicia hasta que cubre el área afectada una capa de epitelio. La recuperación de las características normales no se llega a cumplir, al perderse la disposición de las fibras, incrementarse el diámetro de las mismas y disminuir la resistencia del tejido. La tensión y la forma global de la córnea se puede ver profundamente afectada en heridas amplias, lo que se traduce en menor resistencia y astigmatismo, respectivamente. En humanos adultos no existen fenómenos de mitosis en las células endoteliales, por lo que la pérdida celular se debe cubrir con la expansión de las células vecinas. La pérdida celular causada tanto por el envejecimiento como por agresiones externas o enfermedades, provoca la disminución de la actividad endotelial y pone en peligro sus efectos bomba y barrera.

4.2. Modelo Matemático de la Cicatrización en la Córnea

Existe en la bibliografía diferentes modelos matemáticos y computacionales que abordan la problemática de la regeneración de tejidos (JAVIERRE ET AL. [2009]; MOREO ET AL. [2008]; MURRAY [2009]; SHERRAT Y DALLON [2002]). En la simulación del curado de heridas en córnea, estos modelos, hasta el momento, se han centrado en el análisis matemático del problema utilizando el método de diferencias finitas (GAFFNEY ET AL. [1999]; DALE ET AL. [1995]; DALE ET AL. [1994]; BRYANT Y MCDONNELL [1996]; GRASSO ET AL. [2007]; SHEARDOWN ET AL. [1993]; ZELENKA Y ARPITHA [2007]). Estos modelos están basados en ecuaciones reacción-difusión en los que se considera únicamente la presencia de células (migración, proliferación y apoptosis-muerte) y un factor de crecimiento (difusión y producido por las mismas células).

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \overbrace{\nabla \cdot (D_n(c) \nabla n)}^{\text{Migracion}} + \overbrace{s(c)n(\nu - \frac{n}{n_0})}^{\text{Mitosis}} - \overbrace{Kn}^{\text{Muerte}} \quad (4.2.1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \underbrace{D_c \nabla^2 c}_{\text{Difusion}} + \underbrace{f(n)}_{\text{Produccion}} - \underbrace{\frac{\mu n c}{(\hat{c} + c)}}_{\text{Perdidas}} - \delta c \quad (4.2.2)$$

Realmente en el proceso de curado de heridas en la córnea aparecen dos tipos de células (fibroblastos y miofibroblastos) que interaccionan entre sí, además de con la matriz extracelular (ECM). De ahí, la necesidad de incorporar dos tipos celulares, el factor de crecimiento y la matriz extracelular para tener en cuenta la parte mecánica del problema.

El modelo matemático que se ha utilizado para estudiar el proceso de cicatrización de la córnea, se ha basado en el modelo matemático de contracción de heridas

desarrollado por JAVIERRE ET AL. [2009]. Se trata de un modelo mecano-químico de la contracción de heridas basado, a su vez, en el trabajo de OLSEN ET AL. [1995], en el que fibroblastos guiados por los gradientes de concentración de ciertas sustancias químicas (factor de crecimiento) en su entorno migran desde la zona sana a la herida, creando tensiones internas que se transmiten mediante las adhesiones intracelulares entre miofibroblastos y la matriz extracelular (ECM), causando la tracción del tejido circundante hacia el centro de la herida y la contracción de ésta.

El modelo se basa en las leyes de conservación de las especies celulares y químicas y del momento cinético de los tejidos involucrados. Este modelo utiliza las siguientes variables internas: concentraciones celulares de fibroblastos (n), miofibroblastos (m) y colágeno (ρ), la concentración de un factor químico de crecimiento genérico (c) y el campo de desplazamientos de la ECM (\mathbf{u}).

A continuación, se presentan las ecuaciones que definen el comportamiento de las especies celulares y químicas, es decir, fibroblastos, miofibroblastos, fibras de colágeno y factor de crecimiento. Todas ellas siguen la misma ley de conservación volumétrica, por lo que se plantea para una especie general Q .

4.2.1. Fibroblastos

El fibroblasto o célula fija es un tipo de célula residente en el tejido conectivo propiamente dicho, ya que nace y muere allí. Sintetiza fibras y mantiene la matriz extracelular del tejido de muchos animales. Estas células proporcionan una estructura en forma de entramado (estroma) a muy diversos tejidos y juegan un papel crucial en la curación de heridas, siendo las células más comunes del tejido conectivo. Los fibroblastos migran y proliferan durante la cicatrización de heridas

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} = & \nabla \cdot \left(D_n \nabla n - \frac{a_n}{(b_n + c)^2} n \nabla c - n \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) + \left(r_n + \frac{r_{n,max} c}{C_{1/2} + c} \right) n \left(1 - \frac{n}{K} \right) \\ & - \frac{k_{1,max} c}{C_k + c} \frac{p_{cell}(\theta)}{\tau_d + p_{cell}(\theta)} n + k_2 m - d_n n, \end{aligned} \quad (4.2.3)$$

donde

$$p_{cell}(\theta) = K_{pas} \theta + \begin{cases} \frac{K_{act} p_{max}}{K_{act} \theta_1 - p_{max}} (\theta_1 - \theta), & \text{if } \theta_1 \leq \theta \leq \theta^* \\ \frac{K_{act} p_{max}}{K_{act} \theta_2 - p_{max}} (\theta_2 - \theta), & \text{if } \theta^* < \theta \leq \theta_2 \\ 0, & \text{en otros casos,} \end{cases} \quad (4.2.4)$$

y $\theta^* = p_{max} / K_{act}$.

