

Bio-Energía: Trabajo muscular y respiración en la córnea

Bio-Energy: muscular work and breathing in the cornea

Luis F. del Castillo¹
 Juanibeth G. Ramírez-Calderón²
 Carolina Caicedo³
 Yenny Ávila-Torres⁴
 Diego F. Caicedo-Cano⁵
 Vicente Compañ⁶

¹Mexicano. PhD. Departamento de Polímeros, Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, México. E-mail: lfelipe@unam.mx.

²Mexicana. Física. Departamento de Polímeros, Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, México. E-mail: summersbunbury@hotmail.com.

³Colombiana. PhD. Grupo de investigación GIDEMP, Centro Nacional de Asistencia Técnica a la Industria, Servicio Nacional de Aprendizaje-SENA. Cali, Colombia. E-mail: ccaicedo60@misena.edu.co.

⁴Colombiana. PhD. Grupo de Investigación QCOAMMSB, Escuela de Química, Universidad Tecnológica de Pereira, La Julita, Pereira, Risaralda, Colombia. E-mail: yennypatricia.avila@utp.edu.co.

⁵Colombiano. MSc. ESE Hospital Departamental Tomás Uribe Uribe de Tuluá, Empresa Social del Estado. Valle del Cauca. Colombia. E-mail: difer821@hotmail.com.

⁶Español. PhD. Departamento de Termodinámica Aplicada. Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales (ETSII). Universitat Politècnica de València, España. E-mail: vicommo@ter.upv.es.

Recibido: 29- 06 - 2017 Aceptado: 21-02-2018

Resumen

En este artículo de revisión se presentan dos casos del área de bioenergía en relación con la producción de energía vía descomposición del trifosfato de adenosina (ATP). El primero, es el trabajo que realiza el cuerpo humano debido a la contracción del músculo esquelético y el segundo el proceso de difusión de oxígeno en la córnea. Se exponen los antecedentes químico-físicos de la producción y utilización de la molécula energética por excelencia del ATP. Se analizan desde el punto de vista termodinámico, la generación de moléculas bioenergéticas tanto en la respiración aeróbica como en glicólisis anaeróbica. En este sentido, se presentan los procesos de biosíntesis para la utilización de la energía que almacenan las moléculas de ATP y se describe el transporte activo de moléculas en contra de gradientes de concentración. El transporte vesicular de proteínas, la permeabilidad de iones a través de las membranas envoltantes a las paredes celulares por medio de las denominadas bombas de sodio-potasio. Posteriormente, se establecen algunos detalles acerca de los mecanismos por medio de los cuales se da la contracción muscular, haciendo referencia a la estructura de las fibras musculares. En el segundo caso, se muestra el estudio de la fisiología de la córnea, donde también se genera trabajo químico para mantener su transparencia a la luz, proveniente del exterior del ojo. Lo que conlleva a la conservación de la estructura adecuada de las células del endotelio, estroma y epitelio. Así mismo, se ilustra el requerimiento de trabajo osmótico para mantener el balance del pH en la córnea, cuando se encuentra con una deficiencia de oxígeno. En tal circunstancia se genera un flujo contra osmótico desde el humor acuoso hacia el estroma que tiende a contrarrestar el aumento de acidez.

Palabras clave: Contracción muscular; córnea; trifosfato de adenosina (TPA); difosfato de adenosina (DPA); consumo de oxígeno; porfirina.

Cómo citar: Del Castillo, L. F., Ramírez-Calderón, J. G., Caicedo, C., Ávila-Torres, Y., Caicedo-Cano, D. F., Compañ, V. (2018). Bio-energía: Trabajo muscular y respiración en la córnea. *Informador Técnico*, 82(1), 90-107. doi: <http://doi.org/10.23850/22565035.884>

Abstract

In this review article, two cases of the bioenergy area are presented, in relation to the production of energy via the decomposition of adenosine triphosphate (ATP). The first is the work done by the human body due to the contraction of the skeletal muscle and the second the process of oxygen diffusion in the cornea. The chemical-physical background of the production and use of the energy molecule par excellence of the ATP is exposed. The generations of bioenergetic molecules in aerobic respiration and in anaerobic glycolysis are analyzed from the thermodynamic point of view. In this sense, the processes of biosynthesis for the use of the energy stored by the ATP molecules are presented and the active transport of molecules against concentration gradients is described. The vesicular transport of proteins, the permeability of ions through the enveloping membranes to the cell walls by means of the so-called sodium potassium pumps. Subsequently, some details are established about the mechanisms by which muscle contraction occurs, with reference to the structure of muscle fibers. In the second case, the study of the physiology of the cornea is shown, where chemical work is also generated to maintain its transparency to light, coming from outside the eye. This leads to the conservation of the proper structure of the endothelial cells, stroma and epithelium. Likewise, the osmotic work requirement is illustrated to maintain the balance of the pH in the cornea, when it encounters an oxygen deficiency. In such circumstance, an osmotic flow is generated from the aqueous humor towards the stroma which tends to counteract the increase in acidity.

Keywords: Muscle contraction; cornea; adenosine triphosphate (ATP); adenosine diphosphate (ADP); oxygen consumption; porphyrins.

Introducción

La molécula especializada capaz de producir movimiento a partir de la energía química, como consecuencia del trabajo generado es la molécula de trifosfato de adenosina (ATP). La conversión de energía química en trabajo muscular, es uno de los mecanismos más extraordinarios conocidos en la naturaleza biológica (Lodish *et al.*, 1995). Además, es el mecanismo responsable de la motilidad y esfuerzos musculares (Kushmerick y Davies, 1969). Lo esencial, es la producción de trabajo directo de la energía libre que está contenida en las uniones moleculares. En contraste, los dispositivos de ingeniería producen trabajo a partir de la energía atrapada en los combustibles, utilizando un paso intermedio entre la conversión de energía química y trabajo (Cavagna, Heglund y Taylor, 1977). Este proceso genera una expansión volumétrica que conlleva a la realización de trabajo. Este mecanismo es utilizado en los motores de combustión externa (máquinas de vapor) y en los motores de combustión interna (máquinas automotrices). En el caso de la motilidad muscular se lleva a cabo la ruptura violenta de la molécula de ATP en dos partes: una de menor peso molecular que corresponde al grupo fosfato, y otra de mayor peso molecular que corresponde al difosfato de adenosina ADP (Bennett, 1981).

En relación con la motilidad y tensión originadas en los músculos-esquelético, se describe el arreglo especial que presentan las fibras musculares, para realizar una retro recarga producida por la descomposición del ATP en la que un filamento delgado se desliza en relación con otro grueso, dando lugar al efecto de contracción muscular.

Por otro lado, en cuanto a la fisiología de la córnea (Leung, Bonanno, y Radke, 2011), el trabajo de ATP se utiliza para establecer canales de transporte activo del tipo de bomba sodio-potasio, para mover iones de bicarbonato, regular el pH en la córnea y trasladar la glucosa desde el humor vítreo (Baum, Maurice y McCarey, 1984). Todo ello, en este trabajo, será indicado en términos de análisis experimental describiendo el consumo de oxígeno, en cada una de las partes de la córnea (endotelio, estroma y epitelio), y el efecto asociado de dicho consumo con la presión parcial de oxígeno existente en la interface córnea-lágrima/lente generada en función de la transmisibilidad de la lente de contacto usada (Takatori *et al.*, 2012; Bonanno *et al.*, 2002; Bonanno, Clark, Pruitt, y Alvord, 2009). La medida de la presión es obtenida experimentalmente del análisis de la fluorescencia producida por una porfirina ubicada entre la córnea y el lente de contacto (Takahashi, Fatt, y Goldstick, 1966). Finalmente, se discutirá el resultado de los análisis numéricos obtenidos mediante simulación computacional, para cuantificar el consumo de oxígeno en diferentes puntos de la córnea: epitelio, estroma y endotelio (Del Castillo, 2015; Compañ, Aguilera-Arzo, Del Castillo, Hernández, y Gonzalez-Mejome, 2017).

A partir del estudio de la presión parcial de oxígeno sobre la interface córnea-lente de contacto, se muestra la necesidad de producción de ATP en la córnea y se describen los detalles de la respiración de las células de la córnea. Para ello, describimos los experimentos que cuantifican la presión parcial de oxígeno a la entrada de la córnea (interface córnea-lágrima-lente de contacto), y las simulaciones que permitieron predecir los perfiles de la distribución de oxígeno en cada una de sus partes internas (epitelio, estroma, endotelio). El modelo para determinar el consumo del oxígeno se fundamenta en la cinética de las reacciones enzimáticas. Finalmente, se exponen las predicciones del consumo de oxígeno en la córnea sobre la que se disponen diferentes lentes de contacto, haciendo uso del modelo metabólico, y se muestra la presencia de una discontinuidad que es al día de hoy objeto de debate e investigación.

