



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Perspectiva de nuevos usos de las lentes de
contacto

Presentado por Marina Benito Caramazana

Tutelado por: Mario Crespo Moral

Tipo de TFG: Revisión bibliográfica

En Valladolid a 20 de Mayo de 2019

ÍNDICE

Resumen

Abreviaturas

1. Introducción

2. Objetivos y justificación del trabajo

3. Material y métodos

3.1. Material

3.2. Métodos

4. Lentes de contacto con sensores para monitorizar la glucosa

4.1. Diabetes Mellitus

4.2. Métodos actuales para medir la glucosa

4.3. Lentes de contacto con biosensores para monitorizar la glucosa

4.3.1. Fluorescencia

4.3.2. Holografía

4.3.3. Cristales coloidales

4.3.4. Sensores electroquímicos

5. Lentes de contacto con sensores para la monitorización de la presión intraocular

5.1. Qué es el glaucoma

5.2. Métodos actuales para medir la presión intraocular

5.3. Lentes de contacto con biosensores para monitorizar la PIO

5.3.1. Sensores capacitivos

5.3.2. Sensores resistivos

5.3.3. Sensores de deformación

5.3.4. Sensores microinductores

6. Conclusiones

7. Bibliografía

RESUMEN

La necesidad del control continuo de ciertas enfermedades como el glaucoma o la diabetes ha provocado que se realicen múltiples estudios para desarrollar dispositivos que sean capaces de hacer esta medida.

Las lentes de contacto son una manera eficiente de realizar el control de estas enfermedades, ya que son objetos cómodos, biocompatibles con la superficie ocular y actualmente muy utilizados en la sociedad.

En este trabajo se hablará de los tipos de biosensores incorporados en las lentes de contacto que permiten medir la glucosa en lágrima o la presión intraocular, así como de la necesidad de realizar estas medidas.

Se explicará qué es el glaucoma y la diabetes, los riesgos que provoca el padecer estas enfermedades y los métodos que se han utilizado hasta ahora para realizar los controles.

Además, se dará una explicación de la historia de las lentes de contacto, cómo surgieron y cómo se desarrollaron, así como de la estructura de la película lagrimal y los biomarcadores que podemos encontrar en ella, gracias a los cuales se pueden realizar los controles de las enfermedades anteriormente citadas.

ABREVIATURAS

OMS.....	Organización Mundial de la Salud
CGM.....	Sensor electroquímico de inserción subcutánea
RFID.....	Tecnología de identificación inalámbrica
PIO	Presión Intraocular
mmHg	Milímetros de mercurio
pHEMA	Poli-2-hidroximetilmetacrilato

1. INTRODUCCIÓN

Las lentes de contacto son dispositivos portátiles cóncavos, delgados, plásticos y transparentes cuya finalidad es mejorar la visión(1). Para conseguirlo, se disponen sobre la córnea y quedan flotando sobre la película lagrimal, corrigiendo los errores refractivos.

El descubrimiento de las lentes de contacto se debe a Leonardo Da Vinci, quien consiguió regularizar la superficie de un ojo con una semiesfera rellena de agua. Sin embargo, esto no trascendió hasta finales del siglo XIX, que se fabricó un aparato denominado “cristal de contacto”, utilizado para corregir las irregularidades corneales y los errores refractivos(2).

Este tipo de lente de vidrio no fue muy usado, ya que eran caras y difíciles de fabricar, y su tolerancia ocular era mala debido a su peso y grosor. Además, provocaban problemas oculares, debido a que los bordes de estas lentes se rompían con mucha facilidad(3).

La primera lente de contacto de polimetilmetacrilato se fabricó en 1936. Se trataba de un plástico que permitía que las lentes fueran consistentes y con un espesor mucho menor, lo que mejoraba la tolerancia de estas(3).

Las lentes de contacto han ido evolucionando en todo este tiempo, así como su utilidad, descubriendo que no solo se pueden utilizar para corregir ametropías oculares, sino que pueden actuar como lentes terapéuticas y cosméticas, y además pueden ser capaces de monitorizar determinadas enfermedades, como el glaucoma o la diabetes (sobre estas enfermedades versa este trabajo).

El glaucoma es una neuropatía óptica progresiva que afecta a la estructura del nervio óptico, provocando una alteración del campo visual y pudiendo conducir a la ceguera. Esta enfermedad tiene una prevalencia del 3.6% en personas de entre 40 y 80 años(4,5).

Entre los factores de riesgo que envuelven esta enfermedad se pueden destacar la edad, la raza, la historia familiar, la presión intraocular y los factores oculares(6).

Debido a que el glaucoma es la segunda causa de ceguera mundial(4) es muy importante contribuir a su prevención, y una vez sea diagnosticada la enfermedad, llevar un control de ella.

Para su control, además de la toma rutinaria de la PIO, es muy importante revisar con frecuencia el fondo de ojo y la agudeza visual, realizar campimetrías computerizadas, OCT de nervio óptico y HRT.

