



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

**LENTES DE CONTACTO COMO SENSORES PARA EL
DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES**

Ángela Aguilar Sarria

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Profesora Tutora: María de Gracia García Martín

Revisión Bibliográfica



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

**LENTES DE CONTACTO COMO SENSORES PARA EL
DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES**

Ángela Aguilar Sarria

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	5
3. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA	10
5. EL OJO COMO ESTRUCTURA DIAGNÓSTICA: LAS LENTES DE CONTACTO	12
5.1. Elementos oculares principales en la adaptación de lentes de contacto	12
5.2. La lágrima	13
5.3. Materiales utilizados en la fabricación de lentes de contacto	14
5.4. Examen preliminar y parámetros para la adaptación de lentes de contacto	16
6. LENTES DE CONTACTO COMO SENSORES DE LA GLUCOSA	18
6.1. Sensores de fluorescencia	19
6.2. Sensores holográficos	20
6.3. Sensores con matriz de cristal fotónico	21
6.4. Sensores de detección electroquímica	22
7. LENTES DE CONTACTO COMO SENSORES DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR	23
7.1. Sensores capacitivos	26
7.2. Sensores piezoeléctricos	27
7.3. Sensores medidores de la deformación	28
7.4. Sensores con un sensor de microinducción	29
8. CONCLUSIONES	31
9. BIBLIOGRAFÍA	33

1. RESUMEN

La incapacidad parcial que implica estar afectado por enfermedades como la diabetes o el glaucoma disminuyen de manera considerable la calidad de vida del paciente en cuestión y, cada año más personas se encuentran afectadas. Estas patologías precisan un control rutinario, en ocasiones desagradable para el paciente. Es por ello, y por el auge que las lentes de contacto han presentado en las últimas dos décadas, por lo que se han desarrollado alternativas de tratamiento y control de estas alteraciones basadas en las LC, es decir, lentes de contacto como dispositivos capaces de monitorizar de forma no invasiva dichas patologías.

Entre las características de tratamiento que presentan estas enfermedades, una de ellas, es la necesidad de un control continuo y diario de los parámetros que las caracterizan (glucosa en sangre y presión intraocular), pues picos anormales en estos componentes pueden suponer un riesgo para la salud de la persona. Las lentes de contacto sensores suponen un método no invasivo y se basan en analizar los constituyentes del fluido lagrimal y la deformación que se produce en la superficie corneal ante cambios de presión. Este desarrollo ha sido posible gracias a los avances en nanotecnología y en el desarrollo de biosensores.

Se estudiarán este tipo de lentes de contacto, diferenciadas en función del tipo de patología que tratarán: las LC sensores de la glucosa en sangre y las LC sensores de la presión intraocular. Se analizará por qué el ojo puede ser una excelente plataforma como diagnóstico y para el tratamiento de enfermedades, así como las ventajas del uso de LC y los materiales más convenientes para su fabricación.

Dentro de cada grupo de LC descritas, se subdividirán presentando las ventajas de unas con respecto de las otras, así como las diferencias en fabricación, compatibilidad con el ojo humano y modo de funcionamiento.

Se finalizará la revisión con un análisis general del estudio realizado y las perspectivas de futuro para el desarrollo de este tipo de lentes de cara a su implantación y comercialización.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Las **Lentes de Contacto (LC)** se han convertido en una de las principales plataformas para el tratamiento de alteraciones visuales, tanto refractivas como patológicas. Cada año aumenta el número de usuarios debido, tanto a sus propiedades ópticas, como por su facilidad de uso y el confort que proporcionan a la vez que, corrigen determinados déficits.

Se atribuye el descubrimiento de las LC a Leonardo da Vinci, el cual, estableció un sistema óptico formado por una semiesfera de vidrio en contacto con el agua (Figura 1). Sin embargo, no fue hasta principios del siglo XX, cuando Thomas Young (Young, 1081) estableció el concepto de LC como correctora de alteraciones corneales (Durán, 1998). Este hecho supuso un gran avance para que, posteriormente se aportase una explicación teórica y la posible aplicación práctica de estos elementos como correctores de los errores refractivos.