Fundamentos termodinámicos de la conversión de energía química en trabajo muscular

En el formalismo termodinámico el trabajo (W) obtenido en cualquiera de los procesos mencionados anteriormente se detalla por medio de ecuación 1, que expresa el teorema de trabajo máximo.

$$W \leq -\Delta G^{0'} \quad (1)$$

El símbolo Δ representa el cambio de la energía libre de Gibbs ($G^{0'}$). El superíndice cero indica que esta función es evaluada en condiciones estándar (una atmosfera de presión, 20°C y un pH de 7,0). El superíndice prima indica que esta cantidad es molar.

De acuerdo con la ecuación anterior, el signo igual describe el trabajo obtenido en condiciones cuasi estáticas reversibles, corresponde al trabajo máximo que se podría obtener, ya que en condiciones reales alguna cantidad de energía no es utilizada para la producción de trabajo y se convierte en calor Q . Bajo esta situación podemos expresar la inecuación en ecuación donde la igualdad la podemos expresar en la ecuación 2.

$$W + Q = -\Delta G^{0'} \quad (2)$$

Considerando que la cantidad de calor es disipada dentro del sistema biológico, esta cantidad (de acuerdo con el criterio de signos) es positiva, y entonces se tiene que una cantidad de entropía es producida, ecuación 3.

$$Q = T\Delta S^{0'} \geq 0 \quad (3)$$

De acuerdo con las ecuaciones (2) y (3) podemos expresar que un aumento de entropía ($\Delta S^{0'}$) nos indica que la conversión de energía libre en trabajo es un proceso incompleto.

Biocombustibles a partir de moléculas orgánicas

La forma en que la energía química se conserva y se transporta es en la molécula llamada trifosfato de adenosina o ATP, cuya estructura química se representa en la Figura 1. Una observación detenida de la figura nos indica que su estructura molecular revela el acercamiento de cargas del mismo signo, de manera que se asemeja a un resorte comprimido en disposición de saltar y por tanto con capacidad de producción de energía cuando se rompa alguno de los enlaces.

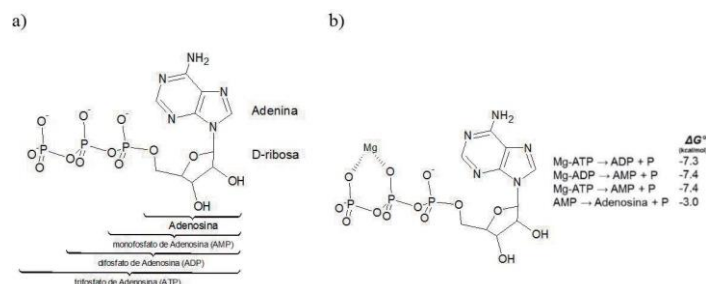


Figura 1. a) Estructura de la molécula de ATP. b) Estructura del complejo de ATP con Mg^{2+} , el cual está ligado coordinadamente con los fosfatos beta (β) y gamma (γ) (Lenhinger, 1970).

Fuente: Los autores.

En una serie de reacciones químicas escalonadas en diferentes estratos se forma una de las moléculas más energéticas que se conocen. La molécula de ATP se obtiene en la respiración de los heterótrofos, envolviendo un ciclo químico llamado de Krebs, donde se consume oxígeno y se producen 36 moléculas de ATP. Lo cual representa un alto rendimiento comparado con la fermentación de la glucosa, donde se producen dos moléculas de ATP. En este último caso, la energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) se genera por la descomposición de 1 mol de glucosa en agua y dióxido de carbono, primero por la vía de Embden-Meyerhof (glicólisis anaeróbico) produciendo 2 moles de ATP. En ausencia de oxígeno, este proceso termina aquí en ácido pirúvico, que se convierte entonces en ácido láctico. Si hay oxígeno disponible (Lodish *et al.*, 1995), el ciclo convencional de ácido tricarboxílico (TCA) o Krebs (glicólisis aeróbico) suele seguir, transformando ácido pirúvico a CO_2 y agua para producir 36 moles adicionales de ATP, tal como se ilustra en la Figura 2.

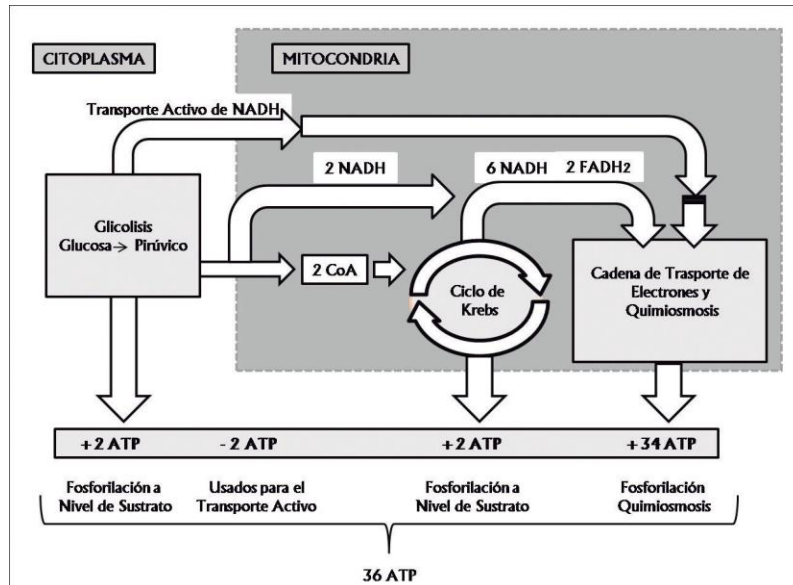


Figura 2. En primera instancia la producción de ATP por el proceso de glicólisis se llega a producir 2 moléculas de ATP con un rendimiento de 31%. Encambio, la oxidación de la glucosa produce en el ciclo de Krebs 2 moléculas de ATP y mediante el transporte de electrones a través de las cadenas 34 moléculas de ATP dando un total de 36 moléculas de ATP con un rendimiento del 38%.

Fuente: Los autores.

La utilización del ATP se divide en 3 formas:

- El trabajo químico.
- El trabajo osmótico.
- El trabajo mecánico.

En el primer caso tenemos la llamada biosíntesis en la que el ATP interviene en la obtención de productos complejos del metabolismo de los animales, como ocurre en la elaboración de polisacáridos, porfirinas, compuestos fosfatados, proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, entre otros. En el segundo caso, tenemos la concentración de sustancias que elevan el potencial químico (en contra de la difusión *fickiana*) de los compartimentos de la célula y generan flujo osmótico. Particularmente, este flujo sigue la dirección del gradiente del potencial químico y el ATP logra subir los potenciales electroquímicos haciendo trabajo para concentrar sustancias, iones y compuestos de importancia vital dentro del consumo metabólico de la célula, como la glucosa. La manera de lograr la concentración de sustancias es por medio del transporte activo, en forma de bombas de sodio-potasio, a través del transporte facilitado y por medio de vesículas. Específicamente, una bomba de sodio-potasio se caracteriza por ser una estructura en la interface de la membrana celular y opera por medio de un cambio en los sitios de absorción para atrapar iones de Na^+ y K^+ , modificando su forma configuracional por medio de una descomposición de la ATP.

En el tercer caso tenemos la realización de trabajo por medio de las fibras de los músculos-esqueléticos. La obtención de la fuerza de contracción de las fibras musculares proporciona la movilidad de los animales.

Modelo para explicar la contracción muscular

Para comprender mejor el modelo de la contracción muscular, se aborda en primera instancia, la estructura anatómica del sistema muscular esquelético, es decir, los componentes que conforman el músculo estriado. En segunda instancia, las microfibrillas que conforman el músculo estriado se dividen en una serie de unidades repetidas longitudinalmente llamadas sarcómeros, el cual se muestra en la Figura 3A. El sarcómero es la unidad básica y funcional del músculo, y está delimitado por los discos Z. La disposición intercalada de estos filamentos da lugar a la aparición de las bandas A que se alternan con las bandas I. Asimismo, los miofilamentos finos están formados por una proteína denominada actina, la cual es una proteína globular. Estas moléculas se polimerizan para formar la actina fibrilar. Otras proteínas que conforman los filamentos son: la tropomiosina y troponina (Figura 3B).