Es necesario adimensionalizar las ecuaciones anteriores. Para ello se define:

$$\tilde{\mathbf{x}} = \frac{\mathbf{x}}{L}, \tilde{t} = \frac{t}{T}, \tilde{n} = \frac{n}{n_0}, \tilde{m} = \frac{m}{n_0}, \tilde{\rho} = \frac{\rho}{\rho_0}, \tilde{c} = \frac{c}{c_0}, \tilde{\mathbf{u}} = \frac{\mathbf{u}}{L}, \quad (4.2.5)$$

y por lo tanto:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{n}}{\partial \tilde{t}} &= \tilde{\nabla} \cdot \left(\tilde{D}_n \tilde{\nabla} \tilde{n} - \frac{\tilde{a}_n}{(\tilde{b}_n + \tilde{c})^2} \tilde{n} \tilde{\nabla} \tilde{c} - \tilde{n} \frac{\partial \tilde{\mathbf{u}}}{\partial \tilde{t}} \right) + \left(\tilde{r}_n + \frac{\tilde{r}_{n,max} \tilde{c}}{\tilde{C}_{1/2} + \tilde{c}} \right) \tilde{n} \left(1 - \frac{\tilde{n}}{\tilde{K}} \right) \\ &\quad - \tilde{k}_1 \frac{\tilde{c}}{\tilde{C}_k + \tilde{c}} \frac{\tilde{p}_{cell}(\theta)}{\tilde{\tau}_d + \tilde{p}_{cell}(\theta)} \tilde{n} + \tilde{k}_2 \tilde{m} - \tilde{d}_n \tilde{n}, \end{aligned} \quad (4.2.6)$$

$$\tilde{p}_{cell}(\theta) = \tilde{K}_{pas} \theta + \begin{cases} \frac{\tilde{K}_{act} \tilde{p}_{max}}{\tilde{K}_{act} \theta_1 - \tilde{p}_{max}} (\theta_1 - \theta), & \text{if } \theta_1 \leq \theta \leq \theta^* \\ \frac{\tilde{K}_{act} \tilde{p}_{max}}{\tilde{K}_{act} \theta_2 - \tilde{p}_{max}} (\theta_2 - \theta), & \text{if } \theta^* < \theta \leq \theta_2 \\ 0, & \text{en otros casos,} \end{cases} \quad (4.2.7)$$

y

$$\begin{aligned} \tilde{D}_n &= D_n \frac{T}{L^2}, \quad \tilde{a}_n = \frac{a_n T}{c_0 L^2}, \quad \tilde{b}_n = \frac{b_n}{c_0}, \\ \tilde{r}_n &= r_n T, \quad \tilde{r}_{n,max} = r_{n,max} T, \quad \tilde{C}_{1/2} = \frac{C_{1/2}}{c_0}, \quad \tilde{K} = \frac{K}{n_0}, \\ \tilde{k}_1 &= k_1 T, \quad \tilde{C}_k = \frac{C_k}{c_0}, \quad \tilde{\tau}_d = \frac{\tau_d}{p_{max}}, \quad \tilde{k}_2 = k_2 T, \quad \tilde{d}_n = d_n T, \\ \tilde{K}_{act} &= \frac{K_{act}}{p_{max}}, \quad \tilde{K}_{pas} = \frac{K_{pas}}{p_{max}}, \quad \tilde{p}_{max} = 1. \end{aligned} \quad (4.2.8)$$

4.2.2. Miofibroblastos

Los miofibroblastos son fibroblastos que en los casos de cicatrización incluyen fibrillas con estructura contráctil que atraviesa las células del tejido muscular y les da la propiedad de contracción y de elasticidad, la cual, permite realizar los movimientos característicos del músculo. Algunas evidencias sugieren que los miofibroblastos están en condiciones de contraerse y así desempeñar un papel.

$$\begin{aligned} \frac{\partial m}{\partial t} &= -\nabla \cdot \left(n \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) + \epsilon_r \left(r_n + \frac{r_{n,max} c}{C_{1/2} + c} \right) m \left(1 - \frac{m}{K} \right) + k_1 \frac{c}{C_k + c} \frac{p_{cell}(\theta)}{\tau_d + p_{cell}(\theta)} n \\ &\quad - k_2 m - d_m m. \end{aligned} \quad (4.2.9)$$

La adimensionalización de la ecuación anterior:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{m}}{\partial \tilde{t}} &= -\tilde{\nabla} \cdot \left(\tilde{n} \frac{\partial \tilde{\mathbf{u}}}{\partial \tilde{t}} \right) + \epsilon_r \left(\tilde{r}_n + \frac{\tilde{r}_{n,max} \tilde{c}}{\tilde{C}_{1/2} + \tilde{c}} \right) \tilde{m} \left(1 - \frac{\tilde{m}}{\tilde{K}} \right) + \tilde{k}_1 \frac{\tilde{c}}{\tilde{C}_k + \tilde{c}} \frac{\tilde{p}_{cell}(\theta)}{\tilde{\tau}_d + \tilde{p}_{cell}(\theta)} \tilde{n} - \tilde{k}_2 \tilde{m} \\ &\quad - \tilde{d}_m \tilde{m}, \end{aligned} \quad (4.2.10)$$

donde

$$\tilde{d}_m = d_m T. \quad (4.2.11)$$

4.2.3. Factor Químico

Los factores de crecimiento o GF (*growth factor*) son un conjunto de sustancias, la mayoría de naturaleza proteica que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. La función de los factores de crecimiento no sólo es la de estimular la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular iniciando la mitosis, sino también el mantener la supervivencia celular, estimular la migración celular, la diferenciación celular e incluso la apoptosis.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot \left(D_c \nabla c - c \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) + \frac{k_c(n + \zeta m)c}{\Gamma + c} - d_c c \quad (4.2.12)$$