La diabetes es un aumento del nivel de glucosa en sangre debido a la insuficiente producción de insulina por el páncreas. La insulina es la encargada de hacer que la glucosa entre en las células, por lo que una cantidad inadecuada de insulina hace que esta glucosa se quede en la sangre, elevando su nivel(7).

Niveles altos de glucosa en sangre pueden producir problemas tanto en nervios, como en los riñones y oculares,(7) por lo que es muy importante controlar sus niveles, sobre todo en personas diabéticas.

La película lagrimal es un conjunto de capas de proteínas, lípidos, enzimas y sales, los cuales se pueden utilizar como biomarcadores para la detección de enfermedades tanto oculares como sistémicas, como el síndrome del ojo seco, glaucoma, esclerosis múltiple, retinopatía diabética o Parkinson, entre otras(8). Está compuesta por 3 capas, mucosa, acuosa y lipídica, cuyas funciones son lubricar, humedecer, proteger, nutrir y papel óptico para la superficie ocular(9).

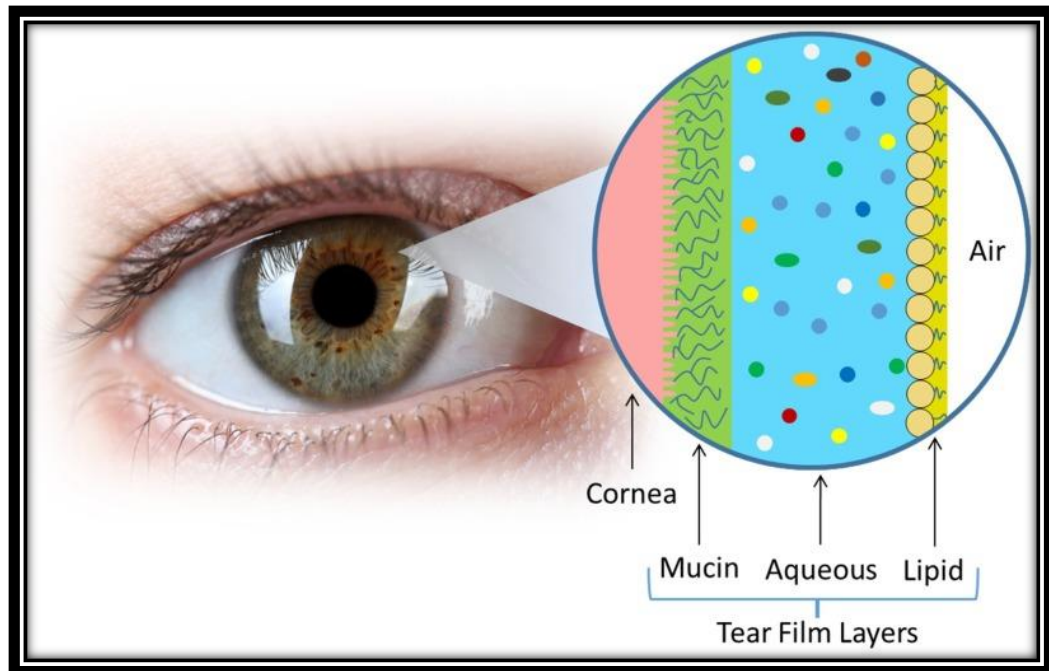


Figura 1. Esquema de la película lagrimal(8).

La película lagrimal posee similitudes en su composición con la sangre debido al plasma que atraviesa la barrera hematoacuosa(10). Algunos estudios demuestran que ciertas proteínas se pueden encontrar tanto en sangre como en lágrima.

Los biomarcadores del glaucoma y la diabetes identificados en la película lagrimal se exponen en la tabla 1.

Glaucoma	Autoanticuerpos: HSP10, HSP27, MBP, Proteína S100, BDNF, inmunoglobulinas, PIP, lisozima C, LCN-1, lactotransferrina, PRP4, glicoproteína zinc- α 2, región polimérica, receptor de inmunoglobulina polimérica, cistatina S, Ig- γ cadena C, cadena C Región C de la cadena Ig- α -2, cadena J de inmunoglobulina, cadena α -1 de Ig, MUC5AC, Hcy
Retinopatía diabética	NGF, LCN-1, lactotransferrina, lisozima C, lacritinina, lipofilina A, cadena Ig lambda, HSP27, B2M, TNF- α , glicanos unidos a N y O

Tabla 1. Biomarcadores presentes la película lagrimal del glaucoma y la retinopatía diabética(11–13).

A pesar de que los análisis de sangre son mucho más fiables para detectar alteraciones de proteínas, lípidos, etc, el líquido lagrimal se puede recoger mediante técnicas no invasivas, lo que hace que la recogida de este sea una buena opción para pruebas iniciales(14).