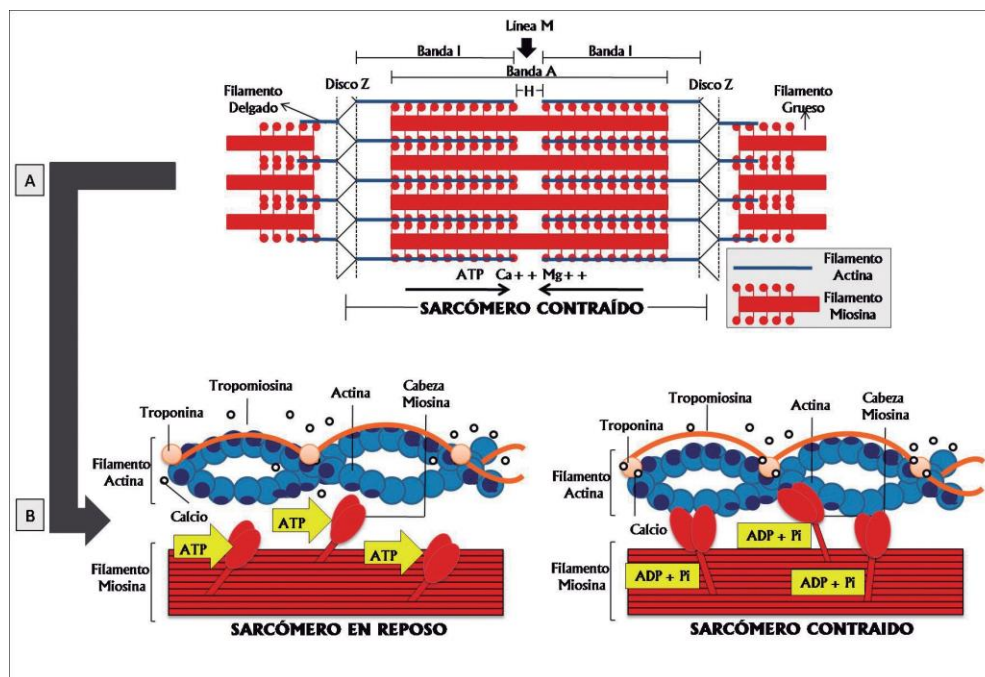


Figura 3. a) Distribución del Sarcómero: Banda A, Bandas I, Discos Z, Filamentos delgados, Filamentos Gruesos, Espacio H y Línea M. b) La distribución de iones calcio en los espacios intermusculares, por acercamiento, la molécula de ATP dispara la descomposición en dos moléculas, la de ADP y el grupo fosfato. Este último queda ligado a la miosina la cual se ha adherido a las fibras delgadas de la actina.

Fuente: Los autores.

De acuerdo con la Figura 3, se tienen, en las fibras del músculo esquelético, estructuras especiales que coordinan la contracción muscular. Se destaca el sarcómero del endoplasma de la célula. Cuando se liberan iones de calcio del sarcómero y llegan a las fibrillas, se dispara la contracción muscular.

Aunque el mecanismo de la contracción muscular actualmente sigue en discusión (Morel, 2015), una imagen tentativa se establece considerando el deslizamiento relativo de la actina o filamento delgado, respecto a los filamentos gruesos (miosina), la contracción ocurre cuando se rompe un entramado dado por entrecruzamientos de finos tirantes con nacimiento en los filamentos gruesos y terminación en la cabeza de la miosina (Huxley, y Simmons, 1971). El entramado se produce cuando el extremo donde se encuentra la miosina se pega a los filamentos delgados. En la miosina se liga una molécula de ATP. Cuando el ion calcio se acerca a la molécula de ATP, por efecto de la repulsión coulombiana llevada a cabo entre las cargas de los iones calcio (Ca^{2+}) con el ion magnesio (Mg^{2+}) (Muñiz *et al.*, 1996) se separa el grupo fosfato de la otra parte de

la molécula del ATP, que es el difosfato de adenosina (ADP). La cabeza de la miosina adherida a los filamentos delgados mueve este filamento por la retrocarga producida por el disparo del ADP (véase la parte B de la Figura 3).

De acuerdo con la concentración de calcio en la solución intramuscular del número de cabezas de miosinas, que intervienen en la acción simultánea del ATP, se produce la intensidad requerida de la fuerza muscular, tal y como se visualiza de manera esquemática en la Figura 3A. En la regulación de la actividad del trabajo muscular, participan millones de terminales nerviosas por medio de la inyección de neurotransmisores sobre las interfaces nervio-músculo. Cuando el músculo está inactivo, los iones calcio se hallan aislados en compartimentos intramusculares. Sin embargo, en el momento en que las células reciben la señal eléctrica de acción, el calcio se libera y los filamentos de actina y miosina se deslizan mutuamente dando lugar a la contracción muscular. La retro carga de grupo fosfato al impulso de disparo del ADP hace retroceder el músculo. La acción conjunta de otros disparos simultáneos da la intensidad y tono de la contracción muscular (Rayment *et al.*, 1993).

Efecto de la presión parcial de oxígeno sobre el consumo de oxígeno en la córnea

La córnea es un tejido vascular y se requiere trabajo osmótico para el acarreo de la glucosa y otras sustancias necesarias para la fisiología ocular. En cada una de sus partes, endotelio, epitelio y estroma, se lleva a cabo el transporte activo para mover iones de carbonato, regular el *pH* de la córnea y evitar el edema resultante. Para ello, se necesita un suministro de oxígeno necesario para la formación de ATP, que refleja la actividad de la córnea. Dicho suministro proviene mayoritariamente vía respiración aeróbica de la atmósfera ambiente, en el caso de ojos abiertos, mientras que se realiza por difusión desde los capilares de la conjuntiva palpebral y de la cámara anterior (humor acuoso) en condiciones de ojos cerrados. Experimentalmente es complejo cuantificar el gradiente de presiones y consumo de oxígeno en las diferentes partes de la córnea (epitelio, estroma y endotelio) (Nicholls, y King-Smith, 2003; Weissman, 1984). Los estudios son llevados a cabo por medio de simulaciones teóricas a partir de datos experimentales, que se conocen en los extremos de la córnea, tanto bajo la situación de ojo abierto como ojo cerrado (Papas, 2003; Pérez, Méijome, Jalbert, Sweeney y Erickson, 2003; Alvord, Hall, Keyes, Morgan, y Winterton, 2007).

Las técnicas experimentales solo logran medir la presión parcial de oxígeno que tenemos en la capa de lágrima en contacto con la córnea, tanto en ojo abierto (aproximadamente 155 mmHg a nivel del mar) (Smelser y Ozanics, 1952) como en ojo cerrado (aproximadamente 61. 5mmHg) proveniente de la conjuntiva palpebral (Brennan, 2005; Chhabra, 2009; Compañ *et al.*, 2014). La entrada de oxígeno se da en la región denominada epitelio. Por otro lado, en la parte posterior de la córnea, el endotelio, recibe el oxígeno del humor acuoso cuya tensión de oxígeno es aproximadamente de 24. 1 mmHg. (Polse y Mandell, 1970). Estos datos los podemos tomar como condiciones de contorno, y aplicar un análisis numérico para conocer el perfil de presiones de oxígeno en los diferentes puntos de la córnea, estimando la razón de consumo de oxígeno. El procedimiento se plantea en la solución de la segunda ley de Fick, con un término de consumo bajo las condiciones limitantes a la frontera (Leach y Treacher, 1998).

Los datos experimentales de la presión parcial de oxígeno son medidos por medio de un fosforímetro ante la reacción de porfirina colocada entre la córnea y el lente de contacto, tal y como ha sido reportado por Bonanno y colaboradores (Bonanno *et al.*, 2002; Bonanno, *et al.*, 2009). Para esto, se prepara al paciente con un lente de contacto dispuesto sobre la córnea durante cinco minutos bajo la condición de ojos cerrados. Transcurrido este tiempo (tiempo cero), el sistema córnea-lágrima-lente se expone a la atmosfera ambiente y se mide el transitorio del cambio de presión con el tiempo, tal como se indica en la Figura 4.

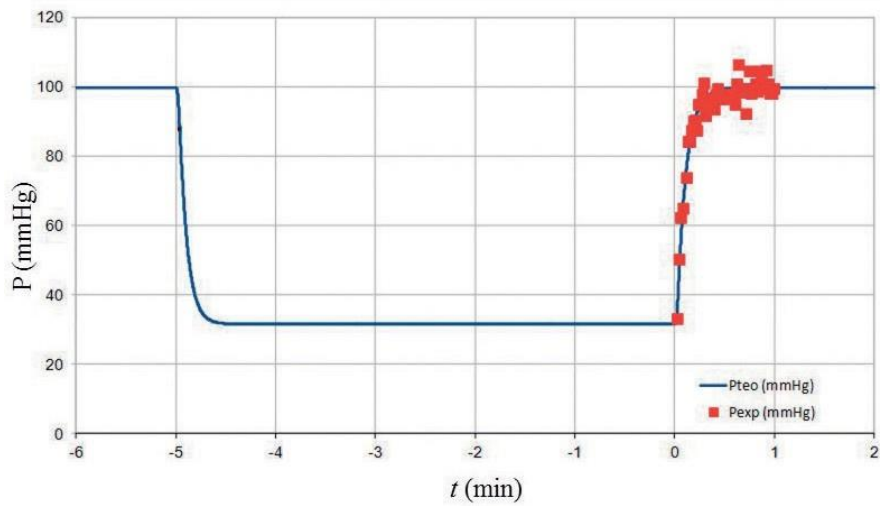


Figura 4. Evolución de la presión parcial del oxígeno a la entrada de la córnea.
Fuente: Larrea et al., 2009

En la Figura 4, observamos que transcurrido un tiempo en función de la lente dispuesta, se obtiene un estado donde la presión es prácticamente constante con el tiempo (Chhabra, 2009; Larrea y Büchler, 2009). Esta presión es denominada presión estacionaria y es la que el paciente tendrá en la interface córnea-lágrima al usar la lente de forma ininterrumpida (condiciones estacionarias) (Lee, Nguyen, Edrington, y Weissman, 2015).