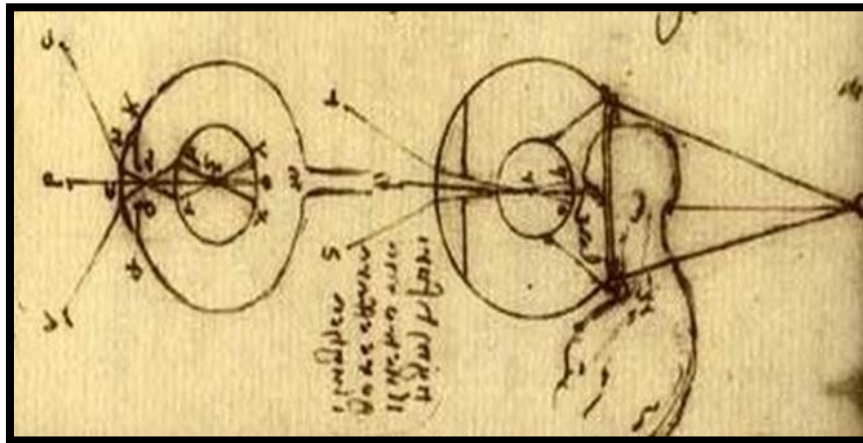


Figura 1. Dibujo realizado por Leonardo Da Vinci para el desarrollo de las primeras LC (Durán, 1998)

La primera LC como rectificadora de errores de refracción, se fabricó en Estados Unidos (EEUU) a partir del polimetilmetacrilato y cuyo apoyo se presentaba en la esclera. Alrededor de 1940 se desarrolló la primera LC de apoyo corneal, en las cuales, la comodidad se reducía de manera considerable y por tanto, la tasa de abandono de las LC era menor. Todos estos logros realizados hasta los años 50 fueron a partir de materiales rígidos y relativamente impermeables. En 1952, la historia de las LC dio un giro con el descubrimiento de los materiales de hidrogel, en los cuales, la principal ventaja de este material reside en que, al presentar un alto contenido en agua, la comodidad por parte del paciente es mucho mayor y las complicaciones derivadas de una limitada oxigenación de la córnea debido a su uso, se reduce por el hecho de que se incrementa la transmisión de oxígeno a la misma (Sánchez y

Muñoz, 2012). A continuación se expone un esquema cronológico del desarrollo de las LC en la Figura 2.

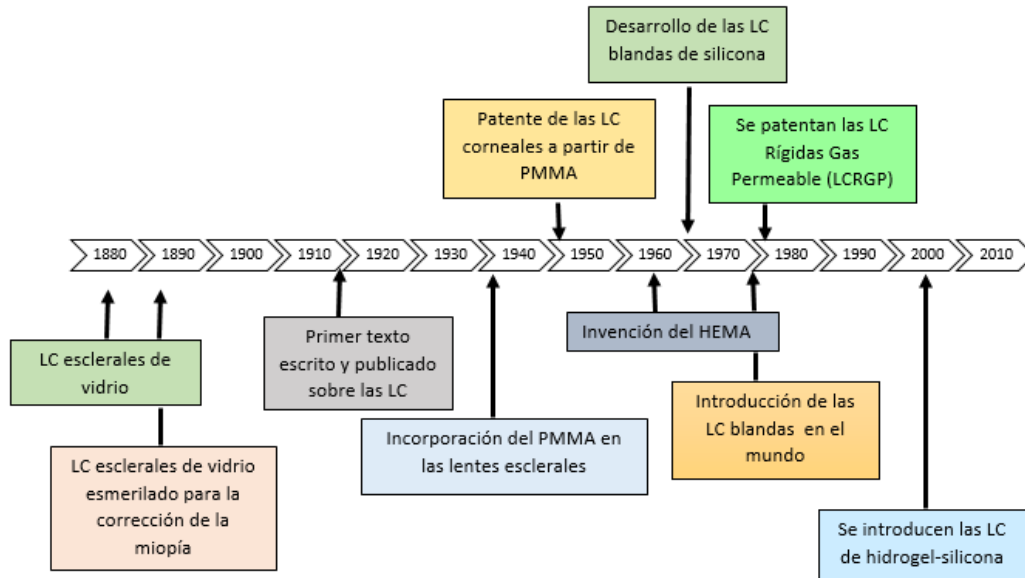


Figura 2. Orden cronológico del desarrollo de las LC.