Algunos estudios han utilizado con éxito estos biomarcadores para el diagnóstico y control de enfermedades, y por ello se han podido desarrollar biosensores que, a través del líquido lagrimal, pueden detectar esos marcadores(8).

2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

2.1. Objetivos del trabajo

El objetivo del trabajo es hacer una revisión de los avances que han surgido en las lentes de contacto para ayudar al diagnóstico y tratamiento de enfermedades, como la diabetes y el glaucoma.

2.2. Justificación del trabajo

Actualmente la principal utilidad de las lentes de contacto es la corrección de ametropías tales como la miopía, hipermetropía, astigmatismo y presbicia, y en ectasias corneales.

Con toda la información que se proporcione se podrá obtener una idea general del uso actual de este tipo de lentes de contacto especiales y el futuro que las puede esperar.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Material

Para realizar este trabajo de revisión bibliográfica se han utilizado bases de datos científicas, acordes con el tema del trabajo. Para obtener la información necesaria se ha recopilado artículos científicos, libros, revistas científicas... todos ellos relacionados con las lentes de contacto y con los biosensores actualmente fabricados.

Para realizar esta búsqueda se han utilizado bases de datos como PubMed, Google Scholar, Dialnet, Researchgate, Elsevier y SciELO.

Las palabras clave utilizadas han sido "Glucosa", "Biosensors", "PIO", "Contact Lens", "Diabetes", "Tear", "Sensimed Triggerfish", "Glaucoma", "DCT lens".

Se han seleccionado 34 artículos actuales sobre la temática a tratar para explicar los tipos de biosensores que actúan para cada enfermedad. Estos textos se han citado en el apartado 7.

3.2. Método

Para realizar este trabajo se explicarán los tipos de biosensores que se pueden incorporar en las lentes de contacto para controlar los niveles de glucosa en sangre y monitorizar la presión intraocular de forma continua.

4. LENTES DE CONTACTO COMO SENSORES PARA MONITORIZAR LA GLUCOSA

4.1. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es un trastorno metabólico crónico caracterizado por un aumento de concentración de glucosa en sangre(15). Esta enfermedad es producida por el mal control del páncreas sobre la producción de insulina. Se puede clasificar en tres tipos; diabetes tipo I, denominada diabetes juvenil o insulino dependiente, diabetes tipo II y diabetes gestacional(7).

Este aumento de glucosa en sangre puede causar daños en nervios, vasos sanguíneos, corazón, riñón y ojos(7,15), provocando neuropatías, enfermedades del corazón, insuficiencias renales...(16)

La OMS informa de que la Diabetes es una enfermedad cuya prevalencia mundial aumenta cada año. Actualmente esta enfermedad está afectando a más de 380 millones de personas(16).

4.2. Métodos actuales para medir la glucosa

Para vigilar esta enfermedad es necesario realizar controles constantes de la glucosa en sangre para posteriormente poder administrar correctamente la insulina.

Para llevar a cabo la medición de la glucosa actualmente se utiliza un aparato denominado glucómetro. El funcionamiento de este útil se basa en controlar la concentración de la glucosa utilizando muestras de sangre obtenidas por punción digital(16).

Otra alternativa para medir la glucosa en sangre es mediante sensores electroquímicos de inserción subcutánea (CGM)(17). El objetivo de estos dispositivos es suministrar mediciones en tiempo real, que combinándolas con bombas de insulina forman un circuito de retroalimentación automático cuyo fin es la administración de insulina cuando se detecta un aumento o disminución de glucosa en sangre(18). El inconveniente de este sistema es que requiere un par de punciones digitales al día.

4.3. Lentes de contacto con biosensores para monitorizar la glucosa

Debido a los problemas que provocan los métodos actuales que monitorizan la glucosa, como dolor y molestias al realizar las punciones digitales, se ha pretendido tomar nuevas medidas menos invasivas para realizar este control. Este nuevo método se basa en monitorizar el nivel de glucosa a través de fluidos corporales como la lágrima, utilizando lentes de contacto(8,19).

Los biosensores creados para monitorizar la glucosa traen consigo ciertas limitaciones. Un ejemplo de estos inconvenientes es que el nivel de glucosa detectado en lágrima es menor que el que tiene la sangre, por lo que en la lágrima los cambios tardan más tiempo en producirse cuando hay un aumento de concentración de la glucosa en sangre(20).

Para desarrollar una lente de contacto con un biosensor es necesario que el dispositivo no impida u obstaculice la visión, no cause daños en el globo ocular, como irritación ocular o alteración lagrimal, sea capaz de detectar exclusivamente las concentraciones de glucosa sin que otros metabolitos de la lágrima interfieran en la medida, no cambie las propiedades de la lente de contacto y puedan difundir la información captada a través de un aparato inalámbrico(21).

Los métodos para monitorizar la glucosa de los que se van a hablar a continuación son la fluorescencia, la holografía, los cristales coloidales y los sensores electroquímicos.