La adimensionalización de las ecuaciones anteriores es:

$$\frac{\partial \tilde{c}}{\partial \tilde{t}} = \tilde{\nabla} \cdot \left(\tilde{D}_c \tilde{\nabla} \tilde{c} - \tilde{c} \frac{\partial \tilde{\mathbf{u}}}{\partial \tilde{t}} \right) + \frac{\tilde{k}_c(\tilde{n} + \zeta \tilde{m})\tilde{c}}{\tilde{\Gamma} + \tilde{c}} - \tilde{d}_c \tilde{c} \quad (4.2.13)$$

donde

$$\tilde{D}_c = D_c \frac{T}{L^2}, \quad \tilde{k}_c = k_c n_0 T, \quad \tilde{\Gamma} = \frac{\Gamma}{c_0}, \quad \tilde{d}_c = d_c T. \quad (4.2.14)$$

4.2.4. Colágeno

El colágeno es una molécula proteica que forma fibras, las fibras colágenas. Estas se encuentran en todos los animales pluricelulares. Son secretadas por las células del tejido conjuntivo como los fibroblastos, así como por otros tipos celulares. Las fibras colágenas son flexibles, pero ofrecen gran resistencia a la tracción.

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\nabla \cdot \left(\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) + \left(r_\rho + \frac{r_{\rho, \max} c}{C_\rho + c} \right) \frac{n + \eta_b m}{R_\rho^2 + \rho^2} - d_\rho (n + \eta_a m) \rho \quad (4.2.15)$$

Si se adimensionaliza al ecuación anterior:

$$\frac{\partial \tilde{\rho}}{\partial \tilde{t}} = -\tilde{\nabla} \cdot \left(\tilde{\rho} \frac{\partial \tilde{\mathbf{u}}}{\partial \tilde{t}} \right) + \left(\tilde{r}_\rho + \frac{\tilde{r}_{\rho, \max} \tilde{c}}{\tilde{C}_\rho + \tilde{c}} \right) \frac{\tilde{n} + \eta_b \tilde{m}}{\tilde{R}_\rho^2 + \tilde{\rho}^2} - \tilde{d}_\rho (\tilde{n} + \eta_a \tilde{m}) \tilde{\rho} \quad (4.2.16)$$

donde

$$\tilde{r}_\rho = r_\rho \frac{n_0 T}{\rho_0^3}, \quad \tilde{r}_{\rho, \max} = r_{\rho, \max} \frac{n_0 T}{\rho_0^3}, \quad \tilde{C}_\rho = \frac{C_\rho}{c_0}, \quad \tilde{R}_\rho = \frac{R_\rho}{\rho_0}, \quad \tilde{d}_\rho = d_\rho n_0 T \quad (4.2.17)$$

4.2.5. Desplazamientos

$$\nabla \cdot \left(\mu_1 \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}}{\partial t} + \mu_2 \frac{\partial \boldsymbol{\theta}}{\partial t} \mathbf{I} + \frac{E \frac{\rho}{\rho_0}}{1 + \nu} \left(\boldsymbol{\varepsilon} + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \boldsymbol{\theta} \mathbf{I} \right) + p_{cell}(\theta) (1 + \xi m) \frac{n\rho}{R_\tau^2 + \rho^2} \mathbf{I} \right) = s\rho \mathbf{u} \quad (4.2.18)$$

La correspondiente ecuación adimensionalizada es:

$$\tilde{\nabla} \cdot \left(\tilde{\mu}_1 \frac{\partial \tilde{\boldsymbol{\varepsilon}}}{\partial \tilde{t}} + \tilde{\mu}_2 \frac{\partial \tilde{\boldsymbol{\theta}}}{\partial \tilde{t}} \mathbf{I} + \frac{\tilde{E} \tilde{\rho}}{1 + \nu} \left(\tilde{\boldsymbol{\varepsilon}} + \frac{\nu}{1 - 2\nu} \tilde{\boldsymbol{\theta}} \mathbf{I} \right) + \tilde{p}_{cell}(\tilde{\theta}) (1 + \tilde{\xi} \tilde{m}) \frac{\tilde{n} \tilde{\rho}}{\tilde{R}_\tau^2 + \tilde{\rho}^2} \mathbf{I} \right) = \tilde{s} \tilde{\rho} \tilde{\mathbf{u}} \quad (4.2.19)$$

donde

$$\begin{aligned} \tilde{\mu}_1 &= \frac{\mu_1 \rho_0}{p_{max} n_0 T}, & \tilde{\mu}_2 &= \frac{\mu_2 \rho_0}{p_{max} n_0 T}, & \tilde{E} &= \frac{E \rho_0}{p_{max} n_0}, \\ \tilde{\xi} &= \xi n_0, & \tilde{R}_\tau &= \frac{R_\tau}{\rho_0}, & \tilde{s} &= \frac{s \rho^2 L^2}{p_{max} n_0}. \end{aligned} \quad (4.2.20)$$

4.3. Implementación del modelo matemático

Con este modelo matemático e incorporando los parámetros que se han podido obtener de la bibliografía (DALE ET AL. [1994], JAVIERRE ET AL. [2009], OLSEN ET AL. [1995], SHEARDOWN ET AL. [1993], MOREO ET AL. [2008], LIU Y ROBERTS [2005]) se ha simulado el proceso de curado de heridas en córnea mediante el método elementos finitos. Para esta simulación, se parte de los valores de referencia de piel sana y se ajustan para obtener la velocidad de cicatrización similar a la real en la córnea (Tablas 4.1, 4.2, 4.3).