En los últimos años, han sido considerables los desarrollos respecto a este campo de la ciencia, que no sólo abarcan la corrección de las ametropías, sino que han sido exploradas otras posibles aplicaciones de estos elementos, como aquellas LC capaces de monitorizar y controlar un determinado grupo de enfermedades que, hasta la fecha sólo han podido ser estudiadas a base de revisiones y controles rutinarios, como es el caso de la **diabetes** o del **glaucoma**.

La diabetes es una enfermedad en la cual los niveles de glucosa se encuentran por encima de lo normal y el desarrollo de este tipo de LC ha supuesto una gran mejora en la calidad de vida de las personas que la padecen. En esta enfermedad, la **insulina**, hormona secretada por el páncreas y que permite la conversión de la glucosa en sangre en energía, se presenta en concentraciones en sangre más bajas de lo que se considera dentro de lo normal o bien, los músculos, hígado o páncreas no la utilizan adecuadamente. Por ello, se precisa un control adecuado y diario de los niveles de azúcar en sangre (Parva, 2014).

Los métodos tradicionales de obtención de dichos niveles precisan materiales específicos y a veces costosos, e incluso pueden llegar a resultar intimidantes, pues es necesario tomar una

muestra, bien de sangre (Figura 3) o bien de orina, para conocer la concentración de azúcar en sangre.



Figura 3. Glucómetro: dispositivo utilizado para la medición de azúcar en sangre (Brent, 2015)

El glaucoma, constituye otra enfermedad que precisa un control exhaustivo para evitar complicaciones que pueden afectar de manera irreversible a la visión del sujeto que la padece. Esta alteración se caracteriza principalmente por presentar valores anormales de Presión Intraocular (PIO) y, la única posibilidad de evitar el daño del nervio óptico que esta enfermedad provoca, y por tanto evitar el desarrollo de este desorden, es controlando este parámetro (Richter y Coleman, 2016).

El tratamiento del glaucoma depende del grado de afectación de la retina y el nervio óptico, pero básicamente, se intenta una reducción de la PIO hasta los valores estándares, encontrándose el límite en 20 milímetros de mercurio (mmHg). Dicho tratamiento puede abarcar desde la instilación de medicamentos, en los que la primera línea de elección son los análogos de las prostaglandinas, hasta un tratamiento quirúrgico (*trabeculectomía*) (Weinreb, 2014).

Por ello, para establecer el tratamiento más adecuado para esta enfermedad, se precisa del control sistémico de la PIO. Actualmente el método de evaluación de este parámetro es

mediante el uso del Tonómetro, siendo el *Tonómetro de aplanación de Goldman* (Figura 4) el de mayor fiabilidad por el menor número de variaciones entre medidas que realiza.