4.3.1. Fluorescencia

Los sensores de fluorescencia se basan en la absorción de radiaciones electromagnéticas de una longitud de onda determinada por un fluoróforo, y posteriormente se emiten fotones de menor energía, es decir, con una longitud de onda más larga, la cual se distingue por técnicas de filtrado(8).

Como método de detección de la glucosa es necesario utilizar nanopartículas de silicio que posee el fluoróforo, el cual puede detectar los cambios que se producen en la concentración de la glucosa con una sensibilidad tomada entre 0.5 y 5 mM y con un retraso de 15 minutos respecto a la medición que se realiza con la sangre(8).

4.3.2. Holografía

Los sensores holográficos se crean gracias a la formación de estructuras multicapa ordenadas periódicamente, que se encuentran en el interior del polímero de la lente de contacto. En este método no se utilizan colorantes que actúen como fluoróforo, por lo que al no fotodecolorarse pueden ser utilizados dentro de la lente de contacto durante mucho más tiempo(10). La señal que produce se detecta dentro del rango del infrarrojo(8).

La sensibilidad para concentraciones de glucosa que tiene este tipo de biosensor es de hasta 50 mM, con un tiempo de respuesta de 3 segundos(16,22).

Este tipo de sensor es capaz de cambiar su color ante cualquier cambio de componente, en este caso la glucosa(16).

4.3.3. Cristales coloidales

Este tipo de sensor se basa en la formación de cristales fotónicos, los cuales son sensibles a las variaciones de glucosa en la película lagrimal(23).

Estos cristales fotónicos son insertados la matriz de la lente de contacto para que sean capaz de detectar cambios. Los cristales pueden difractar la luz en el espectro visible(10,24). En este método no se necesitan colorantes para detectar la glucosa.

Para detectar la cantidad de glucosa en lágrima, se compara la luz obtenida por la difracción con una escala estandarizada(10).

4.3.4. Sensores electroquímicos

Para detectar la concentración de glucosa contenida en la lágrima utiliza la detección enzimática mediante un sensor electroquímico.

Este tipo de lentes de contacto poseen un pequeño sensor de glucosa en su interior, el cual es conectado a un chip inalámbrico y a una pequeña batería, y se colocan alrededor del iris y pupila. A través de un pequeño agujero la lágrima puede pasar al sensor(21).

Este sensor es capaz de proporcionar la lectura de la glucosa y posteriormente la información se transfiere a un mecanismo portátil a través de la tecnología de identificación inalámbrica, lo denominado RFID(21).

Se comprobó que este tipo de sensor detecta la concentración de glucosa en rangos de 0.03 a 5 mM con un retraso de 10 minutos, siendo los niveles normales de glucosa en humanos de 0.14 mM(8).

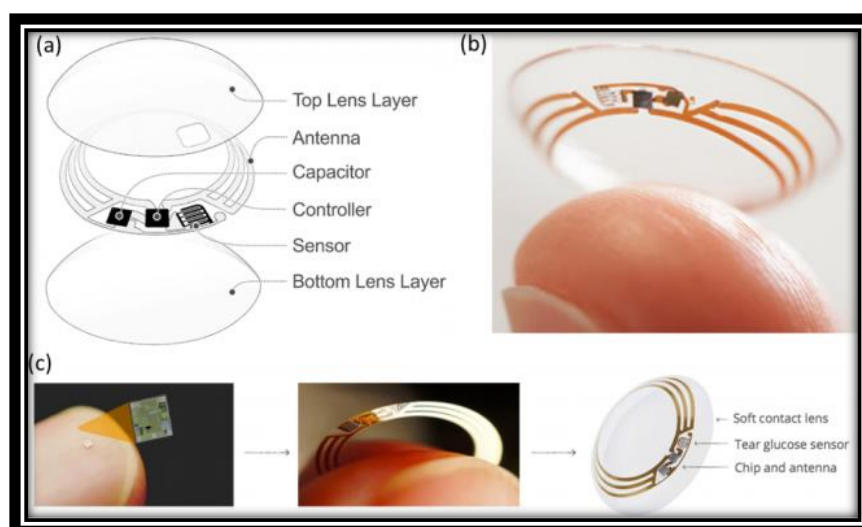


Figura 2. Esquema de la lente de contacto con un sensor electroquímico. (a) Esquema de su estructura; (b) Imagen de la lente de contacto con el biosensor; (c) Chip inalámbrico y anillo(21).

5. LENTES DE CONTACTO CON SENSORES PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

5.1. Qué es el glaucoma

El glaucoma es una neuropatía óptica degenerativa que puede provocar una pérdida irreversible de la visión y del campo visual debido a la pérdida de las células ganglionares de la retina. Esta enfermedad afecta actualmente a unos 70 millones de personas en todo el mundo(25,26) y es la segunda causa de ceguera irreversible en el mundo.

