

MODELO HIDRODINÁMICO PARA EL ANÁLISIS DEL SISTEMA OJO-VÁLVULA EN PACIENTES CON GLAUCOMA

Fernando L. Sassetti^{a,b}, Luciano Garelli^{a,b}, Fabio A. Guarnieri^{a,b}

^a *Centro Internacional de Métodos Computacionales en Ingeniería (CIMEC), (INTEC-CONICET-UNL), Güemes 3450, (S3000GLN) Santa Fe, Argentina.*

^b *Laboratorio de Biomems, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta 11 Km 10, Oro Verde (3100), Entre Ríos, Argentina.*

Keywords: Glaucoma, Válvula, Elementos Finitos, Modelo.

Abstract. Las válvulas para el tratamiento de glaucoma son dispositivos que permiten disminuir la presión intraocular en pacientes con glaucomas refractarios a los tratamientos farmacológicos. En este trabajo se presenta un modelo que permite probar y analizar el desempeño de distintos dispositivos cuando son implantados en el ojo humano, en tiempo de diseño. Objetivo: desarrollar e implementar un modelo del sistema ojo-válvula que facilite el análisis dinámico de la relación entre el flujo de humor acuoso y la presión intraocular. Metodología: A partir de funciones matemáticas que relacionan los cambios de volumen en el ojo con los cambios de presión intraocular se obtiene un modelo para ser implementado en el software Simulink®, la válvula empleada en el tratamiento de los pacientes con glaucoma se incorpora al modelo mediante una función que relaciona la presión con el flujo a través de la válvula, esta relación fue obtenida utilizando la técnica de elementos finitos en la resolución de las ecuaciones de Navier-Stokes para el dispositivo. Se emplea el modelo para evaluar el comportamiento dinámico de la válvula de Ahmed®, como así también de una microválvula activa. Resultado: Se presenta un modelo que permite simular el comportamiento de las distintas válvulas cuando son implantadas en un ojo, permitiendo introducir fluctuaciones en los parámetros característicos del ojo (presión venosa, flujo de humor acuoso, resistencia de los conductos fisiológicos). Discusión: El disponer de un modelo reducido del sistema ojo-válvula permite estudiar el comportamiento dinámico del mismo para diferentes condiciones de trabajo contemplando la particularidad de cada paciente (dimensiones del ojo, grado de bloqueo de las vías de drenaje, presión venosa) y la posibilidad de variar los parámetros característicos de las válvulas en el momento del diseño.

1 INTRODUCCIÓN

El ojo es el órgano especializado de la visión, el sistema óptico que forma la imagen sobre la retina está constituido principalmente por dos lentes: la cornea y el cristalino como se observa en la Figura 1.

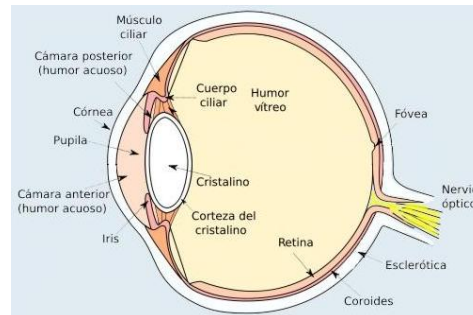


Figura 1: Sección anatómica del ojo

La cornea y el cristalino son tejidos avasculares que intercambian iones y gases con el humor acuoso. El mismo se produce en el cuerpo ciliar a una tasa promedio de 2,5 [$\mu\text{l}/\text{min}$] ingresando a la cámara anterior del ojo por la pupila y saliendo de la misma principalmente por la malla trabecular, canal de Schlemm hasta alcanzar la red venosa en la esclera del ojo (Figura 2).

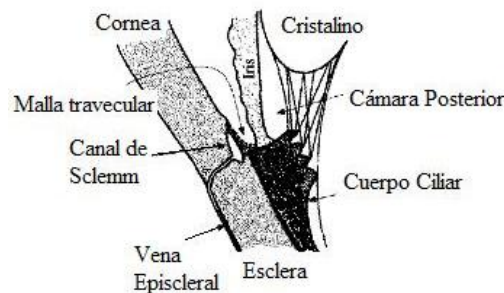


Figura 2: Circuito del humor acuoso

La presión intraocular está determinada por, la cantidad de humor acuoso producido en el cuerpo ciliar, la resistencia del sistema trabecular, las vías de drenaje y por la presión venosa episcleral.

El glaucoma es un grupo de patologías asociadas al daño progresivo del nervio óptico que conduce a la ceguera. Una característica frecuente de este grupo de patologías es el aumento de la presión intraocular debida al aumento de la resistencia hidráulica en los drenajes del humor acuoso de la cámara anterior del ojo a los tejidos periféricos.

En los pacientes con glaucoma el objetivo terapéutico es reducir la presión intraocular, como primera opción con fármacos, intervenciones quirúrgicas para aumentar el drenaje y como última opción implantando válvulas.

Ju et al. (2005) propusieron un modelo basado en parámetros macroscópicos para el análisis de los efectos farmacológicos en el cambio de la resistencia hidráulica de las vías de drenaje de ojos con glaucoma. La relación entre el volumen y la presión intraocular fue modelada por la relación propuesta por Friedenwald en el año 1934.

Otros modelos computacionales analizan los cambios de la presión intraocular al variar las características de absorción del humor acuoso en los tejidos subconjuntivos, conductividad hidráulica (Gardiner et al. 2010).

Para el análisis estacionario se dispone de modelos circuitales equivalentes, que permiten calcular el valor de la presión intraocular cuando el flujo de humor acuoso de entrada es igual al de salida. (Pan et al. 2005, Sasseti et al. 2011)

Las válvulas para el tratamiento del glaucoma fueron desarrolladas por Molteno en el año 1969, estas conectaban la cámara anterior del ojo con la esclera a través de un conducto de silicona. (Hong et al. 2005)

Para evitar un drenaje excesivo se comienzan a utilizar válvulas como la desarrollada por Ahmed, que tienen mecanismos elásticos que disminuyen su resistencia hidráulica cuando aumenta la presión intraocular. En la Figura 3 se presenta la disposición de la válvula de Ahmed® sobre el ojo.

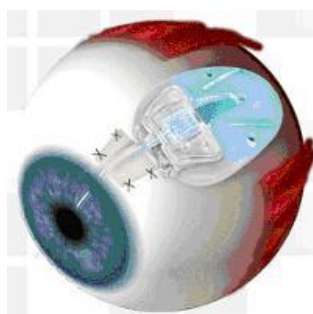


Figura 3: Disposición de la válvula Ahmed cuando es implantada

Los dispositivos para drenaje del humor acuoso evolucionaron en las últimas décadas, pasando de ser tubos con mínima resistencia a dispositivos con resistencias variables en pequeños rangos, predeterminados en el momento de la fabricación. El tamaño de los implantes que se utilizan y la variabilidad de pacientes demandan de nuevas soluciones para resolver el drenaje del humor acuoso de una forma dinámica con dispositivos más biocompatibles. En el intento de reducir las dimensiones de los dispositivos se desarrollaron *by-pass* (iStent®, Ex-Press®, Solx®) con el objetivo de drenar el humor acuoso fuera de la cámara anterior reduciendo la presión intraocular. (Tam and Ahmed, 2008)

El desarrollo de la tecnología MEMS (Micro Electrical Mechanical System) posibilita el diseño y construcción de dispositivos miniaturizados para ser implantados. Existen prototipos de válvulas que permiten controlar dinámicamente la presión intraocular basadas en actuadores electromagnéticos (Byunghoon et al. 2002), electroquímicos con resistencias adaptables al paciente (Pan et al. 2007) y diseños basados en polímeros conductivos que permiten modificar la resistencia hidráulica por vía telemétrica (Guarnieri, 2007).