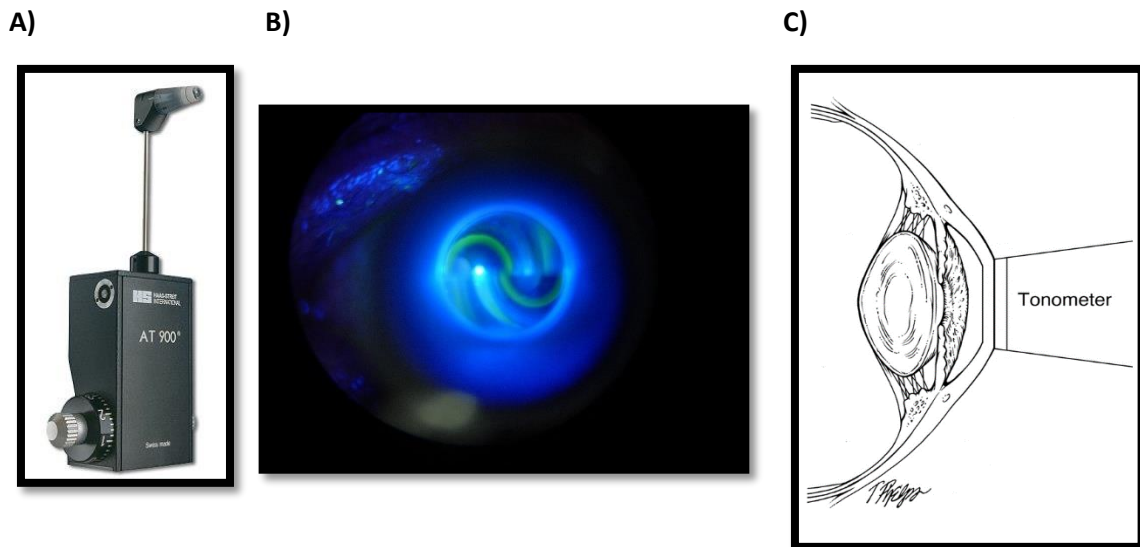


Figura 4. Tonómetro de aplanación de Goldman: **A)** Tonómetro de Goldman. **B)** Vista a través del tonómetro, para ello se precisa del uso de fluoresceína previo a la medición. **C)** Esquema de colocación del tonómetro sobre la córnea del paciente.

Existe otro tipo de tonómetro, *Tonómetro de no contacto o Tonómetro de aire*, con los que se obtienen resultados bastante fiables y sin necesidad de usar un anestésico tópico antes de su uso, además, es un método de medición no invasivo, pues no precisa el contacto con la superficie corneal del paciente (Lovera y cols., 2015)

Sin embargo, la necesidad de llevar un control sobre la PIO implica poseer el instrumental necesario para ello y, dado que estos dispositivos no son accesibles como es el caso del glucómetro, resulta imprescindible acudir a un centro oftalmológico o profesionales de la visión para llevar a cabo este control.

Es por ello, por lo que el desarrollo de LC capaces de controlar un aspecto tan importante de esta enfermedad supone un gran avance en lo que respecta a la calidad de vida de la persona afectada. No sólo ha conseguido una mejora en la vida de los pacientes que las portan, si no, la posibilidad de llevar a cabo un control más exhaustivo y profundo de la enfermedad en cuestión, de manera que las posibles complicaciones derivadas de un fallo en el control de la enfermedad se han visto disminuidas de manera considerable.

Este tipo de lentes de contacto se conocen como **LC diagnósticas o sensores** y han sido desarrolladas gracias a los avances en las técnicas de fabricación, materiales, así como por el conocimiento de las estructuras y componentes afectados en las anomalías tratadas gracias a estas lentes.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión de artículos, libros e incluso patentes publicados hasta la fecha sobre las lentes de contacto como sensores de determinados déficit o enfermedades tanto sistémicas como oculares, dentro del marco teórico.

Hasta la fecha las lentes de contacto se han considerado como una alternativa “invisible” al uso de lentes oftálmicas (o gafas), es decir, para la corrección de ametropías. En el trabajo que se expone a continuación no sólo se intenta manifestar los avances más innovadores en cuanto a lentes de contacto se refiere, sino sus posibles ventajas frente a los tratamientos tradicionales, así como la mejoría que presentan respecto a ellos. Para ello, se desarrollará un análisis de las lentes de contacto (Figura 5), desde los materiales más comunes para su utilización hasta la tecnología más avanzada para hacer de su uso un complemento eficaz en la rutina de toda persona. El trabajo se centrará en última instancia, en las lentes de contacto como sensores para el diagnóstico de enfermedades, principalmente en las LC sensores de la glucosa en sangre y las LC sensores de la presión intraocular, haciendo hincapié en su estructura, tanto química como física, y el modo en el que se realiza la lectura de los resultados.

El fin último de esta revisión bibliográfica es recapitular la información existente sobre este tipo especial de LC y otorgar una información global sobre ellas, su uso actual y su posible uso futuro.