Un descontrol de la presión intraocular (PIO) es el factor de riesgo más importante para que esta enfermedad se desarrolle y progrese. A su vez, estudios demuestran que los factores de riesgo del glaucoma son un grosor corneal central delgado, hemorragia en el disco óptico y atrofia peripapilar(26).

La presión intraocular varía a lo largo del día siguiendo un ritmo circadiano, con un pico máximo en las primeras horas del día, por la mañana, y un pico mínimo al final de la tarde. A lo largo de la noche la PIO tiene oscilaciones menos conocidas(27).

Los dos tipos de glaucoma más comunes son el glaucoma primario de ángulo abierto y el glaucoma primario de ángulo cerrado o estrecho. Estos se diferencian según la posición que adopte el ángulo.

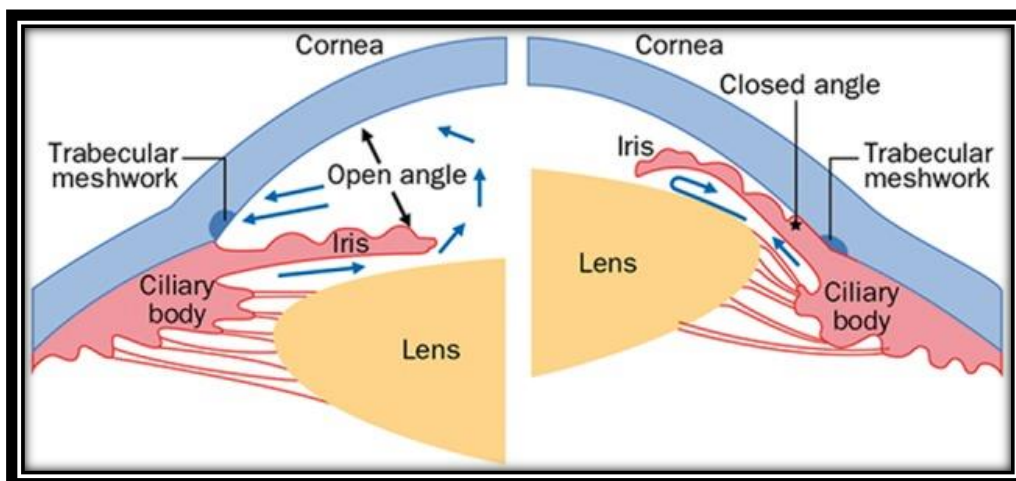


Figura 3. Esquema en glaucoma de ángulo abierto (primera imagen) y de ángulo cerrado (segunda imagen)(28).

- El glaucoma primario de ángulo abierto es la forma más frecuente de glaucoma, representando al 85% de los casos de glaucoma(29). Este tipo de glaucoma se produce por una obstrucción lenta de los canales de drenaje, provocando un aumento de la PIO. En él se observa un ángulo abierto entre córnea e iris(30).
- En el glaucoma de ángulo cerrado se produce una obstrucción del flujo del humor acuoso a través de la malla trabecular, produciendo un aumento repentino de la presión intraocular. En este tipo de glaucoma se puede observar un ángulo cerrado entre iris y córnea(30).

5.2. Métodos actuales de medición de la presión intraocular

Actualmente la medida de la presión intraocular se realiza en momentos puntuales. Para medir la presión intraocular de forma momentánea se utilizan tonómetros. Existen tres tipos de tonómetros, por aplanación, de rebote y por flujo de aire(31):

- La tonometría por flujo de aire es una técnica no invasiva e indolora. Este aparato emite un soplo de aire que hace que la córnea se aplane y en función de esta aplanación se valora la presión intraocular.
- La medición con la tonometría de rebote se realiza con una pequeña sonda que entra en contacto por un momento con la córnea. Tras esto, se analizan los movimientos de esta sonda y el tiempo de contacto y así se determina la presión intraocular. No requiere instilación de anestesia tópica debido a que es una técnica indolora(25,32).
- Dentro de la tonometría por aplanación encontramos dos tonómetros; el tonómetro de Goldman y el tonómetro de Perkins. La tonometría de Goldman es la más utilizada a día de hoy. Se realiza instilando anestesia tópica y su funcionamiento se basa en medir la presión que es necesaria para aplanar la superficie corneal(25,31).

5.3. Lentes de contacto con biosensores para monitorizar la PIO

Estudios demuestran que la PIO tiene fluctuaciones durante el día, y que una gran fluctuación puede ser un factor de riesgo para el avance del glaucoma. Esto indica que una sola medida al día podría hacer que se subestime la presión intraocular máxima real(32).

Por ello destaca la importancia de estudiar las variaciones de la presión intraocular durante periodos de 24 horas. Para obtener esta medida se han

desarrollado biosensores que incorporados en lentes de contacto permiten medir la fluctuación de la PIO durante todo el día.