En este trabajo se presenta un modelo que permite testear y analizar el desempeño de distintos dispositivos en tiempo de diseño, simulando el funcionamiento del sistema ojo-válvula.

El objetivo es desarrollar e implementar un modelo del sistema ojo-válvula que facilite el análisis dinámico de la relación entre el flujo de humor acuoso y la presión intraocular resultante cuando se implanta un dispositivo para reducir la presión del humor acuoso.

2 MATERIAL Y METODO

2.1 Modelo hidrodinámico del sistema ojo-válvula

El modelo hidrodinámico del sistema ojo-válvula permite calcular la presión intraocular a partir de considerar las variaciones del volumen de humor acuoso en el ojo.

En la ecuación 1 se presenta la variación del volumen en el tiempo, donde el flujo que ingresa es el producido en el proceso ciliar (F_{in}), el flujo de salida tiene dos componentes una por las vías naturales del ojo (F_{out_ojo}) y la otra por la válvula ($F_{out_valvula}$).

$$\frac{dV}{dt} = F_{in} - F_{out_valvula} - F_{out_ojo} \quad (1)$$

El flujo de humor acuoso producido en el proceso ciliar (F_{in}) tiene un valor promedio de 2.5 [$\mu\text{l}/\text{min}$], presentando fluctuaciones durante el transcurso del día, por la mañana el caudal es de 3 [$\mu\text{l}/\text{min}$], por la tarde de 2.4 [$\mu\text{l}/\text{min}$] y por la noche de 1.8 [$\mu\text{l}/\text{min}$](Ethier et al. 2004).

En el apartado 2.2 se describe el procedimiento utilizado en la caracterización de válvulas empleando el método de elementos finitos que permite obtener el valor de $F_{out_valvula}$ de la ecuación 1.

El flujo que sale por las vías naturales del ojo (F_{out_ojo}) depende de la diferencia de presión hidrostática entre la cámara anterior (PIO: presión intraocular) y la presión de salida equivalente a la presión venosa episcleral (PV), como se observa en la ecuación 2 (Lyubimov et al. 2007)

$$F_{out_ojo} = C \cdot (PIO - PV) \quad (2)$$

El parámetro C es la conductancia de la vía, que es la inversa de la resistencia hidráulica del conducto de paso del humor acuoso. En los pacientes con glaucoma la resistencia hidráulica de las vías anatómicas se encuentra en el rango de 10-100 [$\text{mmHg} \cdot \text{min}/\mu\text{l}$] (Fredro and Johnson, 2008) equivalente a 0.1-0.01 [$\mu\text{l}/\text{mmHg} \cdot \text{min}$] de conductancia.

La presión venosa episcleral varía entre 8 a 10 [mmHg], siendo el único factor que cambia la dinámica del humor acuoso por cambios en la posición de la persona, también tiene variaciones debidas a la concentración de oxígeno en sangre, medicamentos, temperatura (Tamm et al. 2007; Mortlmer 1998).

Relación presión-volumen ocular

La presión intraocular puede ser calculada a partir de la ecuación 3 propuesta por Silver y Geyer (2000) basada en el ajuste estadístico de estudios experimentales de la relación presión intraocular–volumen en pacientes vivos. En la ecuación 3 se observa que la función depende de tres coeficientes que varían con el sexo de los pacientes.

$$\Delta V = V (C + C_0 \ln PIO + C_1 PIO) \quad (3)$$

En la Tabla 1 se presentan los valores promedios de los coeficientes que permiten ajustar la relación del volumen con la presión intraocular, considerando que el volumen del ojo femenino es en promedio es de 5900 [μL] y el masculino de 6500 [μL].

	V C [μL]	V C ₀ [μL]	V C ₁ [$\mu\text{L}/\text{mmHg}$]
ΔV masculino	-52.2	31.7	0.254
ΔV femenino	-47.4	28.7	0.230
ΔV promedio	-49.8	30.2	0.242

Tabla 1: Coeficientes relación presión-volumen de Silver y Geyer (2000)

La ecuación 3 impide obtener una formula explicita de la presión intraocular, para ello se graficaron los valores de la variación del volumen en función de la presión intraocular utilizando los coeficientes promedios y se la ajusto mediante una función logarítmica (Figura 4).

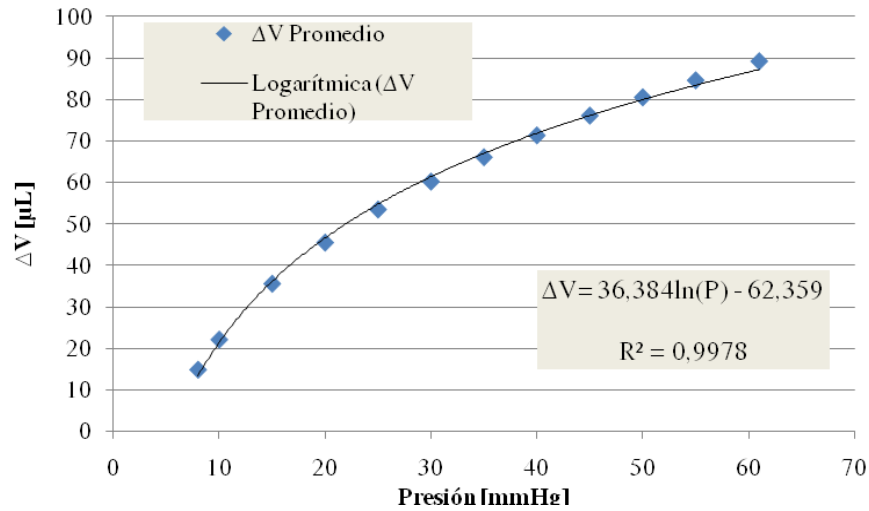


Figura 4: Aproximación logarítmica a la función de Silver y Geyer

La ecuación 4 aproxima la relación entre la variación del volumen con la presión con una correlación de $R^2 = 0,99$.

$$\Delta V = 36.38 \ln PIO - 62.35 \tag{4}$$

Despejando la presión intraocular se obtiene la ecuación 5 que permite calcular la variación de la presión intraocular en el tiempo.

$$PIO(t) = e^{\left(\frac{\int_0^t \frac{dV}{dt} dt + 62,35}{36,38} \right)} \tag{5}$$

En la Figura 5, se presenta el modelo presión-volumen del ojo en simulink®. El volumen inicial se fija en 14.94 [μL] al que corresponde un presión de 8 [mmHg]. Se obtiene la variación de la presión variando el volumen entre 0-80 [μL].