La línea de trazo continuo en la Figura 4, representa la evolución del gradiente de presiones de oxígeno en la córnea. Por lo cual, es necesario determinar la solución de la ecuación diferencial siguiente (Guyer, Wheeler, y Warren, 2009), ecuación 4.

$$\frac{\partial^2 p_c}{\partial x^2} - \left(\frac{Q}{Dk} \right)_c = \frac{1}{D_c} \frac{\partial p_c}{\partial t} \quad (4)$$

donde $p_c(x,t)$ es la presión parcial de oxígeno en *mmHg*, D_c es el coeficiente de difusión en el tejido de la córnea, supuesta homogénea, en cm^2/s , k_c es el coeficiente de solubilidad del tejido de la córnea en cm^3 de O_2/cm^3 de *tejido/mm de Hg*, x es la distancia en la dirección normal a la superficie de la córnea en *cm*, Q_c es la variación del consumo de oxígeno en *mL of O_2/cm^3 de capa de tejido /s*, y t el tiempo en *s*. El sub-índice *c* se refiere a las cantidades medidas en la córnea. Cuando se alcanza el estado estacionario, la ecuación (5) se reduce a:

$$\frac{\partial^2 p_c}{\partial x^2} = \left(\frac{Q}{Dk} \right)_c \quad 0 \leq x \leq x_c, \quad (5)$$

De acuerdo con las condiciones de contorno de Dirichlet

$$\begin{aligned} p(x_c = 0) &= p_0 = 24.1 \text{ mmHg} \\ p(x_c) &= p_{xc} \end{aligned}$$

Donde x_c es el espesor de la córnea, es decir, la distancia desde el humor acuoso a la interface córnea-lágrima, p_0 es la tensión de oxígeno en el humor acuoso ($x_c=0$), y p_{xc} la tensión de oxígeno en la interface córnea-lágrima que en el caso de ojos abiertos sin lente será de 155 mmHg, y en el caso de ojos cerrados sin lente está dada por la presión parcial de oxígeno que proviene de la conjuntiva palpebral e igual a 61. 5mmHg. En el caso de un lente de contacto situada sobre la córnea, la tensión de oxígeno dependerá de su Transmisibilidad, definiéndose esta como el cociente entre la permeabilidad (*P*) y el espesor de la lente (*L*), (i. e. Transmisibilidad = Permeabilidad /*L*), (Weissman, 1986; Compañ, Andrio, López-Alemany, Riande y Refojo, 2002). Para la capa de lágrima y la lente las ecuaciones están dadas, respectivamente, por medio de las ecuaciones (6) y (7).

$$\frac{\partial^2 p_{tear}}{\partial x^2} = 0 \quad x_c \leq x \leq x_c + x_{tear} \quad (6)$$

$$\frac{\partial^2 p_{lens}}{\partial x^2} = 0 \quad x_c + x_{tear} \leq x \leq x_c + x_{tear} + x_{lens} \quad (7)$$

Donde x_{tear} y x_{lens} son los espesores de la capa de lágrima y el lente, respectivamente. p_{tear} , p_{lens} y $p_c(x)$ son las presiones parciales de oxígeno en la lágrima, el lente y en la córnea (la variable a determinar puntualmente), respectivamente. En primera aproximación, para determinar el consumo de oxígeno, nosotros consideramos a la córnea como un sistema homogéneo en donde cada uno de los parámetros, difusividad, solubilidad y permeabilidad al oxígeno son valores promedio de todo el sistema compuesto por el epitelio, estroma y endotelio (Wang, Fonn y Simpson, 2003).

La solución de la ecuación (8) para la córnea es una función de $Q_c(p_c)$ como un resultado del metabolismo aeróbico, más concretamente del ciclo de Krebs, donde una mol de glucosa reacciona con 6 moles de oxígeno para formar 6 moles de dióxido de carbono y agua; produciendo una energía en la forma de 36 moles de ATP. Durante los últimos años (Hill, y Fatt, 1964), han surgido diferentes funciones $Q_c(p_c)$ para determinar el perfil de presiones y consumo de oxígeno en la córnea. La más utilizada es una función no-lineal basada en una hipótesis funcional del consumo de oxígeno, de acuerdo con la reacción enzimática dependiendo de la concentración de oxígeno, como es la expresión dada para el funcionamiento metabólico, donde el consumo varía con la tensión por medio de la expresión:

$$Q_c(p_c) = \frac{Q_{c,max} \cdot p_c(x)}{(K_m + p_c(x))} \quad (8)$$

Donde $Q_{c,max}$, es una cantidad desconocida que depende de otras variables como el pH y la concentración de la glucosa. El valor del parámetro de K_m se modela de acuerdo a la reacción de la respiración de las especies biológicas llamadas heterótrofos que consumen oxígeno, con un valor de $K_m = 2$. Este valor corresponde a $Q_c/Q_{c,max} = 0.9$, y una presión en la interface córnea-lágrima de 20 mmHg (Chhabra *et al.*, 2009).

La ecuación (8) describe la variación del consumo $Q_c(p_c)$ en función de la presión p_c , desde un valor mínimo igual a cero cuando la tensión de oxígeno es cero $Q_c(p_c)=0$, hasta un valor máximo $Q_{c,max}$ ya una tensión de oxígeno $p_c=155$ mmHg, correspondiente a la presión parcial de oxígeno en la interface córnea-lágrima bajo la condición de ojos abiertos, que representa la condición de equilibrio de una córnea expuesta a la presión atmosférica a nivel del mar. Estas condiciones, para el metabolismo aeróbico de la glucosa con el oxígeno (ciclo de Krebs) están saturadas, llevando al sistema a un consumo que es independiente de la presión (Holden, Sweeney, Vannas, Nilsson, y Efron, 1985). Este modelo reproduce experimentos individuales para cada lente (Fonn, Sweeney, Holden y Cavanagh, 2005).

La Figura 5A muestra la variación de la tensión de oxígeno en la interface córnea-lágrima, en función del tiempo utilizando un lente de contacto Biomedics. Los puntos representan los datos experimentales obtenidos por Bonanno y colaboradores (Bonanno *et al.*, 2002) usando la técnica “Dye” y la línea de trazo continuo corresponde a la curva teórica obtenida, al llevar las ecuaciones (5) a (8), con las condiciones de contorno establecidas para ojo abierto y ojo cerrado (Graham, Fusaro, Polse, Lin, y Giasson, 2001), respectivamente. Obtenido el parámetro $Q_{c,max}$ se ha determinado el gradiente de presiones en la córnea, tal y como se muestra en la Figura 5B para el sistema córnea/lágrima/lente Biomedics. Para esto, se ha considerado a la lágrima como una capa de agua con valores de solubilidad y coeficiente de difusión de oxígeno de $3,3 \times 10^{-5}$ mL de O_2 (sTP)/cm³ de tejido/mmHg y 3×10^{-5} cm²/s, respectivamente. Los parámetros de la lente Biomedics son: espesor de la parte central del lente, $L=115$ μm, y permeabilidad al oxígeno $P=19.7$ b. Como podemos observar de la Figura 5A, el ajuste teórico tiende a comportarse del mismo modo que los valores experimentales. El valor del consumo de oxígeno en la córnea obtenido para este tipo de lentes fue de 5×10^{-5} cm² de O_2 /cm³ de tejido/s.

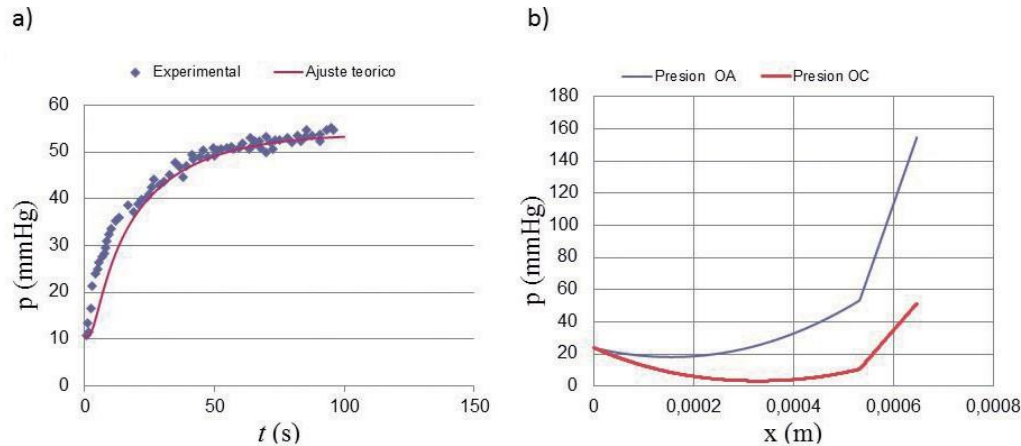


Figura 5. En la Figura (a) se establece el ajuste a los datos experimentales por medio del modelo metabólico para una lente Biomedics. En la Figura (b) se muestra el perfil de la presión parcial del oxígeno en cada punto de la córnea, para la misma lente, calculado por medio de la ecuación diferencial PDE usando FiPy. La solución puede obtenerse por medio de Python con las condiciones de contorno indicadas. Cada curva corresponde a condiciones diferentes: OA: ojos abiertos y OC: ojos cerrados.