El proceso de cicatrización se puede alterar con diferentes sustancias que aceleran el proceso que cicatrización, pero hay que tener precaución, ya que si el proceso se ve alterado excesivamente, puede perjudicar a una mala cicatrización, alterando la superficie de la córnea, y en consecuencia, perjudicar la visión del paciente, pero este paso no es objeto de estudio en este proyecto.

4.4. Resultados

En la implementación del modelo matemático de cicatrización, se ha creado un modelo de elementos finitos en dos dimensiones para la simulación de la herida. Para ello, se ha considerado una herida circular y considerando deformación plana y condiciones de simetría, sólo se ha simulado un cuarto. Se han restringido su movimiento en esta frontera. Los efectos en el contorno exterior de la herida no afectan a los resultados obtenidos y se pueden despreciar tomando Ω_{und} suficientemente grande. Bajo esta premisa es razonable no definir flujos en el contorno para las especies celulares y químicas y tampoco desplazamientos. La herida simulada tiene un radio de 1 cm en un total de piel de radio de 5 cm (Figura 4.1).

Cuadro 4.1: Parámetros del modelo relacionados con la cinética de fibroblastos y miofibroblastos.

Parámetro	Descripción	Valor	Observaciones
n_0	Densidad de fibroblastos en la córnea	10^4 células/cm ³	Dale et al. (1994)
D_n	Tasa de difusión de fibroblastos	$8.642 \cdot 10^{-5}$ cm ² /día	Dale et al. (1994) ^a
a_n	Junto a b_n determina la tasa máxima de quimiotaxis por unidad de concentración de factor de crecimiento	$4 \cdot 10^{-10}$ g/cm día	Garijo
b_n	Concentración de factor de crecimiento que produce el 25 % de la respuesta quimiotáctica máxima	$2 \cdot 10^{-9}$ g/cm ³	Garijo
r_n	Tasa de proliferación de fibroblastos	0 día ⁻¹	Dale et al. (1994)
$r_{n,max}$	Tasa máxima de proliferación de fibroblastos inducida por el factor de crecimiento	135 día ⁻¹	Dale et al. (1994)
$C_{1/2}$	Proliferación de fibroblastos semimáxima debida al aumento de factor de crecimiento	134 g/cm ³	Dale et al. (1994)
K	Máxima concentración de fibroblastos en la córnea	$2 \cdot 10^4$ células/cm ³	Dale et al. (1994)
$k_{1,max}$	Tasa máxima de diferenciación de fibroblastos	0.8 día ⁻¹	Javierre et al. (2009)-Piel
C_k	Diferenciación de fibroblastos semimáxima debida al aumento de factor de crecimiento	10^{-8} g/cm ³	Javierre et al. (2009)-Piel
k_2	Tasa de diferenciación de miofibroblastos	0.693 día ⁻¹	Javierre et al. (2009)-Piel
d_n	Tasa de muerte de fibroblastos	$1.05 \cdot 10^{-3}$ día ⁻¹	Garijo
ϵ_r	Factor de proporcionalidad en la tasa de crecimiento logístico de fibroblastos a miofibroblastos	0.5	Olsen et al. (1995)-Piel
d_m	Tasa de muerte de miofibroblastos	$2.1 \cdot 10^{-2}$ día ⁻¹	Javierre et al. (2009)-Piel

^a Ajustado para seguir una tasa de migración con un modelo de onda.

En el tejido sano, se considera que la cantidad de fibroblastos es máxima, al igual que el colágeno. Pero en cambio, cuando se produce la herida, en esta región, estos factores son nulos. La densidad inicial de miofibroblastos es cero tanto en la herida como en el tejido sano. La densidad inicial del factor de crecimiento es debida a su acumulación durante la fase de inflamación y es elevada dentro de la herida.

Una vez descrito el modelo, le hemos aplicado el modelo matemático explicado con anterioridad mediante una subrutina de Abaqus y introduciendo los valores de las diferentes concentraciones de células en la córnea través de un fichero externo. En las simulaciones, se han estudiado varios valores, como la velocidad de cicatrización, la cantidades miofibroblastos, el colágeno, el factor químico y sobre todo los fibroblastos ya que era de los pocos valores que podíamos comparar con las referencias con las que se disponía. En la figura 4.2 se observa como evoluciona la cantidad de fibroblastos alrededor del borde de la herida, lo que indica que se va cerrando poco a poco y que justo en el borde, la cantidad de fibroblasto se incremento debido a la alta actuación de la mitosis y proliferización de las celulas. Esta figura observamos que tiene prácticamente la misma forma que la figura de 4.3 de DALE ET AL. [1994] y que la pendiente de la curva a los 4 días y medio es de 0.7919 muy parecida la pendiente que se ha obtenido en el modelo utilizado.

Con todos estos resultados se puede validar que el modelo creado, sigue la evolución de las células en el proceso de cicatrización.

Cuadro 4.2: Parámetros del modelo relacionados con la cinética del colágeno y del factor de crecimiento.