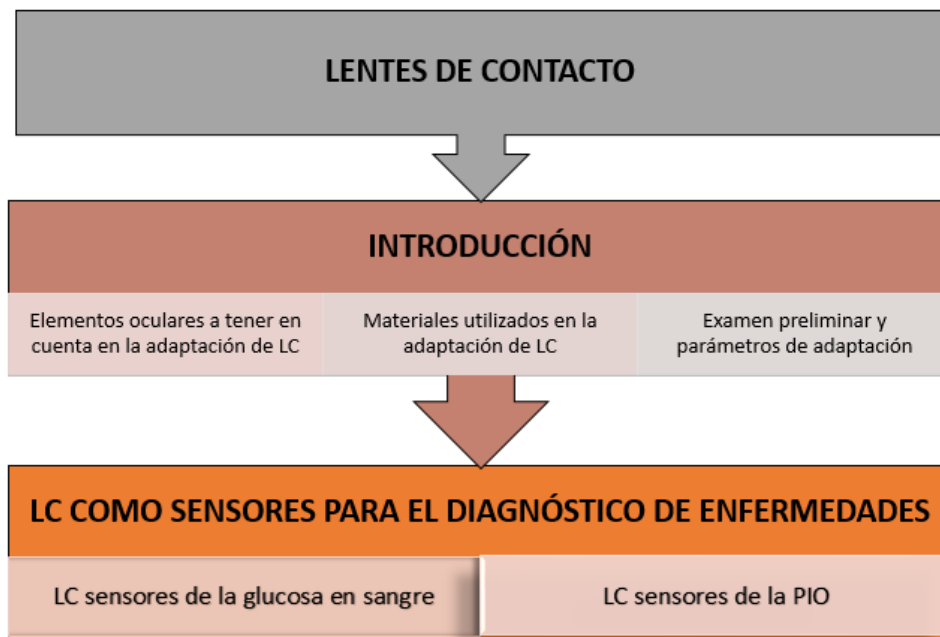


Figura 5. Esquema del procedimiento a seguir en el desarrollo del trabajo

4. METODOLOGÍA

Con el fin de realizar esta revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda desde las bases de datos científicas más básicas a las más específicas del campo que ocupa el tema. Se ha partido de la recopilación de artículos académicos, libros, patentes y páginas web, tanto genéricos sobre lentes de contacto, como aquellos más determinados de las lentes de contacto sensores.

En cuanto a las bases de datos utilizadas para dicha selección, se han consultado las siguientes:

- ❖ Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)
- ❖ Dialnet
- ❖ Google Académico
- ❖ IEEE Xplorer
- ❖ Medes
- ❖ PubMed
- ❖ Scopus
- ❖ Wiley Online Library

Asimismo también se ha precisado del catálogo FAMA de la Universidad de Sevilla, así como de su biblioteca de recursos tanto electrónicos como libros físicos del CRAI Antonio de Ulloa.

Palabras clave:

- ❖ Glucosa
- ❖ Lágrima
- ❖ Lentes de contacto
- ❖ Presión intraocular
- ❖ Sensor

Índice de abreviaturas

- ❖ AV.....Agudeza visual
- ❖ BUT.....Break-up Time (Tiempo de rotura lagrimal)
- ❖ CAB.....Acetobutirato de celulosa
- ❖ CVCampo Visual
- ❖ Dk.....Coeficiente de permeabilidad al oxígeno
- ❖ HAHumor acuoso
- ❖ HEMA.....Hidroximetilmetacrilato
- ❖ LC.....Lente de Contacto
- ❖ LCRGP.....Lente de contacto rígida gas permeable.
- ❖ LED.....Light-emitting diode (diodo emisor de luz)
- ❖ mm Hg.....Milímetros de mercurio
- ❖ pAAm.....poli(acrilamida)
- ❖ PHEMA.....poli-2-hidroximetilmetacrilato
- ❖ PIO.....Presión intraocular
- ❖ PMMA.....Polimetilmetacrilato
- ❖ Rb.....Radio base
- ❖ RFID.....Radio frequency identification o tecnología de identificación remota o inalámbrica

5. EL OJO COMO ESTRUCTURA DIAGNOSTICA. LAS LENTES DE CONTACTO

El ojo humano actúa como un sistema óptico, en el cual, los rayos que proceden de un punto objeto situado en el infinito, se proyectan en la retina de forma invertida (Puell, 2006). El ojo humano se considera la única parte del cerebro “expuesta” al exterior, pues este es considerado como una prolongación del Sistema Nervioso, por ello constituye un elemento muy eficaz en la detección y control de muchas de las enfermedades actualmente conocidas y que requieren una rutina de revisiones.