Fuente: Bonanno *et al.*, 2002

Un estudio similar al realizado sobre el lente Biomedics (Hidrogel convencional) se ha efectuado disponiendo sobre la córnea una lente del tipo hidrogel de silicona (Si-Hy). Esta lente a diferencia de los hidrogeles convencionales presenta una elevada transmisibilidad (Figura 6). Al igual que ocurría con el lente *Biomedics*, el ajuste teórico sigue un comportamiento consistente con los datos experimentales, con un consumo máximo de oxígeno de $2 \times 10^{-4} \text{ cm}^2 \text{ de } O_2 / \text{cm}^3 \text{ de tejido/s}$. Es decir, cuatro veces mayor que el observado con la lente hidrogel de Biomedics. Lo cual implica una modificación en el modelo metabólico aeróbico.

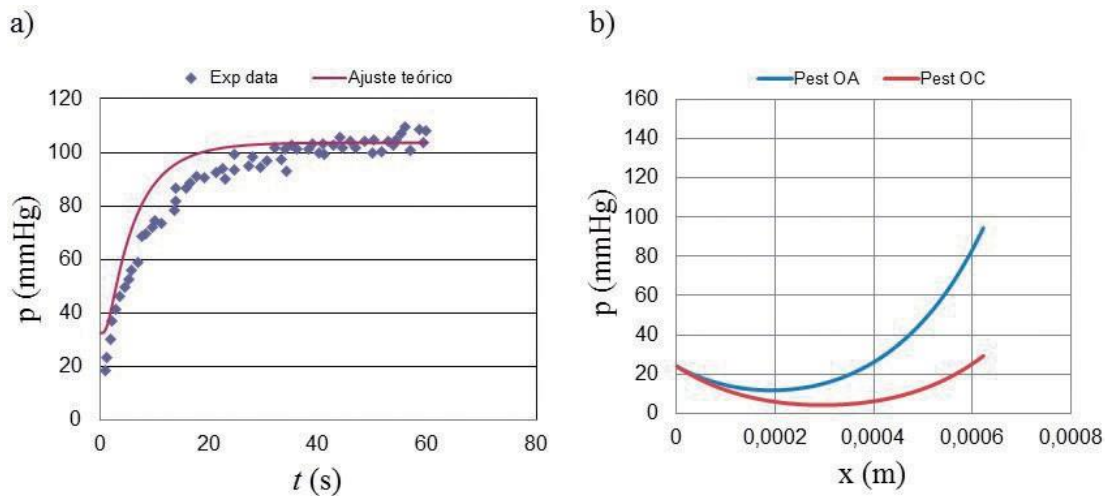


Figure 6. a) Estado transitorio de la medida de la tensión de oxígeno en la interface córnea-lente mediante la técnica de fluorescencia “Dye” realizada por Bonanno (Bonanno *et al.*, 2002 y Bonanno *et al.*, 2009). b) Perfil de la presión parcial de oxígeno en cada punto de la córnea. Ambos estudios se han realizado para el sistema: Córnea-lagrima-lente PureVision.

Fuente: Bonanno *et al.*, 2002 y Bonanno *et al.*, 2009

Los parámetros de la lente PureVision son espesor de la parte central del lente, $L=90 \text{ } \mu\text{m}$, y permeabilidad al oxígeno, $P=112 \text{ b}$. Nótese que tanto en la figura 5a como en la 6a el perfil de presiones alcanza un mínimo cuando el flujo de oxígeno es nulo entre el endotelio y el epitelio de acuerdo con la primera ley de Fick (Sweeney, 1992; Sweeney, 2003).

En la simulación del consumo de oxígeno para once lentes de contacto presentada en la referencia de Compañ *et al.* (2017) se establece que a medida que la presión parcial de oxígeno disminuye en la entrada de la córnea, el valor de la razón de consumo de oxígeno, (ver ecuación 8), aumenta con la acidez y disminuye con el aumento de la concentración de la glucosa (Holden *et al.*, 1985), véase la Figura 7.

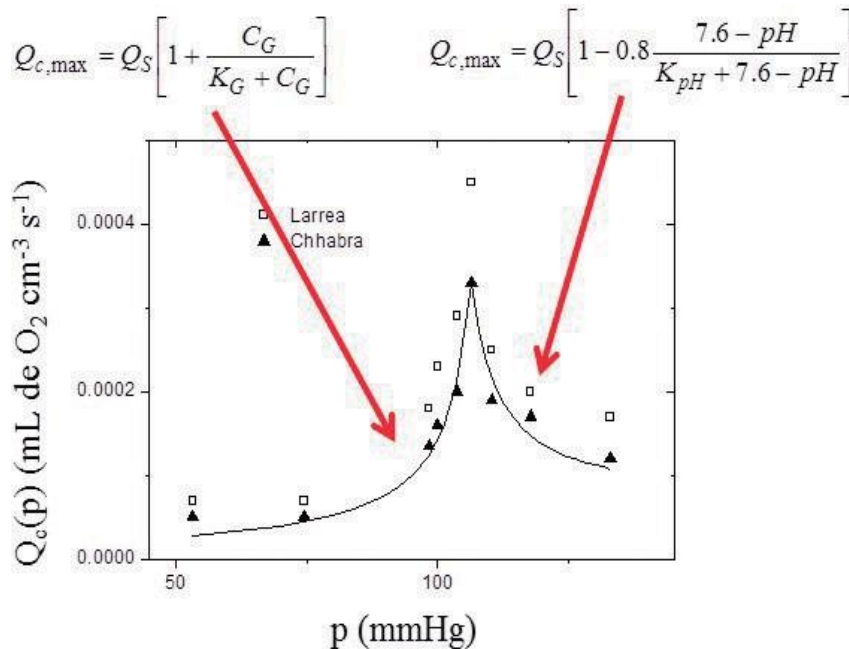


Figura 7. Valores de la tasa de consumo de oxígeno, en función de su presión parcial a la entrada de la córnea.
Fuente: Compañ *et al.*, 2017

Ha sido previamente reportado por Harvit y Bonanno (1998; 1999) que el consumo de oxígeno se incrementa debido a la acidosis producida por el desbalance en la producción de ATP, lo que ocurre cuando baja la presión parcial de oxígeno y aumenta la proporción de la contribución anaeróbica. La razón máxima de consumo de oxígeno se incrementa por las exigencias del metabolismo cuando hay una disminución en la presión parcial de oxígeno (ver Figura 7). En efecto, la simulación reportada (Compañ *et al.*, 2017), presenta un consumo de oxígeno que incrementa con la presión parcial, por debajo de 140 mmHg disminuye. En consecuencia, cuando las células del estroma no reciben suficiente oxígeno (Lin, Graham, Polse, McNamara y Tieu, 2000) para realizar el metabolismo aeróbico (insuficiente producción de ATP por este medio) se incrementa el consumo de glucosa por glicólisis, y se produce un aumento en la acidez (por ácido láctico). La respuesta es un flujo electro-osmótico, que se origina en el humor acuoso e inicia en el endotelio y termina en el estroma para compensar el incremento del pH. Esto causa inflamación de la córnea (Sarver, Baggett, Harris, y Louie, 1981), conocido como edema corneal (Mandell y Farrell, 1980), y se produce por un aumento en la acidez por la formación de ácido láctico.

La Figura 7 muestra que la variación del consumo de oxígeno es función de la tensión en los dos casos: el modelo metabólico con los parámetros de Chhabra (2009a) y de Larrea y Büchler (2009). Una observación detallada de la figura muestra una aparente discontinuidad inherente a ambos modelos debida a que el consumo de oxígeno se incrementa con la acidosis y decrece con la transición anaeróbica (Harvitt y Bonanno, 1999). Para incluir estos efectos (acidosis y falta de oxígeno) en el modelo de distribución de oxígeno, este debe ser modificado con base en el comportamiento real de la córnea.

Para un consumo entre 105 y 135 mmHg de presión de oxígeno se considera en la ecuación 9 (Compañ *et al.*, 2017).

$$Q_{c,\max} = Q_S \left[1 - 0.8 \frac{7.6 - pH}{K_{pH} + 7.6 - pH} \right] \quad (9)$$

Siendo Q_S el consumo en la discontinuidad donde $p_c = p_s$, y siendo pH y K_{pH} dos parámetros que caracterizan la acidosis. El signo menos en la ec. (9) refleja que el consumo de oxígeno disminuye.

Por otro lado, si se considera el intervalo de presiones por debajo de la presión máxima p_s (valores de p_s entre 50 y 105 mmHg), es posible analizar esta variación como consecuencia del cambio en la concentración de la glucosa. Esta variación puede describirse mediante la ecuación 10:

$$Q_{c,\max} = Q_S \left[1 + \frac{C_G}{K_G + C_G} \right] \quad (10)$$

Siendo C_G la concentración de glucosa y K_G la constante del modelo de reacción, (Leung *et al.*, 2011).