Según el tipo de sensor que tenga la lente de contacto se puede hablar de sensores capacitativos, resistivos, de deformación y microinductores(10).

Estos dispositivos, excepto los sensores microinductores, emplean como medida de conversión que un cambio en la presión intraocular de 1 mmHg produce una modificación de la curvatura del centro de la córnea de $3 \mu\text{m}$, teniendo como referencia un radio base de 7.80 mm(33).

5.3.1. Sensores capacitativos

Los sensores capacitativos son fabricados sobre las lentes de contacto en dos capas, una externa y otra interna. La capa interna es la encargada de informar de las modificaciones que se producen en la curvatura corneal a través de los cambios que se producen en la lente de contacto. Una vez obtenidas estas modificaciones, se transmite la información a un dispositivo inalámbrico(34,35).

En la Figura 3 se puede observar cómo al aumentar la presión intraocular, la distancia existente entre los sensores capacitativos se reduce en comparación a cuando la PIO es normal(10).

A pesar de tener dos capas, este tipo de lente de contacto permite pasar una cantidad suficiente de oxígeno debido a que está compuesta por pHEMA(36).

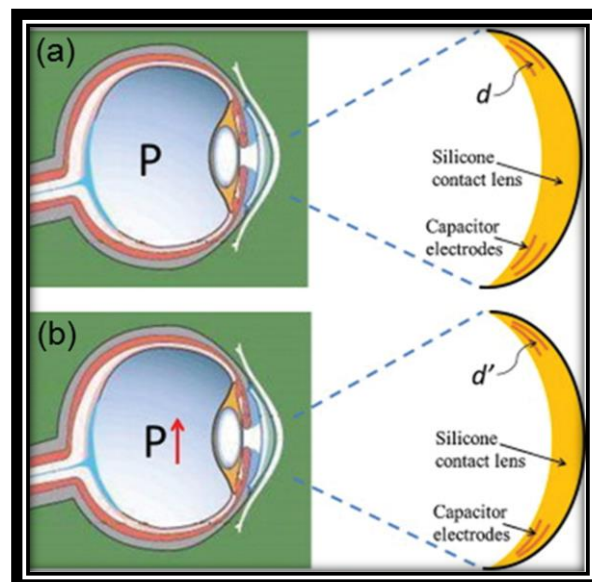


Figura 4. Esquema del funcionamiento de la lente de contacto con un sensor capacitativo. (A) Lente de contacto en un ojo con una PIO normal. (B) Lente de contacto en un ojo con una PIO elevada(10).

5.3.2. Sensores resistivos

Este tipo de sensores, al igual que los capacitivos, componen dos capas en la lente de contacto, utilizando la interna para detectar cambios en la curvatura corneal, con la diferencia de que estos poseen materiales más flexibles y transparentes, siendo más eficaces a la hora de detectar las modificaciones(10,33).

Sin embargo, el principal inconveniente de este tipo de sensores es que se producen degradaciones del material debido a la temperatura a la que se encuentren expuestos(35)

5.3.3. Sensores de deformación

El funcionamiento de estos sensores se basa en transformar en señales eléctricas los cambios producidos en la curvatura corneal, y utilizar estas señales para medir la presión intraocular(35).

Al contrario que los sensores resistivos, estos tienen una buena resistencia a la temperatura, y además existen muchos materiales con los que se pueden fabricar(35).

Las lentes de contacto que poseen este tipo de sensor envían una señal eléctrica informando de la deformación que se ha producido como consecuencia de la variación de la PIO. Esta señal se procesa y se interpreta por un dispositivo portátil que debe llevar el paciente(37,38).

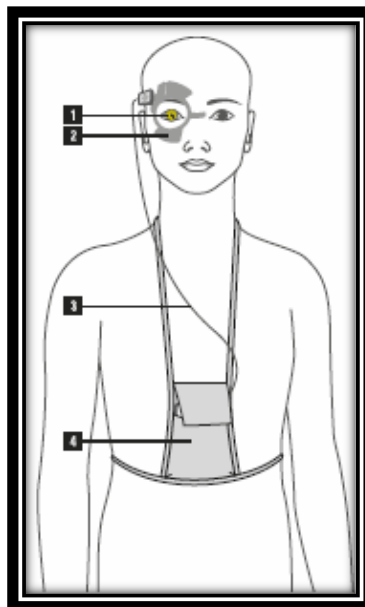


Figura 5. Lente de contacto que monitoriza la presión intraocular mediante un sensor de deformación (1). Sensor que transmite la señal eléctrica al receptor (2). Esta señal se envía mediante un cable (3) para ser recepcionada en el dispositivo portátil (4)(37).

5.3.4. Sensores microinductores

A diferencia de los otros sensores, los microinductores no se basan en los cambios de la curvatura corneal para detectar variaciones en la presión intraocular, sino que monitorizan la PIO relacionando los cambios en la inductancia producidos en el sensor y en los producidos en la curvatura corneal por la variación de la PIO(34).