Parámetro	Descripción	Valor	Observaciones
ρ_0	Concentración de colágeno en la dermis sana	$2.1 \cdot 10^{-2} \text{ g/cm}^3$	Dale et al.(1994)
ρ_{ini}	Concentración inicial de colágeno en la herida	$2.1 \cdot 10^{-4} \text{ g/cm}^3$	Sheardow et al.(1993)
c_0	Concentración de factor de crecimiento en la herida	$4 \cdot 10^{-9} \text{ g/cm}^3$	Sheardow et al.(1993)
r_ρ	Tasa de producción de colágeno	$7.59 \cdot 10^{-10} \text{ g}^3/\text{cm}^6$	$r_\rho = d_\rho \rho_0 R_\rho^2 + \rho_0^2$ ^a
$r_{\rho,max}$	Tasa máxima de producción de colágeno inducida por el factor de crecimiento	$7.59 \cdot 10^{-9} \text{ g}^3/\text{cm}^6$	Olsen et al.(1995)-Piel
C_ρ	Aumento semimáximo de la síntesis de colágeno debido al factor de crecimiento	10^{-9} g/cm^3	Olsen et al.(1995)-Piel
η	Factor de proporcionalidad de la tasa de síntesis/degradación de colágeno debido a la diferenciación de miofibroblastos a fibroblastos	2	Olsen et al.(1995)-Piel
R_ρ	Aumento semimáximo de la deposición de ECM debido al colágeno	0.3 g/cm^3	Olsen et al.(1995)-Piel
d_ρ	Tasa de degradación de colágeno por unidad de densidad celular	$7.59 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^3/\text{células día}$	Olsen et al.(1995)-Piel
D_c	Tasa de difusión del factor de crecimiento	$1.05 \cdot 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{día}$	Dale et al. (1994)
k_c	Tasa de producción de factor de crecimiento por unidad de densidad celular	$5.754 \cdot 10^{-15} \text{ cm}^3/\text{células día}$	Javierre et al.(2009) ^b - Piel
ζ	Factor de proporcionalidad de la tasa de producción química debida a la deferenciación de miofibroblastos a fibroblastos	0	Garijo
Γ	Aumento semimáximo de la producción neta de factor de crecimiento	$1.208 \cdot 10^{-8} \text{ g/cm}^3$	Olsen et al.(1995)-Piel
d_c	Tasa de descomposición del factor de crecimiento	$11.55 \cdot 10^{-4} \text{ día}^{-1}$	Garijo

^a Cinética de degradación de colágeno determinada para permanecer en equilibrio fuera de la herida.

^b Subestimado para evitar desórdenes fibro-proliferativos con las tasas de descomposición de factor de crecimiento usadas.

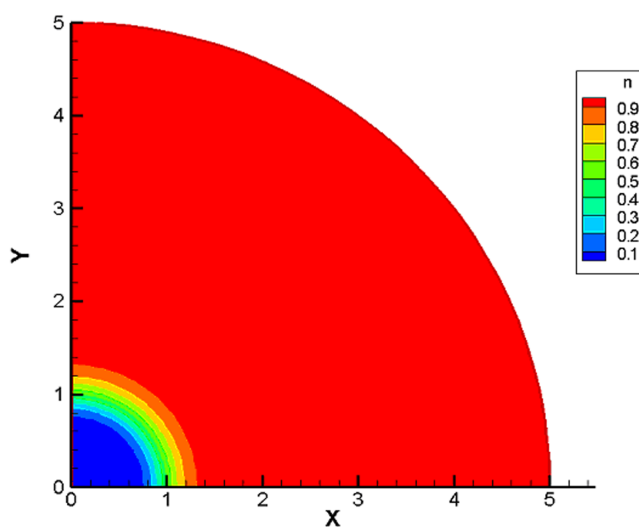


Figura 4.1: Representación de la geometría de la herida estudiada donde n corresponde a la concentración de miofibroblastos.

Cuadro 4.3: Parámetros del modelo relacionados con el comportamiento mecánico de las células y la ECM.

Parámetro	Descripción	Valor	Observaciones
p_{max}	Tensión celular máxima por unidad de ECM	10^{-4} N g/cm ² célula	Javierre et al.(2009)-Piel
K_{pas}	Módulo de rigidez volumétrica de los componentes pasivos de la célula	$2 \cdot 10^{-5}$ N g/cm ² célula	Moreo (2008)-Piel
K_{act}	Módulo de rigidez volumétrica de los filamentos de actina de la célula	10^{-4} N g/cm ² célula	Moreo (2008)-Piel
θ_1	Límite inferior de deformación de los elementos que se contraen	-0.6	Javierre et al.(2009)-Piel
θ_2	Límite superior de deformación de los elementos que se contraen	0.5	Javierre et al.(2009)-Piel
τ_d	Crecimiento semimáximo de la diferenciación de fibroblastos debido a factores mecánicos	10^{-5} N g/cm ² célula	Javierre et al.(2009)-Piel
μ_1	Viscosidad primaria de la dermis sana	200 N día/cm ²	Javierre et al.(2009)-Piel
μ_2	Viscosidad secundaria de la dermis sana	200 N día/cm ²	Javierre et al.(2009)-Piel
E	Módulo de Young de la córnea sana	19 N/cm ²	Jun Liu et al.(2005)
ν	Coefficiente de Poisson de la córnea sana	0.49	Jun Liu et al.(2005)
ξ	Aumento de la tracción en miofibroblastos por unidad de densidad de fibroblastos	10^{-3} cm ³ /g	Olsen et al.(1995)-Piel
R_τ	Inhibición de la densidad de colágeno debida a la tracción	$1.05 \cdot 10^{-4}$ g/cm ³	Olsen et al. (1995)-Piel
s	Factor de anclaje de la córnea	$10^{-1} \cdot 10^6$ N/cm g	Javierre et al.(2009)-Piel