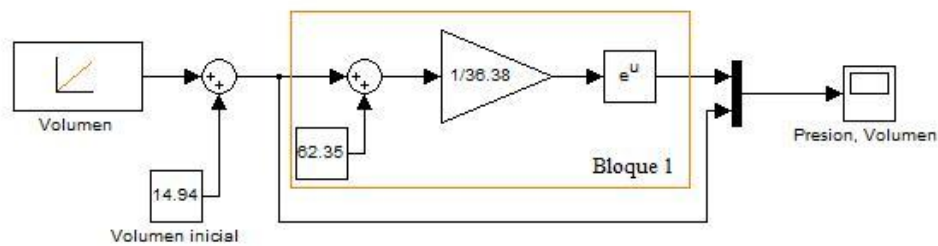


Figura 5: Presión-volumen del ojo en Simulink®

2.2 Caracterización de válvulas

Para obtener el término $F_{out_válvula}$ de la ecuación 1 es necesario conocer la variación de la resistencia hidráulica de la válvula a utilizar. Las mismas pueden ser calculadas mediante el método de elementos finitos en la resolución de las ecuaciones de Navier-Stokes, obteniendo tablas que relacionan la caída de presión en la válvula en función del flujo que las atraviesa.

En este trabajo se modela la interacción con el ojo de dos dispositivos de drenaje: la válvula Ahmed® y una microválvula activa, las cuales fueron acopladas al modelo ojo-válvula a los fines de conformar un modelo cerrado.

Para la caracterización de las válvula de Ahmed® y para la microválvula activa se utilizó el software PETSc-FEM (Storti et al.), en el cual se encuentra implementado un algoritmo de acoplamiento particionado para la resolución de problemas de interacción fluido-estructura.

Para llevar a cabo la caracterización se resuelven de forma acoplada las ecuaciones de Navier-Stokes para un flujo incompresible, el cual modela el flujo del humor acuoso y las ecuaciones de un sólido lineal elástico, la cual representa la membrana que restringe el paso del fluido en la válvula. Luego se varía la caída de presión a través de la válvula y se va computando el caudal que atraviesa la válvula, obteniéndose así las curva de caracterización.

Una descripción más detallada de las ecuaciones de gobierno, el algoritmo de acople y los parámetros empleados pueden ser obtenidos del trabajo previo (Sassetti et al. 2011).

Los valores de caudal-presión de la válvula de Ahmed obtenidos del proceso de caracterización se tabulan a continuación (Tabla 2).

Presión [mmHg]	Caudal [$\mu\text{L}/\text{min}$]	Conductancia Hidráulica [$\mu\text{l}/(\text{mmHg}\cdot\text{min})$]
0	0	0
5.2	1.54	0.30
7.4	2.51	0.34
8.51	4.95	0.58
9.70	9.97	1.03
10.5	19.95	1.90
10.81	24.91	2.30

Tabla 2: Relación flujo–presión en válvula de Ahmed

Por otro lado, la microválvula presenta una resistencia pasiva debida a la elasticidad del material (Tabla 3) y una conductancia hidráulica activa cuando el actuador es energizada (Tabla 4). Durante su funcionamiento se presentan ambos rangos de funcionamiento

Presión [mmHg]	Caudal [$\mu\text{L}/\text{min}$]	Conductancia Hidráulica [$\mu\text{l}/(\text{mmHg}\cdot\text{min})$]
15.00	0.54	0.036
22.50	1.12	0.050
30.00	1.72	0.057
37.50	2.32	0.062
45.00	2.94	0.065
52.50	3.56	0.068
60.00	4.20	0.070

Tabla 3: Relación presión-flujo en la microválvula de forma pasiva.

Deformación actuador [%]	Caudal [$\mu\text{L}/\text{min}$]	Conductancia Hidráulica [$\mu\text{l}/(\text{mmHg}\cdot\text{min})$]
0	0.54	0.036
0.30	1.34	0.191
0.40	1.73	0.247
0.50	2.19	0.313
1.00	5.80	0.829
2.00	19.44	2.77

Tabla 4: Resistencia hidráulica de la microválvula activa

En un modo de funcionamiento preliminar (ON/OFF) el mecanismo de control de la microválvula se basa en el sensado de la presión intraocular, cuando esta llega a 24 [mmHg] es energizado para alcanzar una deformación del actuador de 1% produciendo un aumento en la conductancia hidráulica (0.829 [$\mu\text{l}/(\text{mmHg}\cdot\text{min})$]) y por lo tanto aumentando el flujo de salida a 5.8 [$\mu\text{L}/\text{min}$]. Al disminuir la presión por debajo de 16 [mmHg] el actuador se cierra (Figura 6), dejando la válvula en una función pasiva. La variación del caudal cuando la presión intraocular va de 0 [mmHg] hasta los 24 [mmHg] se debe a la interacción entre el fluido y la estructura. Se considera que los tiempos de la apertura y del cierre de la microválvula es mucho menor al tiempo de apertura y cierre de la válvula.

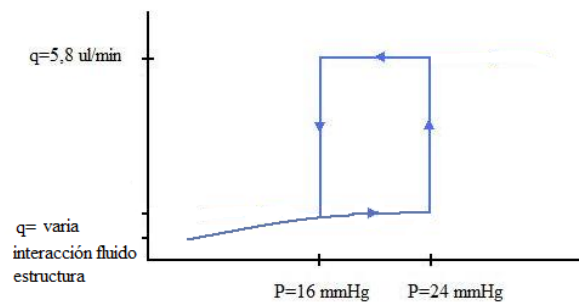


Figura 6: Microválvula – Presión de apertura y cierre

2.3 Modelo hidrodinámico del ojo

En la Figura 7 se presenta el modelo del ojo en Simulink®, la entrada del modelo es la diferencia de flujos de entrada y de salida de humor acuoso a la cámara anterior del ojo representada por el bloque 1, en el cual se integra en el tiempo la diferencia entre lo que entra y sale de la cámara anterior del ojo. La condición inicial de la integral es el volumen que corresponde a una presión de 8 [mmHg]. En el bloque 2 se relaciona el volumen de la cámara anterior con la presión intraocular (ecuación 5). El flujo de humor acuoso de salida está representado en el bloque 3, modelando la ecuación 2.

El modelo de la Figura 7 se utiliza para calcular la presión intraocular, variando la conductancia del paciente ($C= 0.25$ [$\mu\text{l}/\text{mmHg}\cdot\text{min}$] y $C= 0.33$ [$\mu\text{l}/\text{mmHg}\cdot\text{min}$]) en valores correspondientes a ojos sin glaucoma para distintos $F_{in}= 1.53, 2.26, 2.99$ [$\mu\text{l}/\text{min}$] y $PV= 8$ y 10 [mmHg]. También se emplea el modelo para casos patológicos ($C= 0.05$ [$\mu\text{l}/\text{mmHg}\cdot\text{min}$] y $C=0.09$ [$\mu\text{l}/\text{mmHg}\cdot\text{min}$]), comparando la presión intraocular resultante con los valores descriptos por [Langham \(2009\)](#).