6. CONCLUSIONES

Las lentes de contacto han ido evolucionando gracias a las investigaciones realizadas, demostrando que no solo son útiles para corregir errores refractivos, sino que incorporando biosensores pueden convertirse en un método de control de ciertas enfermedades que pueden provocar graves problemas tanto visuales como sistémicos.

Actualmente este tipo de lentes de contacto no son muy usadas, sin embargo, los recientes y numerosos estudios de investigación indican que en un futuro serán de gran utilidad para las enfermedades como la diabetes y el glaucoma.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. MedlinePlus. Lentes de contacto. Available from: <https://www.aao.org/salud-ocular/anteojos-lentes-de-contacto/lentes-de-contacto> (10 de marzo de 2019)
2. Manuel A Gorrochotegui R, Maria C Rojas V, Horacio Serrano MCGR. Lentes de Contacto: Historia, Tipos y Complicaciones de su Uso. Inf Médico [Internet]. 2009;11:79–101. Available from: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/intranet/Dir_operaciones/artículo de lentes de contacto, historia, tipos, y complicaciones de uso.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/intranet/Dir_operaciones/artículo_de_lentes_de_contacto_historia_tipos_y_complicaciones_de_uso.pdf)
3. Sánchez Ferreiro AV, Muñoz Bellido L. Evolución histórica de las lentes de contacto. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2012 Aug;87(8):265–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0365669112001827> (8 de marzo de 2019)
4. Castiñeira Perez C., Rodriguez Díaz C., Costa Rivas C. RGE. Guía clínica de Glaucoma [Internet]. Fisterra. 2018. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/glaucoma/> (28 de marzo de 2019)
5. José Manuel Díaz P. Prevención y tratamiento actual del glaucoma. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2010 Nov;21(6):891–900. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864010706611>
6. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. J Optom [Internet]. 2017 Apr;10(2):71–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1888429616000212>
7. Ministerio de Salud. Guía clínica. Diabetes Mellitus tipo 1 [Internet]. Mayo 2013. 2013 [cited 2019 Jan 26]. p. 10–5. Available from: <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Diabetes-Mellitus-tipo-1.pdf> (2 de marzo 2019)
8. Tseng RC, Chen C-C, Hsu S-M, Chuang H-S. Contact-Lens Biosensors. Sensors (Basel) [Internet]. MDPI; 2018 Aug 13;18(8):2651. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30104496>
9. Pastor Jimeno JC., Maldonado López MJ. Guiones de Oftalmología. 2012. 172-173 p.
10. Farandos NM, Yetisen AK, Monteiro MJ, Lowe CR, Yun SH. Contact Lens Sensors in Ocular Diagnostics. Adv Healthc Mater [Internet]. 2015 Apr;4(6):792–810. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/adhm.201400504>
11. Hagan S, Martin E, Enríquez-de-Salamanca A. Tear fluid biomarkers in ocular and systemic disease: potential use for predictive, preventive and personalised medicine. EPMA J [Internet]. 2016 Dec 13;7(1):15. Available from: <http://link.springer.com/10.1186/s13167-016-0065-3>
12. Zhou L, Beuerman RW. Tear analysis in ocular surface diseases. Prog Retin Eye Res [Internet]. 2012 Nov;31(6):527–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946212000420>

13. von Thun und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. *Exp Eye Res* [Internet]. 2013 Dec;117:126–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483513002133>
14. March WF, Mueller A, Herbrechtsmeier P. Clinical Trial of a Noninvasive Contact Lens Glucose Sensor. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2004 Dec;6(6):782–9. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2004.6.782>
15. Lin Y-R, Hung C-C, Chiu H-Y, Chang B-H, Li B-R, Cheng S-J, et al. Noninvasive Glucose Monitoring with a Contact Lens and Smartphone. *Sensors (Basel)* [Internet]. MDPI; 2018 Sep 22;18(10):3208. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30249021>
16. Elsherif M, Hassan MU, Yetisen AK, Butt H. Wearable Contact Lens Biosensors for Continuous Glucose Monitoring Using Smartphones. *ACS Nano* [Internet]. 2018/05/11. American Chemical Society; 2018 Jun 26;12(6):5452–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29750502>
17. Nichols SP, Koh A, Storm WL, Shin JH, Schoenfish MH. Biocompatible materials for continuous glucose monitoring devices. *Chem Rev* [Internet]. 2013/02/07. 2013 Apr 10;113(4):2528–49. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23387395>
18. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2013/11/13. American Diabetes Association; 2013 Dec;36(12):4160–2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24103902>
19. Kim J, Kim M, Lee M-S, Kim K, Ji S, Kim Y-T, et al. Wearable smart sensor systems integrated on soft contact lenses for wireless ocular diagnostics. *Nat Commun* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017 Apr 27;8:14997. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28447604>
20. Zhang J, Hodge W, Hutnick C, Wang X. Noninvasive diagnostic devices for diabetes through measuring tear glucose. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. Diabetes Technology Society; 2011 Jan 1;5(1):166–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303640>
21. Jaime de Juan Sanz. Contact lenses to monitor glucose levels: A sweet solution for diabetic patients? 2015; Available from: <https://mappingignorance.org/2015/01/02/contact-lenses-monitor-glucose-levels-sweet-solution-diabetic-patients/>
22. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. Elsevier; 2014 Jan 1 [cited 2019 Mar 23];2(1):56–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858713701128>