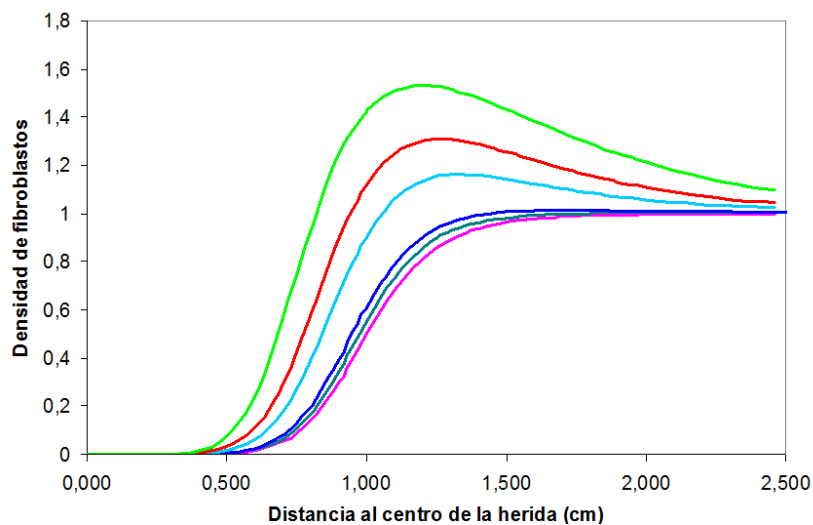


Figura 4.2: Representación de la evolución de los fibroblasto en el borde de la herida

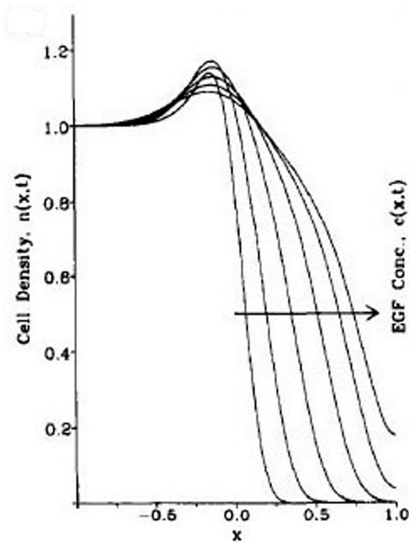


Figura 4.3: Figura de la evolución de los fibroblastos en el tiempo según DALE ET AL. [1994]

Capítulo 5

Conclusiones y Lineas Futuras

5.1. Conclusiones de la simulación de la queratoplastia

El estudio de la simulación del proceso de la queratoplastia ha reflejado que hay multitud de diseños y técnicas para llevarlo a cabo. En este proyecto se ha podido ver la influencia de los distintos tipos de corte, así como la influencia de las suturas. Es un trabajo bastante completo, ya que se han estudiado todos los tipos de queratoplastia que se realizan e introduciendo diferentes suturas. En bibliografía, no se han encontrado modelos que reflejaran todos estos casos juntos y realizados con la misma técnica, simplemente se comparaban uno con otro y en la mayoría de las ocasiones en 2D. Así que este proyecto se presenta una metodología para seleccionar el tipo de queratoplastia en función de la geometría y patología del paciente.

En primer lugar, la queratoplastia lamelar produce menos desplazamientos en todos sus puntos, debido a que se retira todo el grosor de estroma, produciendo más cambios en el cambio de curvatura. Esta conclusión es similar a la obtenida por CABRERA-FERNÁNDEZ ET AL. [2006b]. La distribución de tensiones en estos casos, es más uniforme, ya que la PIO no está directamente aplicada a la superficie transplantada, ya que no se ha eliminado todo el grosor del estroma, quedando la parte inferior. También se puede concluir, que la queratoplastia lamelar anterior superficial, es la que más desplazamiento vertical sufre de todos los casos, así como de las más bajas tensiones, pero muy bien distribuida. Esto indica, que este tipo de queratoplastia es muy buena y la cicatrización que se llegará a producir tras la intervención es óptima. Pero el gran problema, es que esta técnica no se puede aplicar a todos los casos, ya que depende del grosor de la parte dañada.

En el resto de queratoplastias, las penetrantes, se puede concluir que la que menos ventajas ofrece es la penetrante con corte circular recto. Comparando ésta con la penetrante de corte tipo Mushroom, se observa que produciendo casi los mismos picos de tensión, la distribución es más uniforme y con zonas menos elevadas en el corte tipo Mushroom, lo que concluye que este caso es más óptimo para el proceso de cicatrización y mejor mecánicamente estable (BUSIN Y ARFFA [2005]; MARJAN

ET AL. [2007]).

Entre la queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom y tipo Top-hat, se observa que la distribución de tensiones en la zona exterior de la córnea, es más uniforme en la del Top-hat, pero este caso presenta una zona de menos tensión en la zona exterior de la córnea original. En cambio, presenta más tensión concentrada en la parte inferior. En ambos casos, la superficie de contacto es amplia y la estabilidad de la incisión es buena, y en consecuencia, el peligro de que se produzca astigmatismo, se reduce (IGNACIO ET AL. [2006]; STEINERT ET AL. [2007]).

El caso que más ventajas parece producir es en la queratoplastia penetrante con corte de tipo Zig-zag. Si se compara con el caso de penetrante con corte circular recto, muestra una mejor distribución de tensiones, sobretodo en la zona de intersección córnea-transplante, lo que favorece el proceso de cicatrización. También se observa que las zonas de máximas tensión es menor en el caso de Zig-Zag, presentando un buen asentamiento debido a su mayor superficie, lo que implicará un menor riesgo de malformaciones finales. También, el desplazamiento central que sufre el centro de la córnea, es menor, por lo que el radio de curvatura sufre menos variación, lo que repercute en la mejor visión del paciente (STEINERT ET AL. [2006]; CIMBERLE [2006]).