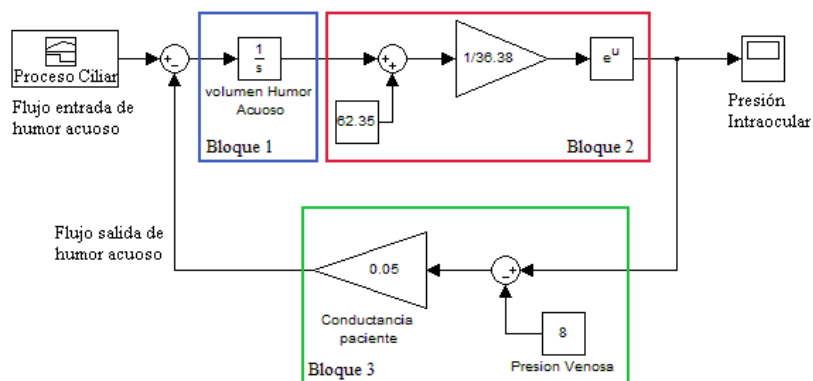


Figura 7: Modelo hidrodinámico del ojo.

2.4 Modelo del ojo con una cirugía

En la Figura 8 se presenta un modelo que permite simular la variación de la presión cuando se realiza una intervención quirúrgica en un paciente con glaucoma. Este modelo es utilizado para calcular el valor de la presión intraocular en pacientes con distintos grados de glaucoma y compararlos con los resultados obtenidos por Gardiner et al. (2010).

La conductancia de la nueva vía de drenaje de humor acuoso es calculada empleando la ecuación de Hagen-Poiseuille (ecuación 6), donde L es el largo del canal y R el radio, μ viscosidad del agua a 37°C, los parámetros utilizados en el trabajo de Gardiner et al. (2010). La diferencia de presión entre la cámara anterior del ojo y la zona de drenaje es pequeña, esto se modela mediante un factor de ajuste que permite obtener la presión de 21 [mmHg] cuando el coeficiente de bloqueo es 0.

$$C = \frac{1}{R} = \frac{\pi \cdot R^4}{L \cdot 8 \cdot \mu} \tag{6}$$

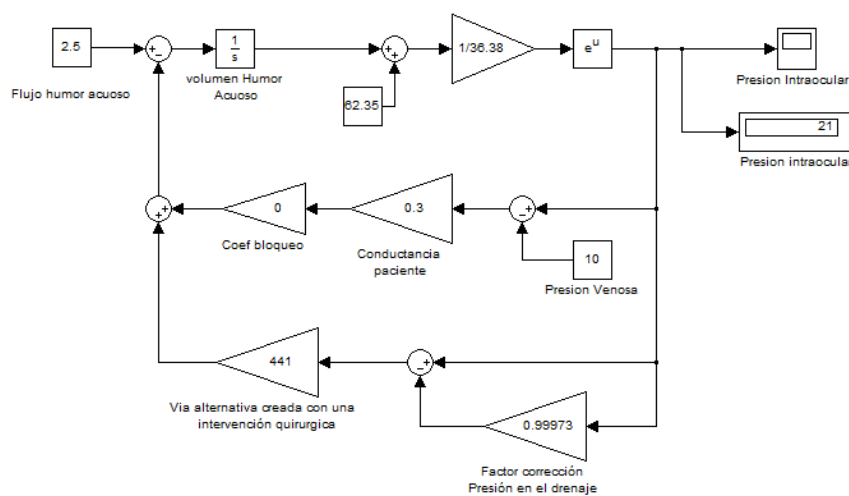


Figura 8: Modelo hidrodinámico del ojo con un drenaje quirúrgico

2.5 Modelo ojo-válvula de Ahmed

En la Figura 9, se presenta el modelo ojo-válvula de Ahmed, en el cual partiendo del modelo de la Figura 7, se agrega una lookup table, con los valores presión-caudal obtenidos en la simulación por elementos finitos (Tabla 2). Los valores intermedios de caudal son interpolados linealmente entre los puntos de la tabla.

$$F_{out_válvula} = C(PIO - PV) \cdot (PIO - PV) \tag{7}$$

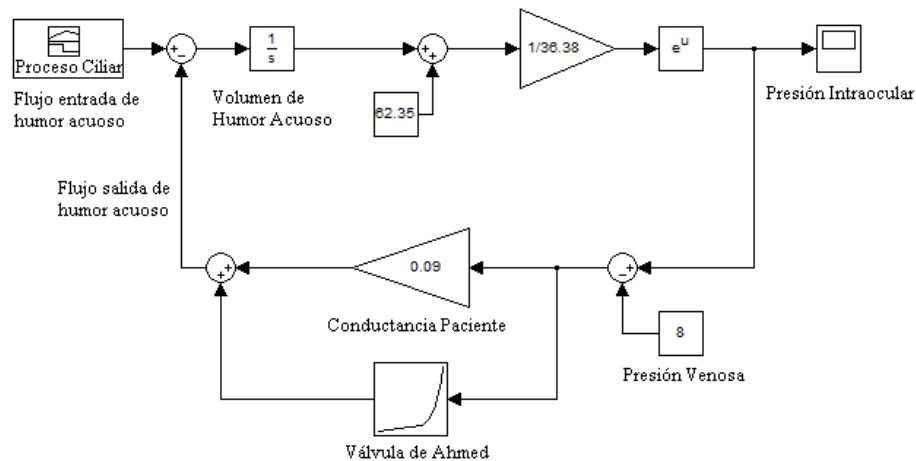


Figura 9: Modelo hidrodinámico del ojo con válvula de Ahmed

Como ya se mencionó, el humor acuoso presenta variaciones de caudal durante el día, en el modelo se simula la variación del mismo en la forma que se observa en la Figura 9.

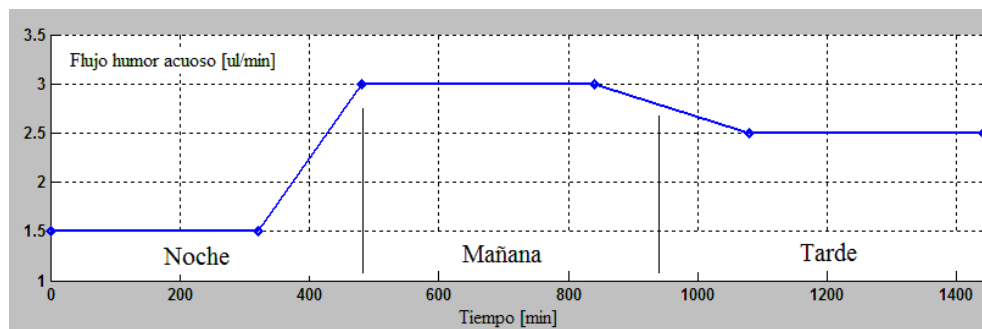


Figura 10: Producción de humor acuoso durante el día

2.6 Modelo ojo-microválvula

En la Figura 11, se presenta el modelo que describe el sistema ojo-microválvula. La microválvula tiene una conductancia hidráulica pasiva por el desplazamiento del diafragma por efectos de la presión y una conductancia activa cuando el diafragma se desplaza por una fuerza externa. (Ecuación 8)

$$F_{out_válvula} = F_{out_válvula_pasiva} + F_{out_válvula_activa}$$

En el modelo la microválvula está representada por dos bloques uno es el que corresponde

a la conductancia hidráulica pasiva (uVal-pasivo) presentada en la Tabla 3, la cual describe la relación flujo-presión de la ecuación 9 y un bloque activo (uVal-Activo) que modela el cambio de conductancia cuando se energiza la válvula (Ecuación 10).