23. Alexeev VL, Das S, Finegold DN, Asher SA. Clinical Chemistry. Clin Chem [Internet]. Clinical Chemistry; 2004 Dec 1 [cited 2019 Mar 23];45(2):165–77. Available from: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/50/12/2353>
24. Alexeev VL, Das S, Finegold DN, Asher SA. Photonic Crystal Glucose-Sensing Material for Noninvasive Monitoring of Glucose in Tear Fluid. Clin Chem [Internet]. 2004 Dec 1;50(12):2353 LP-2360. Available from: <http://clinchem.aaccjnls.org/content/50/12/2353.abstract>
25. Ittoop SM, SooHoo JR, Seibold LK, Mansouri K, Kahook MY. Systematic Review of Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring. Adv Ther [Internet]. 2016/08/16. Springer Healthcare; 2016;33(10):1679–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27531519>
26. Xu SC, Gauthier AC, Liu J. The Application of a Contact Lens Sensor in Detecting 24-Hour Intraocular Pressure-Related Patterns. J Ophthalmol [Internet]. 2016/07/25. Hindawi Publishing Corporation; 2016;2016:4727423. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27525110>
27. Berciano-Martínez JJDBC-GFL-CCD-C-MFC-L-MF. Variabilidad diurna de la presión intraocular. Arch Soc Esp Oftalmol [Internet]. 2007;82:675–9. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007001100005
28. Wiggs JL, Pasquale LR. Genetics of glaucoma. Hum Mol Genet [Internet]. 2017/05/16. Oxford University Press; 2017 Aug 1;26(R1):R21–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28505344>
29. Romo Arpio CA, García Luna E, Sámano Guerrero A, Barradas Cervantes A, Martínez Ibarra AA, Villarreal Guerra P, et al. Prevalencia de glaucoma primario de ángulo abierto en pacientes mayores de 40 años de edad en 0un simulacro de campaña diagnóstica. Rev Mex Oftalmol [Internet]. 2017 Nov;91(6):279–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0187451916300919>
30. MedlinePlus. Glaucoma. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001620.htm> (15 de febrero 2019)
31. Pronin S, Brown L, Megaw R, Tatham AJ. Measurement of Intraocular Pressure by Patients With Glaucoma. JAMA Ophthalmol [Internet]. 2017/10/12. American Medical Association; 2017 Oct;135(10):1030–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859192>
32. Tan S, Baig N, Hansapinyo L, Jhanji V, Wei S, Tham CC. Comparison of self-measured diurnal intraocular pressure profiles using rebound tonometry between primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma patients. PLoS One [Internet]. Public Library of Science; 2017 Mar 23;12(3):e0173905–e0173905. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333942>

33. Sánchez I, Laukhin V, Moya A, Martín R, Ussa F, Laukhina E, et al. Prototype of a Nanostructured Sensing Contact Lens for Noninvasive Intraocular Pressure Monitoring. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2011 Oct 21;52(11):8310–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.10-7064>
34. Chen G-Z, Chan I-S, C.C. Lam D. Capacitive contact lens sensor for continuous non-invasive intraocular pressure monitoring. Vol. 203, *Sensors and Actuators A: Physical*. 2013. 112–118 p.
35. Villa Collar C., Carracedo Rodríguez J., Gonzalez-Meijome JM., Guzman Aránguez AI., Martín Gil A., Fonseca Vázquez B., Pintor Just J. Perspectivas futuras en la contactología y aplicaciones tecnológicas. In: *Superficie Ocular y Lentes de Contacto*. 2016. p. 671–95.
36. Chiou J-C, Hsu S-H, Huang Y-C, Yeh G-T, Liou W-T, Kuei C-K. A Wirelessly Powered Smart Contact Lens with Reconfigurable Wide Range and Tunable Sensitivity Sensor Readout Circuitry. *Sensors (Basel)* [Internet]. MDPI; 2017 Jan 7;17(1):108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28067859>
37. Sensimed [Internet]. Available from: <https://www.sensimed.ch/> (1 de marzo 2019)
38. Dunbar GE, Shen BY, Aref AA. The Sensimed Triggerfish contact lens sensor: efficacy, safety, and patient perspectives. *Clin Ophthalmol* [Internet]. Dove Medical Press; 2017 May 8;11:875–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507427>