El caso de la queratoplastia penetrante con corte tipo Christmas Tree, se observa que es bastante parecido a la queratoplastia penetrante con corte de tipo Zig-Zag, pero con una disminución del area interna de la córnea original, haciendo que se concentren mayores tensiones. Además, la zona externa del transplante en contacto con la córnea, está sometida a menos tensión, lo que puede influir en que sea una zona de peor cicatrización.

En lo que se refiere al tipo de suturas, en todos los casos, se ha comprobado que el tipo de sutura suelta presenta menos picos de tensiones, pero en cambio, la distribución que predice es peor que en el caso de la sutura continua, que homogeniza más las tensiones. En el caso de las desplazamientos, se produce mejor distribución y homogeneización en las suturas continuas, ya que al ser un único hilo continuo, la fuerza ejercida por éste es mayor, aunque en el periodo post-operatorio existe riesgo de aflojamiento. Esto indica que la tensión aplicada a cada punto ha de ser la suficiente para garantizar la correcta aposición de los tejidos durante todo el periodo de cicatrización y la precisa para minimizar el astigmatismo (BARRAQUER ET AL. [2002]; PLAZAS ET AL. [2004]).

En conclusión, los mejores resultados se obtienen con los casos de queratoplastia penetrante con corte tipo Mushroom y Zig-zag para el tipo de sutura continua, pero todo esto, depende de las patologías que presente el paciente.

5.2. Conclusiones de la modelización matemática para la cicatrización

En la aplicación del modelo matemático, los resultados obtenidos son coherentes con los datos recogidos en la bibliografía (??), a pesar partir de un modelo de cicatrización de la piel. Por este hecho, no se tienen referencias bibliográficas suficientes, ya que anteriormente, los modelos existentes, se centraban únicamente en dos factores,

los fibroblastos y el factor de crecimiento. En el modelo utilizado se han tenido en cuenta, a parte de estos valores otros como la presencia de miofibroblastos, el colágeno y sobre todo la parte mecánica que influye en la velocidad de cicatrización y en la calidad de esta. De ahí, la importancia de conocer la influencia de las tensiones de cizalladura y la influencia de las suturas para variar los valores según el tipo de queratoplastia. Se ha creado un modelo matemático muy completo, que se puede ir mejorando según avance la investigación.

5.3. Líneas Futuras

Existe un gran campo de investigación en este campo, ya que muchos de los parámetros utilizados, en la implementación del modelo geométrico han sido asumidos iguales que la piel y sería necesario un estudio en el laboratorio para conocer mejor la densidad de estos parámetros, lo que ayudaría a validar con más exactitud el modelo matemático planteado en este proyecto fin de carrera y poder ajustar mejor los valores.

Además, como ya se comentó en la memoria, este proyecto forma parte de uno de mayor envergadura en el que se estudia el proceso completo de cicatrización, para ello, uno de los pasos más interesantes para seguir, sería introducir el modelo en las diferentes cirugías de la córnea y ver la evolución de todos los casos que se han estudiado y servirán de referencia para determinar algunos parámetros del modelo.

Otra línea de investigación futura sería realizar diversos análisis de sensibilidad que nos permitan conocer mejor el comportamiento de los tejidos que componen el globo ocular, modificando la aproximación que se ha seleccionado en este proyecto y modificar el material elástico lineal o otro que simule mejor el tejido del globo ocular. También, sería necesario incorporar una pretensión inicial a todo el modelo de globo ocular, y no sólo a la córnea permitiendo recrear un estado más real del ojo humano.

Sería interesante crear un modelo animado o periodo de cicatrización que nos permitiera observar cuál es la variación de tensiones principales máximas, principales mínimas, Tresca y desplazamientos en función del tiempo.

5.4. Conclusiones personales

La realización de este proyecto me ha servido para poner en práctica gran parte de los conceptos aprendidos durante la carrera. Me ha enseñado a enfrentarme a un problema real complejo, a como desenvolverme, buscando y seleccionando las soluciones correctas. También, me ha ayudado a darme cuenta de la complejidad de los problemas fuera del ámbito académico.

Ha sido un proyecto largo y costoso, donde se me ha planteado varias dificultades, pero que se han resultado de la manera menos perjudicial para el modelo e intentando realizar un modelo de simulación lo más parecido a la realidad dentro de las dificultades computacionales.

A nivel personal, este proyecto me ha enseñado a trabajar en un grupo de trabajo y me ha introducido en el ámbito de la investigación que puede servirme de gran ayuda en mi futuro laboral.