Por todo lo anteriormente descrito, la función no lineal de la presión genera una discontinuidad asociada a otras reacciones metabólicas que se producen en la córnea como consecuencia del ciclo de Krebs como también por otras reacciones que se dan en la córnea cuando una falta de oxígeno se encuentra presente como: hinchamiento corneal, acidosis, hiperemia limbal, neovascularización, keratitis, falta de transparencia, (Sweene y, 2003; Fonn *et al.*, 2005; Brennan, 2005a).

Por otro lado, Bonanno y colaboradores (Bonnano *et al.*, 2002; Bonanno *et al.*, 2009; Giasson y Bonanno 1994), observaron que lentes de contacto de hidrogel dispuestas sobre una córnea pueden inducir a acidosis. Harvitty Bonanno (1998) concluyeron que una acidosis incrementa 1,8 veces el consumo de oxígeno en la córnea, respecto de un pH normal. El incremento en la demanda de energía, para estos procesos provoca un incremento del consumo de oxígeno, lo cual genera moléculas adicionales de ATP por medio de la vía oxidada de la fosforilación. El máximo punto presente en la Figura 7, se explica en términos bioquímicos. El comportamiento a bajas presiones en la Figura 7, podría explicarse siguiendo el trabajo de Frahm y colaboradores (Frahm, 2003), donde se observa un decaimiento del consumo de oxígeno, debido a que la concentración de glucosa disminuye a causa de la respiración. En las ecuaciones 9 y 10 se incluye un factor que describe la transición en función de la presión parcial de oxígeno.

Sistemas moleculares detectores de oxígeno en la córnea

Las porfirinas, Figura 8, presentan un núcleo básico: macrociclo de cuatro anillos pirrólicos unidos por cuatro puentes metino. La existencia de dobles enlaces alternados en los 16 átomos de carbono internos del anillo tetrapirrólico estabilizan una molécula plana, resonante y altamente resistente a modificaciones químicas. Los cuatro anillos pirrólicos se denominan A, B, C y D, y los puentes metilo son σ , α , β y γ . En esta estructura rígida planar se encuentran ocho cadenas laterales unidas en las posiciones 1 a 8, las cuales determinan las características físicas de las porfirinas, Figura 8.

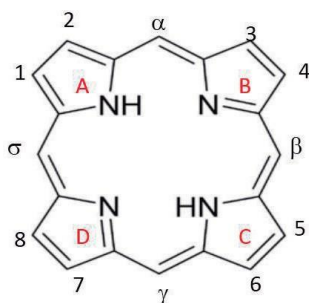


Figura 8. Anillo de porfirina
Fuente: Los autores.

Las porfirinas se combinan fácilmente con metales de transición formando anillos tipo quelato, los cuales forman parte de la estructura de compuestos de gran importancia biológica, por ejemplo: Hemoglobina y mioglobina (Smith, Raven, y Chernova, 2011), que contienen hierro en estado de oxidación 2^+ y la Clorofila que posee el ión magnesio 2^+ en su estructura, Figura 9.

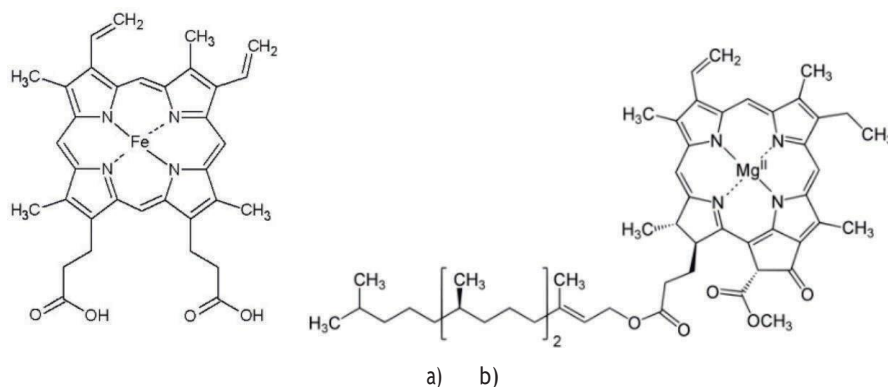


Figura 9. Estructura de sistemas con porfirina: a). hemoglobina, y b). clorofila
Fuente: Los autores.

En la biosíntesis de las porfirinas interviene la concentración intracelular de ATP, hay un efecto significativo en la síntesis de tetrapirroles (Rouault y Tong, 2005); para organismos con porfiria inducida por ciertos agentes porfirinogénicos, los niveles de ATP se observan disminuidos (Briggs y Christie, 2002).

A nivel electrónico las moléculas biológicas tienden a absorber energía en las regiones UV- Vis. Los sistemas moleculares con dobles enlaces conjugados absorben a longitudes de onda en la región del visible, como consecuencia del efecto de resonancia electrónica (Awschalom y Flatté, 2007). La estructura tetrapirrólica de las porfirinas presenta espectros electrónicos en la región del espectro visible. Se observan generalmente una banda Soret intensa cercana a los 400 nm y cuatro picos de absorción adicionales de menor intensidad, entre 500 y 650 nm para las porfirinas no queladas con metales (Kan, Li, Yang y Hou 2008). Una vez se lleva a cabo el proceso de excitación electrónica, las moléculas pueden presentar dos estados: singlete, con vida media corta y capacidad de relajarse a estados más estables y un estado triplete con vida media mucho más larga (Chen *et al.*, 2010). Los estados excitados tienden a pasar a configuraciones basales estables disipando la energía absorbida, ya sea por emisión de luz observando efectos fluorescentes, calor, o transfiriendo la energía a otra molécula.

Las porfirinas actúan como fotosensibilizadores eficientes en sistemas biológicos. Esta interacción se debe a que estructuralmente los aminoácidos conformados por grupos tioles apaciguan el estado triplete de estos sistemas insaturados. Se han reportado efectos importantes en la degradación fotoquímica de lentes de contacto como consecuencia de acoplamiento fotodinámico. Roberts (1984), observó la fotopolimerización marcada y destrucción de histidina en la proteína de un lente fotolizada en presencia de diferentes sustituciones del anillo porfirínico. Esto sugiere, que componentes tipo porfirina permiten *in situ* posibles daños fotooxidativos. Es el caso de Mesotetra (p-sulfonatofenil) porfina (TPPS), la cual se une a las proteínas del lente. Esta característica aumenta el tiempo de residencia del sensibilizador en el lente y, por lo tanto, aumenta la probabilidad de inducir un daño fotooxidativo al tejido *in vivo*. La unión de TPPS disminuye la fluorescencia de las proteínas del lente, provoca un desplazamiento en el espectro de absorción – fluorescencia del estado fundamental y un aumento en la vida del estado de triplete de TPPS (Chen *et al.*, 2010; Zhang, Wu, Guo y Zeng, 2010).

En presencia de oxígeno el anillo de porfirina desencadena procesos fotosensibilizadores de oxígeno singlete. La luz es absorbida por las porfirinas que al activarse reaccionan con el oxígeno, producen especies reactivas de oxígeno. Las sustituciones periféricas de porfirinas reflejan cambios en el rendimiento cuántico, tiempo de vida de los estados singlete y triplete, y efecto en la producción de oxígeno singlete molecular, Figura 10 (Drain *et al.*, 2002). La reactividad del oxígeno molecular y de las distintas especies originadas por reducción son esenciales en los sistemas biológicos. La inercia del oxígeno molecular frente a sustratos orgánicos es consecuencia de su estado triplete en su configuración electrónica más estable.

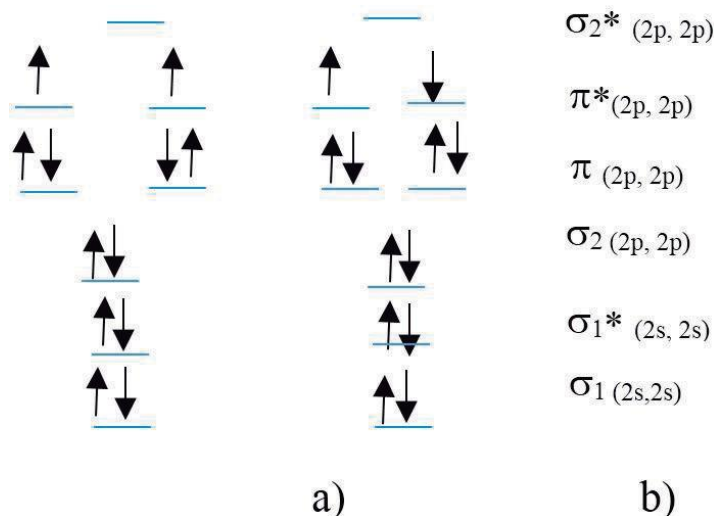


Figura 10. Estados electrónicos basales de la molécula de oxígeno: a) Triplete, b). Singlete.
Fuente: Los Autores.