$$F_{out_válvula_pasivo} = C_{pasiva} (PIO - PV) \cdot (PIO - PV) \tag{8}$$

$$F_{out_válvula_activa} = 0 \left[\frac{\mu L}{min} \right] \rightarrow (PIO - PV) \leq 16 mmHg \tag{9}$$

$$F_{out_válvula_activa} = 5,8 \left[\frac{\mu L}{min} \right] \rightarrow (PIO - PV) \geq 24 mmHg$$

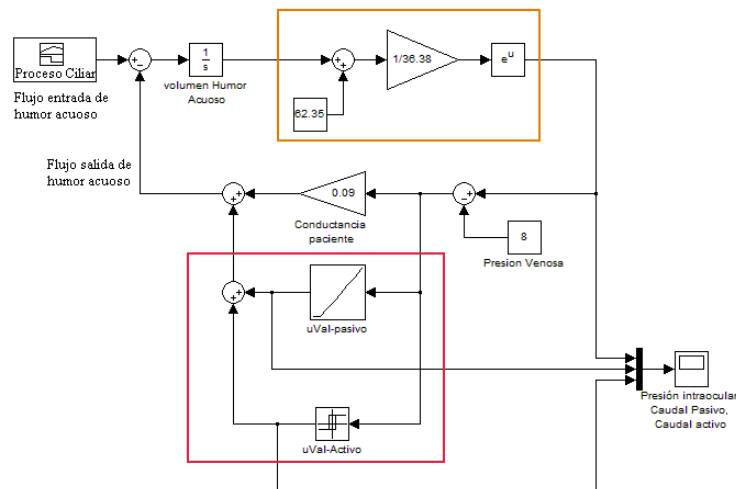


Figura 11: Modelo hidrodinámico del ojo humano con microválvula.

3 RESULTADOS

3.1 Relación presión volumen ocular

En la figura siguiente se comparan los valores analíticos de la relación presión volumen calculados utilizando el modelo propuesto Silver y Geyer (2000) con los obtenidos utilizando el modelo de la Figura 5 antes descripto.

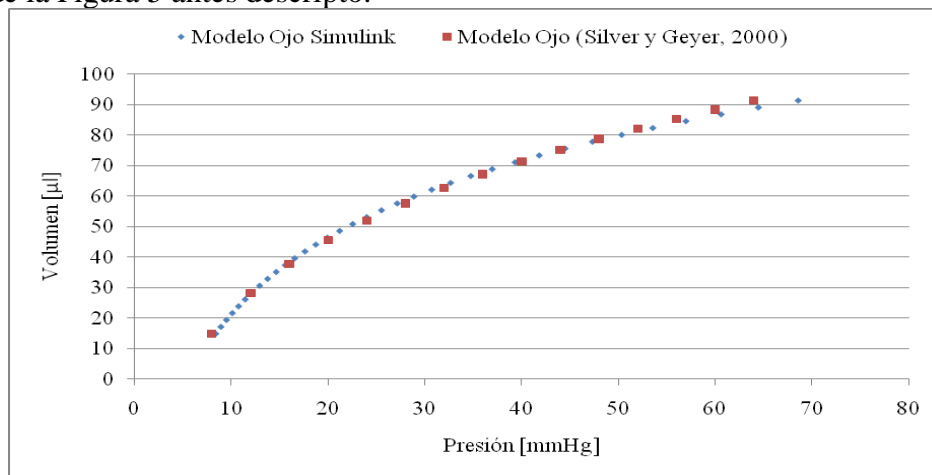


Figura 12: Relación volumen-presión modelo de Silver y Geyer y aproximación en simulink.

El utilizar la ecuación 2 como una aproximación al modelo propuesto por Silver y Geyer (2000) se introducen errores menores al 5% para presiones entre 8 y 55 [mmHg] como se puede observar en la Tabla 3.

P(1) [mmHg]	Variación volumen [μ L] Ecuación 1. Silver y Geyer	P(2) [mmHg] Ecuación 2.	$Error = \frac{P(1) - P(2)}{P(1)} \cdot 100$
8	14.94	8.36	4.54%
10	22.16	10.19	1.99%
15	35.61	14.76	-1.59%
20	45.51	19.37	-3.12%
25	53.46	24.10	-3.58%
30	60.18	28.99	-3.36%
35	66.04	34.06	-2.68%
40	71.28	39.34	-1.65%
45	76.05	44.84	-0.34%
50	80.44	50.60	1.20%
55	84.53	56.61	2.94%

Tabla 5: Errores de aproximación en la relación flujo-presión

3.1 Validación del modelo con parámetros biológicos

Utilizando los valores fisiológicos de la hidrodinámica del ojo (flujo, presión venosa y conductancia) (Ethier et al. 2004) se calculó el valor de la presión intraocular mediante el modelo de la Figura 6. En la Tabla 6 se presenta la presión intraocular obtenida con el modelo variando el flujo de humor acuoso, la presión venosa y la conductancia de las vías en el rango fisiológico esperando obtener un rango fisiológico de la misma.

Flujo humor acuoso [μ l/min]	Presión Venosa [mmHg]	Conductancia del paciente [μ L/(min.mmHg)]	Presión intraocular modelo [mmHg]
1.53	8	0.33	12.63
		0.25	14.12
	10	0.33	14.64
		0.25	16.12
2.26	8	0.33	14.84
		0.25	17.04
	10	0.33	16.85
		0.25	19.04
2.99	8	0.33	17.06
		0.25	19.96
	10	0.33	19.06
		0.25	21.96

Tabla 6: Presión intraocular obtenida con el modelo

La presión calculada considerando las posibles combinaciones de flujo de humor acuoso,

presión venosa, y conductancia es de 16.94 ± 2.7 [mmHg]. La presión intraocular normal es de 15.5 ± 2.6 [mmHg] (Ethier, 2004). Para pacientes con glaucoma (Langham, 2009) los valores de presión intraocular medida y los valores de presión intraocular obtenidos con el modelo, se observa en la tabla siguiente.