Las **lentes de contacto** pueden ser usadas, además de como correctoras de ametropías, terapéuticas y estéticas, como sensores para este tipo de déficits o alteraciones como alternativa cómoda y eficaz a estos controles.

5. 1. Elementos oculares principales en la adaptación de Lentes de Contacto.

En la adaptación de una LC nos encontramos diferentes elementos oculares a tener en cuenta (Figura 6), siendo la córnea el principal y más fundamental. A pesar de ser la córnea la base de una correcta adaptación, la composición, liberación y drenaje de la **lágrima** se debe considerar en este proceso, pues cualquier alteración de la misma puede determinar si la lente es aceptada o no por el paciente o si, en cambio, es posible o no la adaptación. En relación con este elemento ocular, se encuentra relacionada la anatomofisiología de los **párpados**, delgadas cortinas de piel, músculo y tejido fibroso que no sólo protegen al ojo de radiaciones externas, sino que también contribuyen a una correcta distribución de la lágrima sobre la superficie ocular (Martín, 2005).

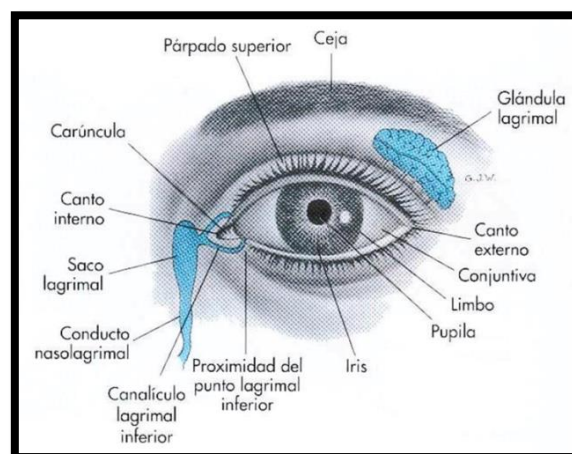


Figura 6. Esquema del polo anterior del ojo humano.

5. 2. La Lágrima.

La película lagrimal constituye el primer elemento de la superficie ocular, y su estabilidad y resistencia depende tanto de su composición como de sus propiedades físicas (Acera, 2012)

La composición de la película lagrimal se conoce desde 1892, pero no es hasta 1946 cuando se establece la estratificación triple que hoy conocemos (López y cols., 2003) y cuyo esquema se presenta en la Figura 7:

- Capa Mucínica. Es la capa más profunda de todas y se encuentra en estrecha relación con epitelio corneal. Esta capa está formada por las células calciformes.
- Capa Acuosa. Supone la mayor parte del contenido lagrimal y es secretada por las Glándulas Lagrimales Principales y accesorias.
- Capa Lipídica. Cuya función principal es evitar la evaporación de la lágrima. Secretada principalmente por las glándulas de Meibomio y compuestas en su mayoría por lípidos de baja polaridad (*ésteres de cera, colesterol y triglicéridos*) y un 20% por lípidos con alta polaridad (*ácidos grasos libres, glicolípidos, lecitinas y fosfolípidos*)(López y cols., 2003).

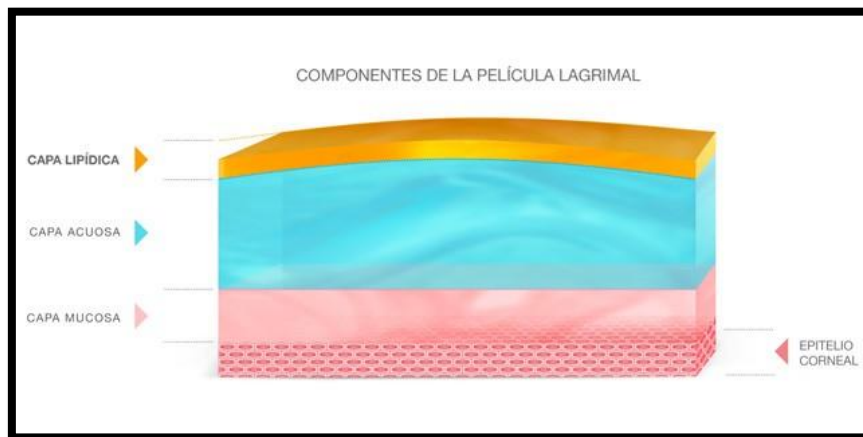


Figura 7. Esquema gráfico de las capas de la película lagrimal.