Este efecto es importante en la hipoxia corneal, extendiendo una relación entre la cantidad de oxígeno corneal y la tinción de la sangre de la misma. Esto representa la deposición de hemoglobina y sus productos de descomposición. Evidencias patológicas de estas córneas han revelado típicamente células endoteliales degeneradas y queratocitos. Estos cambios degenerativos se han atribuido típicamente a la toxicidad de los desechos eritrocitarios. Sin embargo, otro mecanismo posible para esta lesión es la fotosensibilidad inducida por la porfirina. El examen de secciones congeladas de una córnea humana con sangre ha demostrado fluorescencia en todas las capas de la córnea, similar a la observada con el derivado de hematoporfirina. La producción de especies de oxígeno citotóxicas dentro de la córnea manchada de sangre expuesta a la luz puede contribuir a la degeneración endotelial y de queratocitos. La limitación de la exposición a la luz de las córneas con sangre podría reducir teóricamente la toxicidad inducida por la luz y la porfirina.

El transporte de oxígeno en la córnea conlleva a efectos significativos en su funcionalidad y estructura. Se ha observado que durante el proceso de desgaste de los lentes de contacto se altera el consumo de O_2 de la córnea, lo cual tiene implicaciones en el transporte iónico (Purrello, Monsu'Scolaro, Bellacchio, Gurrieri, y Romeo, 1998). Este transporte involucra la movilidad de iones como los protones H^+ . Existe un efecto significativo del pH en el proceso de desgaste. Cuando el pH cambia de 7, 5 a 6, 7- 7, 3, el consumo de O_2 aumenta en un factor de $1,80 \pm 0.11$. Este aumento es secundario a la activación de los mecanismos reguladores del pH, incluyendo el intercambio de Na^+/H^+ , que luego estimula la actividad $Na^+/K^+ - ATPasa$.

Conclusiones

La termodinámica y la cinética química han sido los dos pilares en que se sustenta la descripción físico-química de la respiración aeróbica y anaeróbica de los procesos fisiológicos. El oxígeno como vía en la producción de ATP se origina en los heterótrofos, consiguiéndose una mayor eficiencia en el metabolismo de las células. Se ha señalado en este artículo de revisión el tipo de reacciones químicas que en la glicólisis anaeróbica y la oxidativa sustentan la fisiología de los órganos y tejidos de los animales. Especialmente se ha mencionado, la utilización del ATP en las paredes de las células para establecer un intercambio intra- y extra-celular del transporte activo, como lo es la bomba de sodio-potasio y el mecanismo de la motilidad del músculo esquelético. Así mismo, se ha destacado la oxigenación de la córnea, donde se da una transición aeróbica-anaeróbica cuando la presión parcial de oxígeno es de aproximadamente 100 mmHg en la interface córnea-lágrima. En efecto, desde el análisis de los valores experimentales mostrados en la Figura 7, obtenidos mediante el modelo metabólico existen dos procesos que no ocurren simultáneamente. Esto es debido a que cuando la presión de oxígeno

disminuye (entre 130 y 105 mmHg), el consumo de oxígeno en la córnea se incrementa con la acidosis, lo que conlleva a una transición anaeróbica con una disminución del consumo de oxígeno. Cuando la presión parcial de oxígeno en la interface córnea-lágrima se encuentra en el intervalo entre 30 y 105 mmHg, aproximadamente, el consumo de oxígeno es dependiente de la concentración de glucosa. Una singularidad se observa como dependencia del consumo de oxígeno con respecto a la tensión en la córnea. A bajas y moderadas presiones, otros fenómenos diferentes de los ya mencionados pueden ocurrir, tales como: hinchamiento corneal, acidosis, pérdida de transparencia, keratitis, neovascularización y limbal hiperemia, entre otros, que pueden ser descritos por una función no-lineal con la presión. A nivel molecular el proceso de desgaste de los lentes de contacto altera el consumo de O_2 de la córnea, lo cual tiene implicaciones en el transporte iónico. Este transporte involucra la movilidad de iones como los protones, lo cual tiene un efecto significativo del pH en el proceso de desgaste.

Agradecimientos

Autores agradecen al proyecto PAPIIT-UNAM número IG 100618 e IN-114818. CC. Agradece al Grupo de Investigación en Desarrollo de Materiales y Productos GIDEMP del Astin-SENA. YPAT. Agradece al Grupo de Investigación en Química de Coordinación y Organometálica de la UTP, proyecto 9-17-3.

Referencias

- Alvord, L. A., Hall, W. J., Keyes, L. D., Morgan, C. F., y Winterton, L. C. (2007). Corneal oxygen distribution with contact lens wear. *Cornea*, 26(6), 654-664. doi: <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31804f5a22>
- Awschalom, D. D., y Flatté, M. E. (2007). Challenges for semiconductor spintronics. *Nature Physics*, 3(3), 153-159. doi: <https://doi.org/10.1038/nphys551>
- Baum, J. P., Maurice, D. M., y McCarey, B. E. (1984). The active and passive transport of water across the corneal endothelium. *Experimental Eye Research*, 39(3), 335-342. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(84\)90021-6](https://doi.org/10.1016/0014-4835(84)90021-6)
- Bennett, H. S. (1981). Muscle contraction and enzymatic action: Challenges to quantum chemistry. *International Journal of Quantum Chemistry*, 20(S8), 317-329. doi: <https://doi.org/10.1002/qua.560200729>
- Bonanno, J. A., Clark, C., Pruitt, J., y Alvord, L. (2009). Tear oxygen under hydrogel and silicone hydrogel contact lenses in humans. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 86(8), E936.
- Bonanno, J. A., Stickel, T., Nguyen, T., Biehl, T., Carter, D., Benjamin, W. J., y Soni, P. S. (2002). Estimation of human corneal oxygen consumption by noninvasive measurement of tear oxygen tension while wearing hydrogel lenses. *Investigative ophthalmology & visual science*, 43(2), 371-376.
- Brennan, N. A. (2005). Beyond flux: total corneal oxygen consumption as an index of corneal oxygenation during contact lens wear. *Optometry & Vision Science*, 82(6), 467-472. doi: <https://doi.org/10.1097/01.opx.0000168560.10861.ae>
- Brennan, N. A. (2005a). Corneal oxygenation during contact lens wear: comparison of diffusion and EOP-based flux models. *Clinical and Experimental Optometry*, 88(2), 103-108. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.2005.tb06675.x>
- Briggs, W. R., y Christie, J. M. (2002). Phototropins 1 and 2: versatile plant blue-light receptors. *Trends in plant science*, 7(5), 204-210. doi: [https://doi.org/10.1016/S1360-1385\(02\)02245-8](https://doi.org/10.1016/S1360-1385(02)02245-8)

- Cavagna, G. A., Heglund, N. C., y Taylor, C. R. (1977). Mechanical work in terrestrial locomotion: two basic mechanisms for minimizing energy expenditure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 233(5), R243-R261. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1977.233.5.R243>
- Chen, W., Li, Y., Yu, G., Li, C. Z., Zhang, S. B., Zhou, Z., y Chen, Z. (2010). Hydrogenation: a simple approach to realize semiconductor– half-metal– metal transition in boron nitride nanoribbons. *Journal of the American Chemical Society*, 132(5), 1699-1705. doi: <https://doi.org/10.1021/ja908475v>
- Chhabra, M., Prausnitz, J. M., y Radke, C. J. (2009). Modeling corneal metabolism and oxygen transport during contact lens wear. *Optometry & Vision Science*, 86(5), 454-466. doi: <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e31819f9e70>
- Chhabra, M., Prausnitz, J. M., y Radke, C. J. (2009a). Diffusion and Monod kinetics to determine in vivo human corneal oxygen-consumption rate during soft contact-lens wear. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 90(1), 202-209. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31274>
- Compañ, V., Aguilera-Arzo, M., Del Castillo, L. F., Hernández, S. I., y Gonzalez-Meijome, J. M. (2017). Analysis of the application of the generalized monod kinetics model to describe the human corneal oxygen-consumption rate during soft contact lens wear. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 105(8), 2269-2281.
- Compañ, V., Andrio, A., Lopez-Aleman, A., Riande, E., y Refojo, M. F. (2002). Oxygen permeability of hydrogel contact lenses with organosilicon moieties. *Biomaterials*, 23(13), 2767-2772. doi: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(02\)00012-1](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(02)00012-1)
- Compañ, V., Oliveira, C., Aguilera-Arzo, M., Mollá, S., Peixoto-de-Matos, S. C., y González-Méijome, J. M. (2014). Oxygen Diffusion and Edema With Modern Scleral Rigid Gas Permeable Contact Lenses Oxygen Flux Behind Scleral RGP Lenses. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(10), 6421-6429. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14038>
- Del Castillo, L. F., da Silva, A. R. F., Hernández, S. I., Aguilera, M., Andrio, A., Mollá, S., Compañ, V. (2015). Diffusion and Monod kinetics model to determine in vivo human corneal oxygen-consumption rate during soft contact lens wear. *Journal of optometry*, 8(1), 12-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.optom.2014.06.002>
- Drain, C. M., Batteas, J. D., Flynn, G. W., Milic, T., Chi, N., Yablon, D. G., y Sommers, H. (2002). Designing supramolecular porphyrin arrays that self-organize into nanoscale optical and magnetic materials. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(suppl 2), 6498-6502. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.012521899>
- Fonn, D., Sweeney, D., Holden, B. A., y Cavanagh, D. (2005). Corneal oxygen deficiency. *Eye & contact lens*, 31(1), 23-27. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ICL.0000151949.30730.9D>
- Giasson, C., y Bonanno, J. A. (1994). Facilitated transport of lactate by rabbit corneal endothelium. *Experimental eye research*, 59(1), 73-81. doi: <https://doi.org/10.1006/exer.1994.1082>
- Graham, A. D., Fusaro, R. E., Polse, K. A., Lin, M. C., y Giasson, C. J. (2001). Predicting extended wear complications from overnight corneal swelling. *Investigative ophthalmology & visual science*, 42(13), 3150-3157.
- Guyer, J. E., Wheeler, D., y Warren, J. A. (2009). FiPy: partial differential equations with python. *Computing in Science & Engineering*, 11(3). doi: <https://doi.org/10.1109/MCSE.2009.52>