Bibliografía

- J. L. BARRAGLIOLI Y R. D. KAMM [1984]. Measurements of the compressive properties of sclerol tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* **25**: 59–65.
- R. BARRAQUER, ÁLVAREZ DE J. TOLEDO, ÁLVAREZ M. FISCHER Y G. M. GRAU [2002]. Prevención y tratamiento del astigmatismo en queratoplastia penetrante. *Annals oftalmologia* **10(2)**: 69–80.
- P. BIYUN. Biomechanical study on the edge shapesfor penetrating keratoplasty. [2004].
- M. R. BRYANT Y P. MCDONNELL [1996]. Constituve laws for biomechanical modeling of refractive surgery. *Journal of Biomechanical Engineering* **118**: 473–481.
- M. BUSIN Y R. ARFFA [2005]. Microkeratome-assisted mushroom keratoplasty with minimal endothelial replacement. *American Journal of Ophthalmology* **140**: 138–140.
- D. CABRERA-FERNÁNDEZ, A. NIAZY, R. KURTZ, G. DJOTYAN Y T. JUHASH [2006b]. A Finite Element Model for Ultrafast Laser-Lamellar Keratoplasty. *Annals of Biomedical Engineering* **34**: 169–183.
- D. CABRERA-FERNÁNDEZ, A. NIAZY, R. KURTZ, G. DJOTYAN Y T. JUHASH [2006a]. Biomechanical model of corneal transplation. *Journal of Refractive Surgery* **22**: 293–302.
- J. CASTELLVÍ-MANENT, M. A. PARERA-ARRANZ Y J. LOSCOS-ARENAS [2009]. Consideraciones sobre los principios físicos de la tonometría de aplanación. *Gaceta óptica* **442**: 30–34.
- M. CIMBERLE [2006]. *Femtosecond lasers creating revolutionary changes in corneal transplant surgery*. Ocular Surgery News Europe/Asia-Pacific Edition.
- P. D. DALE, K. M. PHILIP Y J. A. SHERRATT [1994]. Mathematical modelling of corneal epithelial wound healing. *Mathematical Biosciences* **124**: 127–147.
- P. D. DALE, K. M. PHILIP Y J. A. SHERRATT [1995]. Corneal epithelial wound healing. *Journal of Biological Systems* **3,4**: 956–965.
- W. DUPPS Y S. WILSON [2006]. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Experimental Eye Research* **83**: 709–720.

- E. A. GAFFNEY, P. K. MAINI, J. A. SHERRATT Y S. TUFT [1999]. The mathematical modelling of cell kinetics in corneal epithelial wound healing. *Journal of Theoretical Biology* **197**: 15–40.
- S. GRASSO, J. HERNÁNDEEZ Y S. CHIFFLET [2007]. Roles of wound geometry, wound size and extracellular matrix in the healing response of bovine corneal endothelial cells in culture. *Am J Physiol Cell Physiol* **293**: 1327–1337.
- HIBBIT, KARLSSON Y S. INC. [2002]. *Abaqus user's Manual, v. 6.3*. HKS inc. Pawtucket, RI USA.
- D. HOELTZEL, P. ALTMAN, K. BUZARD Y K. CHOE [1992]. Strip extensometry comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *Journal of Biomechanical Engineering* **114**: 202–215.
- T. IGNACIO, T. NGUYEN, R. CHUCK, R. KURTZ Y M. SARAYBA [2006]. Microkeratome-assisted mushroom keratoplasty with minimal endothelial replacement. *American Journal of Ophthalmology* **25**: 336–340.
- E. JAVIERRE, P. MOREO, M. DOBLARÉ Y J. M. GARCÍA-AZNAR [2009]. Numerical modeling of a mechano-chemical theory for wound contraction analysis. *International Journal of Solids and Structures* **46**: 3597–3606.
- J. LIU Y C. J. ROBERTS [2005]. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: Quantitative analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* **31**: 146–155.
- M. MARJAN, M. MATTHEW, F. ROGER Y M. STEINERT [2007]. Results of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zigzag incision initial report. *Journal of Ophthalmology* **114**: 2208–2212.
- P. MOREO, J. GARCÍA-AZNAR Y M. DOBLARÉ [2008]. Modeling mechanosensing and its effect on the migration and proliferation of adherent cells. *Acta Biomaterialia* **4**: 613–621.
- J. MURRAY [2009]. *Mathematical Biology: II Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer.
- T. NEWSON Y A. EL-SHEIKH [2006]. Mathematical modeling of the biomechanics of the lamina cribosa under elevated intraocular pressures. *Journal of biomechanical engineering* **128**, no4: 496–504.
- L. OLSEN, J. SHERRATT Y P. MAINI [1995]. A mechanochemical model for adult dermal wound contraction and the permanence of the contracted tissue displacement profile. *Journal of Theoretical Biology* **177**(2): 113–128.
- C. PALOMINO [2008]. *Procedimientos combinados en cirugía faco-refractiva*. Universidad de Zaragoza.

- A. PANDOLFI Y E. MANGANIELLO [2006]. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. *Biomechan Model Mechanobiol* **5(4)**: 237–246.
- A. PLAZAS, C. RUIZ Y J. R. TRIGO [2004]. Queratoplastia lamelar. indicaciones y técnica quirúrgica. *Actualizaciones de trasplante* 432–437.
- SHEARDOWN, H. WEDGE, L. CHOU, R. APEL, D. ROOTMAN Y Y. CHENG [1993]. Continuous epidermal growth factor delivery in corneal epithelial wound healing. *Investigative Ophthalmology - Visual Science* **34, No.2**: 3593–3600.
- J. SHERRAT Y J. DALLON [2002]. Theoretical models of wound healing: past successes and future change. *Comptes Rendus Biologies* **325(5)**: 557–564.
- I. SIGAL, J. FLANAGAN, I. TERTINEGG Y C. R. ETHIER [2004]. Finite element modeling of optic nerve head biomechanics. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* **45**: 4378–4387.
- R. F. STEINERT, T. S. IGNACIO Y M. A. SARAYBA [2006]. Results of femtosecond laser-assisted ptk with a zig-zag incision pattern. *American Journal of Ophthalmology* **167**: 11–14.
- R. F. STEINERT, T. S. IGNACIO Y M. A. SARAYBA [2007]. Top hat-shaped penetrating keratoplasty using the femtosecond laser. *American Journal of Ophthalmology* **143**: 689–91.
- STRUCTURAL DYNAMICS RESEARCH CORPORATION [2003]. *I-DEAS Master Series Release 9.0*. Milford, Ohio.
- P. ZELENKA Y P. ARPITHA [2007]. Coordinating cell proliferation and migration in the lens and cornea. *Elsevier* **19**: 113–124.