Flujo humor acuoso [$\mu\text{L}/\text{min}$]	Presión Venosa [mmHg]	Conductancia del paciente [$\mu\text{L}/(\text{min} \cdot \text{mmHg})$]	Presión intraocular medida [mmHg]	Presión intraocular modelo [mmHg]	diferencia %
1.8	8	0.05	40	44	10 %
1.8	8	0.09	27	28	3.7 %

Tabla 7: Comparación de los valores de presión intraocular medidos y de los obtenidos con el modelo

3.2 Modelo del ojo con una cirugía

En la Figura 12 se presenta la presión intraocular de pacientes con glaucoma con distintos valores de bloqueo de las vías naturales de drenaje descrito por un coeficiente (0=bloqueo absoluto, 1=abierto), previo a la intervención quirúrgica (Gardiner 2010) y simulados por el modelo de la Figura 8 sin la vía alternativa

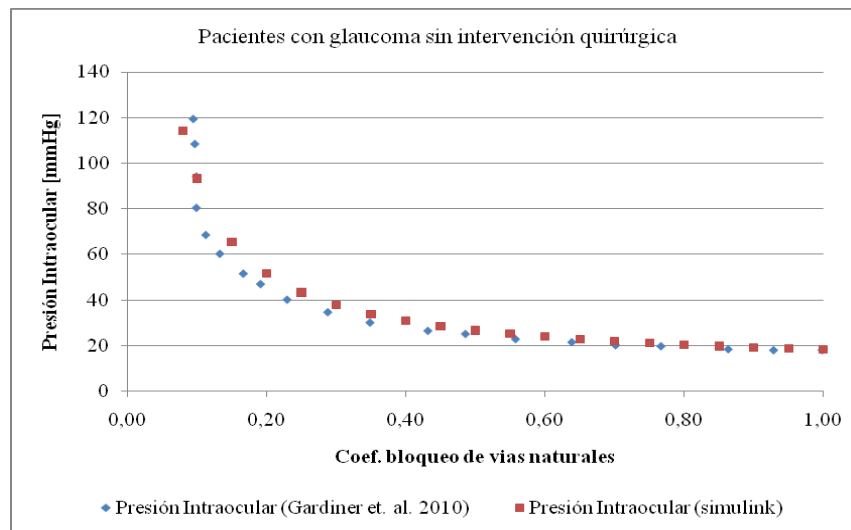


Figura 13: Presión intraocular de pacientes con distintos niveles de glaucoma (Gardiner 2010) vs simulados con modelo sin vía alternativa (Figura 8).

En la Figura 14 se presenta la presión intraocular resultante en distintos pacientes posterior a una intervención quirúrgica que introduce una nueva vía de drenaje de $C=441$ [$\mu\text{L}/\text{mmHg} \cdot \text{min}$](Gardiner et al. 2010) y la simulada por el modelo de la Figura 8 con la vía alternativa.

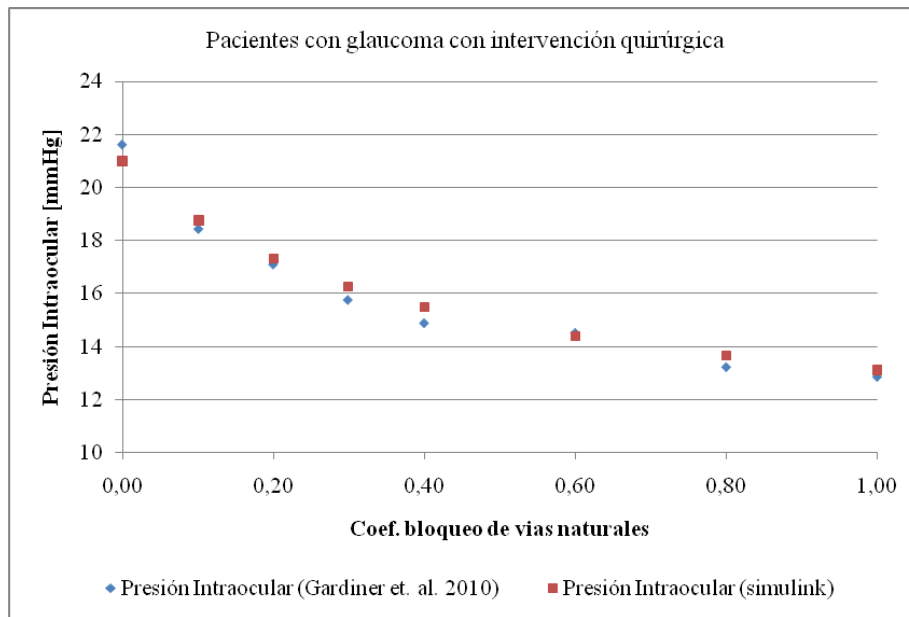


Figura 14: Valores de presión intraocular posterior a la intervención quirúrgica (Gardiner 2010) vs simulado por modelo (Figura 8) con via alternativa.

3.3 Modelado sistema ojo-válvula de Ahmed

Una vez validado el modelo hidrodinámico del ojo propuesto con resultados fisiológicos y con intervenciones quirúrgicas de drenaje de la literatura sometemos al modelo a vías alternativas mediante válvulas de drenaje. (En la Figura 5 se presenta la variación de la presión intraocular simulada por el modelo de la Figura 9 en un paciente con glaucoma, con una conductancia de 0.09 [μl/(min.mmHg)] con y sin válvula de Ahmed, cuando el flujo del humor acuoso varía como se presenta en la Figura 10.

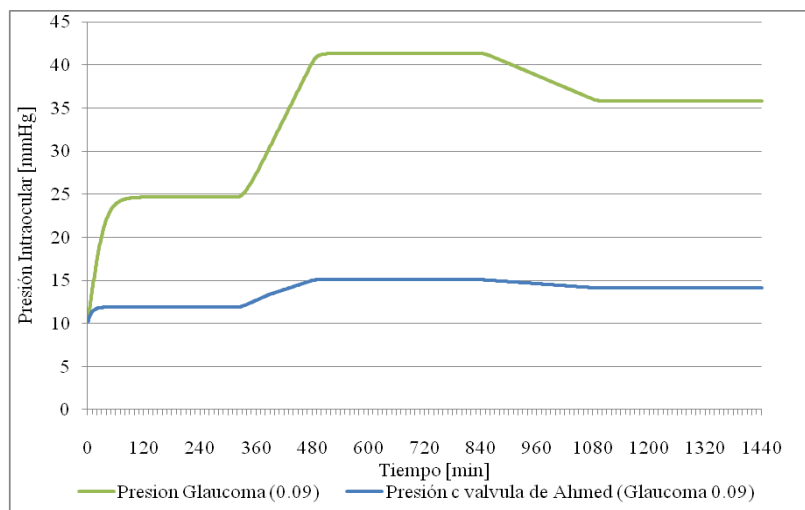


Figura 15: Presión intraocular con y sin válvula de Ahmed, en un paciente con glaucoma con valores de conductancia de 0.09 [μl/mmHg.min] (Langham 2009).

En la Tabla 8 se presenta los cambios de la presión intraocular en dos pacientes con glaucoma cuando se implanta la válvula de Ahmed, para diferentes valores de flujo de humor acuoso.