- Harvitt, D. M., y Bonanno, J. A. (1998). pH dependence of corneal oxygen consumption. *Investigative ophthalmology & visual science*, 39(13), 2778-2781.
- Harvitt, D. M., y Bonanno, J. A. (1999). Re-evaluation of the oxygen diffusion model for predicting minimum contact lens Dk/t values needed to avoid corneal anoxia. *Optometry & Vision Science*, 76(10), 712-719. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-199910000-00023>
- Hill, R. M., y Fatt, I. (1964). Oxygen measurements under a contact lens. *Optometry & Vision Science*, 41(6), 382-387. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-196406000-00004>
- Holden, B. A., Sweeney, D. F., Vannas, A., Nilsson, K. T., y Efron, N. (1985). Effects of long-term extended contact lens wear on the human cornea. *Investigative ophthalmology & visual science*, 26(11), 1489-1501.
- Huxley, A. F. y Simmons R. M. S. (1971), Propose mechanism of force generation in striated muscle. *Nature*, 233(5321), 533-538. doi: <https://doi.org/10.1038/233533a0>
- Kan, E. J., Li, Z., Yang, J., y Hou, J. G. (2008). Half-metallicity in edge-modified zigzag graphenenanoribbons. *Journal of the American Chemical Society*, 130(13), 4224-4225. doi: <https://doi.org/10.1021/ja710407t>
- Kushmerick, M., y Davies, R. E. (1969). The chemical energetics of muscle contraction. II. The chemistry, efficiency and power of maximally working sartorius muscles. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 174(1036), 315-347. doi: <https://doi.org/10.1098/rspb.1969.0096>
- Larrea, X., y Büchler, P. (2009). A transient diffusion model of the cornea for the assessment of oxygen diffusivity and consumption. *Investigative ophthalmology & visual science*, 50(3), 1076-1080. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2479>
- Leach, R. M., y Treacher, D. F. (1998). ABC of oxygen: Oxygen transport-2. Tissue hypoxia. *BMJ: British Medical Journal*, 317(7169), 1370. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7169.1370>
- Lee, K. L. Y., Nguyen, D. P. A., Edrington, T. B., y Weissman, B. A. (2015). Calculated in situ tear oxygen tension under hybrid contact lenses. *Eye & contact lens*, 41(2), 111-116. doi: <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000075>
- Leung B. K., Bonanno J. A., y Radke C. J. (2011), Oxygen-deficient metabolism and corneal edema. *Progress in Retinal and Eye Research*, 30, 471-492. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.07.001>
- Lin, M. C., Graham, A. D., Polse, K. A., McNamara, N. A., y Tieu, T. G. (2000). The effects of one-hour wear of high-Dk soft contact lenses on corneal pH and epithelial permeability. *The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc*, 26(3), 130-133.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S. L., Matsudaira, P., Baltimore, D., y Darnell, J. (1995). *Molecular cell biology* (Vol. 3). New York: Scientific American Books.
- Mandell, R. B., y Farrell, R. (1980). Corneal swelling at low atmospheric oxygen pressures. *Investigative ophthalmology & visual science*, 19(6), 697-702.
- Morel, J. E. (2015). *Molecular and Physiological Mechanisms of Muscle Contraction*. CRC Press. doi: <https://doi.org/10.1201/b19067>
- Muñiz, J., Marin, J. L., Yeomans, L., Acuña, H., Del Castillo, L. F., Cruz, S. A., Trujillo, X. y Huerta, M. (1996). Electrostatic forces as a possible mechanism underlying skeletal muscle contraction. *Gen PhysiolBiophys*, 15, 141-449.

- Nicholls, D. G., Ferguson S. J. (2013). *Bioenergetics* 4, Academic-Press, Amsterdam 4 the edition.
- Nicholls, J. J., y King-Smith, P. E. (2003). Thickness of the pre-and post-contact lens tear film measured in vivo by interferometry. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(1), 68-77. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0377>
- Papas, E. B. (2003). The role of hypoxia in the limbal vascular response to soft contact lens wear. *Eye & contact lens*, 29(1), S72-S74. doi: <https://doi.org/10.1097/00140068-200301001-00020>
- Pérez, J. G., Méijome, J. M. G., Jalbert, I., Sweeney, D. F., y Erickson, P. (2003). Corneal epithelial thinning profile induced by long-term wear of hydrogel lenses. *Cornea*, 22(4), 304-307. doi: <https://doi.org/10.1097/00003226-200305000-00005>
- Polse, K. A., y Mandell, R. B. (1970). Critical oxygen tension at the corneal surface. *Archives of ophthalmology*, 84(4), 505-508. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.1970.00990040507021>
- Purrello, R., Monsu'Scolaro, L., Bellacchio, E., Gurrieri, S., y Romeo, A. (1998). Chiral H-and J-type aggregates of meso-tetrakis (4-sulfonatophenyl) porphine on -helical polyglutamic acid induced by cationic porphyrins. *Inorganic chemistry*, 37(14), 3647-3648. doi: <https://doi.org/10.1021/ic971432m>
- Rayment, I., Holden, H. M., Whittaker, M., Yohn, C. B., Lorenz, M., Holmes, K. C., y Milligan, R. A. (1993). Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction. *Science*, 261(5117), 58-65. doi: <https://doi.org/10.1126/science.8316858>
- Roberts, J. E. (1984). The photodynamic effect of chlorpromazine, promazine, and hematoporphyrin on lens protein. *Investigative ophthalmology & visual science*, 25(6), 746-750.
- Rouault, T. A., y Tong, W. H. (2005). Iron-sulphur cluster biogenesis and mitochondrial iron homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 6(4), 345-351. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm1620>
- Sarver, M. D., Baggett, D. A., Harris, M. G., y Louie, K. (1981). Corneal edema with hydrogel lenses and eye closure: effect of oxygen transmissibility. *Optometry & Vision Science*, 58(5), 386-392. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-198105000-00007>
- Smelser, G. K., y Ozanics, V. (1952). Importance of atmospheric oxygen for maintenance of the optical properties of the human cornea. *Science*, 115, 140. doi: <https://doi.org/10.1126/science.115.2980.140>
- Smith, A. G., Raven, E. L., y Chernova, T. (2011). The regulatory role of heme in neurons. *Metallomics*, 3(10), 955-962. doi: <https://doi.org/10.1039/c1mt00085c>
- Sweeney, D. F. (1992). Corneal exhaustion syndrome with long-term wear of contact lenses. *Optometry & Vision Science*, 69(8), 601-608. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-199208000-00002>
- Sweeney, D. F. (2003). Clinical signs of hypoxia with high-Dk soft lens extended wear: is the cornea convinced?. *Eye & contact lens*, 29(1), S22-S25. doi: <https://doi.org/10.1097/00140068-200301001-00007>
- Takahashi, G. H., Fatt, I., y Goldstick, T. K. (1966). Oxygen consumption rate of tissue measured by a micropolarographic method. *The Journal of general physiology*, 50(2), 317-335. doi: <https://doi.org/10.1085/jgp.50.2.317>
- Takatori, S. C., de la Jara, P. L., Holden, B., Ehrmann, K., Ho, A., y Radke, C. J. (2012). In Vivo Oxygen Uptake into the Human Cornea In Vivo Oxygen Uptake into the Human Cornea. *Investigative ophthalmology &*

visual science, 53(10), 6331-6337. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10059>

Wang, J., Fonn, D., y Simpson, T. L. (2003). Topographical thickness of the epithelium and total cornea after hydrogel and PMMA contact lens wear with eye closure. *Investigative ophthalmology & visual science*, 44(3), 1070-1074. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0343>

Weissman, B. A. (1984). Oxygen consumption of whole human corneas. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 61(4), 291-292. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-198404000-00012>

Weissman, B. A. (1986). Calculating areal average thickness of rigid gas-permeable contact lenses. *Optometry and Vision Science*, 63(11), 922-926. doi: <https://doi.org/10.1097/00006324-198611000-00010>

Zhang, Z., Wu, X., Guo, W., y Zeng, X. C. (2010). Carrier-tunable magnetic ordering in vanadium– naphthalene sandwich nanowires. *Journal of the American Chemical Society*, 132(30), 10215-10217. doi: <https://doi.org/10.1021/ja1029057>