Flujo Humor Acuoso	Paciente Glaucoma (C= 0.05)		Paciente Glaucoma (C= 0.09)	
	Presión sin Válvula de Ahmed	Presión con Válvula de Ahmed	Presión sin Válvula de Ahmed	Presión con Válvula de Ahmed
3	67.99	15.45	41.33	15.07
2.4	56.00	14.42	34.66	13.94
1.5	38.02	12.33	24.67	11.88

Tabla 8: Valores simulados de presión intraocular de 2 ojos con glaucoma con y sin válvula de Ahmed

3.4 Modelado sistema ojo-microválvula activa

En la Figura 16 se presenta la simulación del funcionamiento de la microválvula en un ojo con glaucoma con una conductividad de 0.01 (glaucoma elevado) utilizando el modelo de la Figura 11. El flujo de humor acuoso producido por el proceso ciliar pasa de 1.5 [$\mu\text{l}/\text{min}$] a 3 [$\mu\text{l}/\text{min}$] en tres horas. En azul se observa el flujo que sale del ojo atravesando la microválvula por efectos pasivos y en rojo se observa el flujo de salida cuando es energizada.

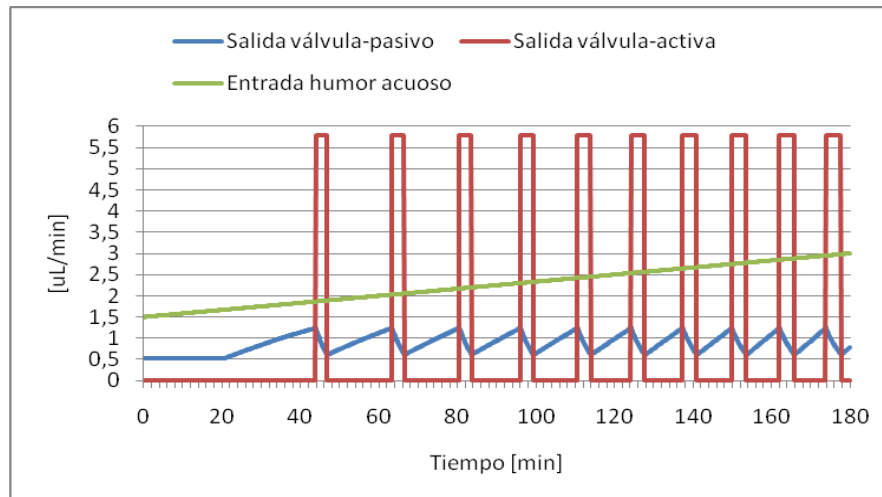


Figura 16: Flujo de humor acuoso producido en el proceso ciliar (verde), de salida por interacción fluido-estructura (azul), de salida cuando la válvula es energizada (rojo).

En el caso particular de un paciente con glaucoma con una conductancia de las vías de egreso del humor acuoso de $C=0.09$, la microválvula se activa cuando el caudal producido es de 2.7 [$\mu\text{l}/\text{min}$] para el caso de un paciente con un glaucoma.

En la Figura 17 se compara los valores de presión intraocular en un paciente con glaucoma ($C=0.09$) con la presión intraocular resultante cuando la microválvula controla la presión de manera activa.

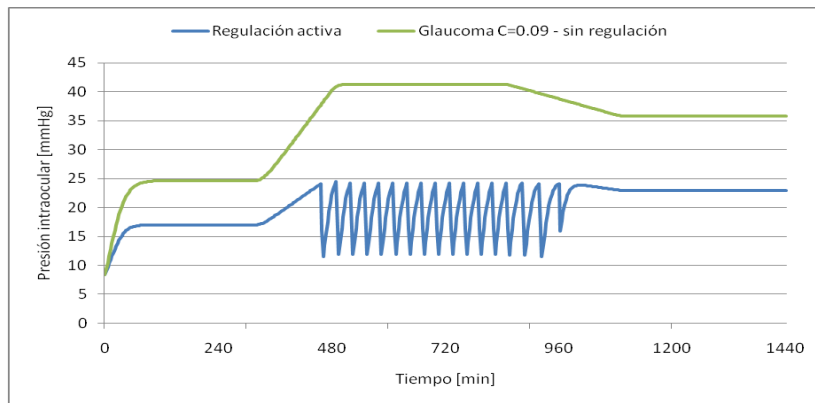


Figura 17: Presión intraocular regulada por la microválvula.

Si el mecanismo de actuación dejará de funcionar activamente la presión intraocular se regularía de forma pasiva debido a la interacción fluido-estructura, como se observa en la grafica azul de la Figura 18.

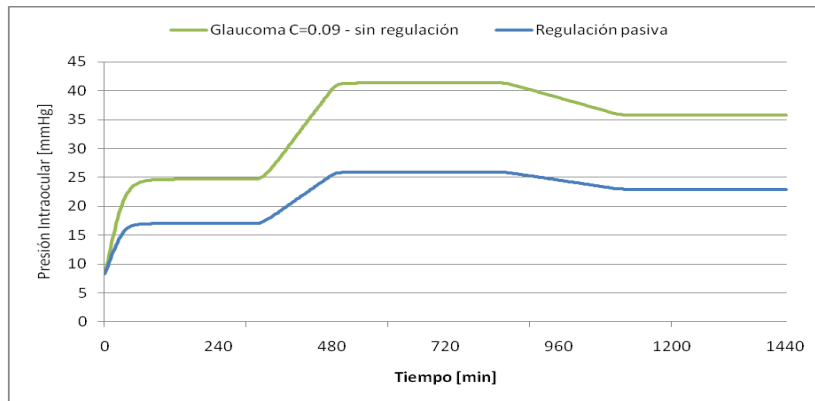


Figura 18: Presión intraocular regulada por la microválvula.

En la Tabla 9 se presenta las características que debería cumplir el actuador del dispositivo para mantener la presión intraocular por debajo de los 24 [mmHg].

Conductancia Paciente [$\mu\text{l}/(\text{min} \cdot \text{mmHg})$]		Flujo Humor Acuoso [$\mu\text{l}/\text{min}$]		
		3	2.5	1.5
Paciente $C=0.09$ (glaucoma leve)	Actuado [veces/hora]	2.5	0	0
	Tiempo microválvula abierta [seg]	188	0	0
	Tiempo microválvula cerrada [seg]	1029		
Paciente $C=0.05$ (glaucoma moderado)	Actuado [veces/hora]	3.75	2.625	0
	Tiempo microválvula abierta [seg]	208	186	0
	Tiempo microválvula cerrada [seg]	613	973	
Paciente $C=0.01$ (glaucoma elevado)	Actuado [veces/hora]	5	4	0.8
	Tiempo microválvula abierta [seg]	233	206	167
	Tiempo microválvula cerrada [seg]	454	613	2473

Tabla 9: Tiempos de apertura y cierre de la microválvula para distintos flujos y pacientes.

Para un paciente con conductividad de $0.09[\mu\text{l}/(\text{min} \cdot \text{mmHg})]$ (glaucoma leve), su flujo de

entrada varía nocturno-diurno según Figura 10. La variación de la PIO está dada por la curva verde de la Figura 17 y 18. Se le introduce una microválvula que sin activarse regula la presión intraocular como la curva azul de la Figura 18. Si la consigna es que la presión esté por debajo de 24 mmHg durante la noche (1.5 $\mu\text{l}/\text{min}$) y tarde (2.5 $\mu\text{l}/\text{min}$) la microválvula no requiere activarse. Pero durante el día (flujo 3 $\mu\text{l}/\text{min}$) la presión supera levemente el valor target a 26 mmHg. Allí la microválvula se activa 2.5 veces por hora para bajar el valor en un rango entre 24 y 12 mmHg (curva azul Figura 17). En la Tabla 9 se presentan la frecuencia de activación de la microválvula y los tiempos de encendido y apagado para 3 tipos de glaucoma (leve, moderado y alto).

4 DISCUSION

El modelo hidrodinámico del ojo desarrollado, relaciona los cambios de presión intraocular con los cambios del volumen ocular. La relación presión- volumen del modelo fue implementado con una aproximación a la función volumen-presión propuesta por Silver y Geyer (2000) que describe el comportamiento en pacientes vivos. Con esta relación se obtiene un rango dinámico de presión intraocular (8-60 [mmHg]) más amplio que el propuesto por Gardiner et al. (2010) utilizando una aproximación lineal entre 10-35 [mmHg] desarrollada por Pallikaris et al. (2005). La diferencia observada entre la presión intraocular calculada con la ecuación analítica de Silver y Geyer (2000) y el modelo implementado en Simulink es menor al 5%.

El modelo permite predecir el comportamiento hidrodinámico del ojo con parámetros en el rango fisiológico y patológico. En el caso patológico se pueden modelar los casos de glaucoma disminuyendo la conductancia hidráulica de la vía de drenaje a través de un coeficiente de bloqueo implementado en el lazo de drenaje fisiológico. Se compararon los resultados obtenidos con el modelo del ojo con estudios experimentales (Either et al. 2004, Langham 2009) obteniendo resultados con diferencias menores al 10%.

Utilizando el modelo, se simularon distintos niveles de glaucoma y los efectos de aumentar la conductividad del drenaje por medio de una intervención quirúrgica (Gardiner et al. 2010), obteniéndose diferencias menores al 4% en el intervalo de presiones intraoculares de 10 [mmHg] a 20 [mmHg].

En el modelo ojo-válvula, las válvulas se modelan incorporando bloques con funciones que relacionan el caudal con la presión. Debido a la complejidad de las geometrías tridimensionales y a la interacción entre el fluido y la estructura, las mismas son obtenidas utilizando la técnica de elementos finitos (Sasseti et al. 2011). En la válvula de Ahmed se observa que la presión intraocular varía entre 11 y 15 [mmHg] durante el transcurso del día y en la microválvula entre 15 y 25 [mmHg] cuando no es actuada. Se incluyó en el modelo un control activo preliminar (tipo on-off) de la microválvula, lo que permitió determinar la frecuencia y el ciclo de trabajo que debería realizar el actuador para mantener la presión intraocular por debajo de los 24 [mmHg]. Con la inclusión de más etapas de control, En lugar de utilizar 2 resistencias hidráulicas (on-off) como sistemas de control, se utilizarán varias resistencias (ver Tabla 4) q permitirán suavizar las fluctuaciones encontradas y también minimizar el número de actuaciones para reducir la energía. Otro factor a considerar en el futuro es la respuesta dinámica del actuador q influirá en la optimización del sistema de control de la presión intraocular. El modelo propuesto del sistema ojo-válvula permite probar distintos dispositivos e intervenciones quirúrgicas para el tratamiento del glaucoma, siendo una herramienta que permite optimizar el proceso de diseño de nuevos dispositivos para la regulación de la presión intraocular.

REFERENCIAS

- Byunghoon Bae, Nakhoon Kim, Hongseok Kee, Seon-Ho Kim, Yeon Lee, Sangho Lee, and Kyihwan Park. Feasibility test of an Electromagnetically driven valve actuator for glaucoma treatment. *Journal of Microelectromechanical Systems* Vol 11 No. 4 2002
- Ethier CR, Johnson M, Ruberti J, Ocular biomechanics and biotransport. *Annu Rev Biomed Eng.* 2004;6:249-73.
- Hong C, Arosemena A, Zurakowski D, and Ayyala R, Glaucoma Drainage Devices: A Systematic Literature Review and Current Controversies *Survey of Ophthalmology*, 50,1, 2005
- Gardiner BS, Smith DW, Coote M, Crowston JG (2010) Computational Modeling of Fluid Flow and Intra-Ocular Pressure following Glaucoma Surgery. *PLoS ONE* 5(10): e13178. doi:10.1371/journal.pone.0013178
- Guarnieri Fabio A. PICT 2004. Número 25791 Proyecto Diseño, Simulación y fabricación de BioMEMS
- Guarnieri Fabio A. Patente de Invención AR058947 (A1) "Microaparato implantable en el ojo para aliviar glaucoma o enfermedad causante de sobrepresión ocular";
- Ju Ying, Wang Boliang, Xie Jiezheng, Huang Liwei, Huang Shaohui, Huang Xiaoyang, "Dynamic model of the aqueous humor circulation with application to simulation of the treatment for primary open angle glaucoma," Engineering in Medicine and Biology Society, 2005. IEEE-EMBS 2005.
- Langham M, Ischemia and Loss of Vascular Autoregulation in Ocular and Cerebral Diseases: A New Perspective. Springer Science 2009
- Lyubimov G.A, Moiseeva I.N, and Stein A.A, "Dynamics of the Intraocular Fluid: Mathematical Model and Its Main Consequences," *Fluid Dynamics* 42 (5), 684–694 (2007).
- Mortlmer M. Current Topics in Membranes. Volume 45 - The Eye's Aqueous Humor- From Secretion to Glaucoma. 1998
- Sasseti F, Guarnieri F, Garelli L, Storti M, "Characterization and Simulation of an Active Microvalve for Glaucoma" *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. (En prensa) 2011
- Silver DM, Geyer O. Pressure-volume relation for the living human eye. *Curr Eye Res.* 2000;20:115–120.
- Storti MA, Nigro N, Paz RR, Dalcin L, Lopez E. PETSc-FEM: a general purpose, parallel, multi-physics FEM program. www.cimec.org.ar/wiki/bin/view/Cimec/PETScFEM
- Tamm E, Toris C, Crowston J, Sit A, Lim S, Lambrou G, and Alm A, Basic science of intraocular pressure. Intraocular pressure Reports and Consensus Statements of the 4th Global AIGS Consensus Meeting on Intraocular Pressure. Año 2007
- Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Tsilimbaris MK Ocular rigidity in living human eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 46: 409414. (2005)
- Pan T, Stay MS, Barocas VH, Brown JD, Ziai, B. 2005. Modeling and characterization of a valved glaucoma drainage device with implications for enhanced therapeutic efficacy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 52:948–951.
- Pan T, Baldi A, Ziaie B, Remotely adjustable check-valves with an electrochemical release mechanism for implantable biomedical microsystems. *BirckNanotechnologyCenter. Other Nanotechnology Publications Purdue Libraries* 2007
- Tam D, Ahmed I, Glaucoma: New Glaucoma Surgical Devices, Pag. 75-78, Springer Berlin Heidelberg, 2008.