Diversos estudios establecen la relación entre una anomalía en la película lagrimal y la diabetes, debido principalmente a la presencia de autoanticuerpos y a una infiltración linfocítica en las distintas glándulas presentes en aquellos pacientes con diabetes (O' Donnell y Efron, 2012). Asimismo, las similitudes entre los diversos componentes de ambas, como se cita

en la Tabla 1, hacen posible el desarrollo de técnicas diagnósticas alternativas a las ya conocidas.

Tabla 1. Principales componentes de la lágrima, concentración de estos en sangre y su aplicación diagnóstica (Farandos y cols., 2014).

Componentes	Concentración en sangre [mM]	Aplicación Diagnóstica
Glucosa	3.3-6.5	Control de la diabetes
Lactato	0.36-0.75	Isquemia, enfermedades hepáticas
Na+	130-145	Hiper/Hipoartemia
K+	3.5-5.0	Indicador de enfermedades oculares
Mg2+	0.7-1.1	Hiper/Hipomagnasemia
Ca2+	2.0-2.6	Hiper/Hipocalcemia
Urea	3.3-6.5	Función Renal
Piruvato	0.1-0.2	Trastornos genéticos
Dopamina	475x10-9	Glaucoma

La función de las LC como sensores consiste en analizar los componentes del fluido lagrimal, de manera que, mediante un microprocesador se estudia la información que estos proporcionan y dicha información es enviada a un dispositivo que muestra los datos obtenidos (Farandos y cols., 2014).

5.3. Materiales utilizados en la fabricación de Lentes de Contacto.

Durante toda la historia de la contactología, el fin principal de la misma ha sido encontrar un material con el cual se obtenga la máxima comodidad y tolerancia a la LC, consiguiendo la máxima **agudeza visual (AV)** posible.

Uno de los primeros materiales utilizados en la fabricación de estas fue el polimetilmetacrilato o PMMA (Figura 8), el cual fue utilizado para la obtención de las LC rígidas puesto que fueron las primeras en darse a conocer. Este material presentaba ventajas como característica termolábil (moldeable por calor), de manera que podían obtenerse gran cantidad de parámetros a un coste bajo y con una calidad óptica elevada; no obstante, su baja

permeabilidad al oxígeno y la insuficiencia de este para producir un correcto intercambio lagrimal hacían difícil su adaptación.

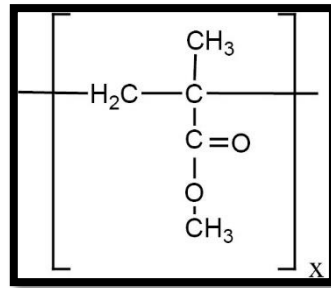


Figura 8. Estructura química del polimetilmetacrilato (PMMA)

Posteriormente se desarrollaron materiales que incorporaban un esqueleto de silicona, que mejoraba las propiedades en cuanto a permeabilidad pero las lentes de contacto se hacían más susceptibles al rallo. Al añadir Acetobutirato de Celulosa (CAB) se consiguió el desarrollo de lentes de contacto con mayor capacidad de adaptación por presentarse como un material menos agresivo; por tanto, más tolerables desde el punto de vista fisiológico, pero también menos resistentes y con mayor tendencia al rayado que las de PMMA.

Las mejoras en relación a la permeabilidad al oxígeno, flexibilidad y humectación se produjeron con la incorporación de acrilatos de silicona y fluorosilicona. Las LC Hidrofílicas se consiguieron a partir de nuevos monómeros, como es el hidroximetil-metacrilato (HEMA), que permiten una mayor tolerancia, un correcto intercambio del fluido lagrimal y una transmisión al oxígeno suficiente.

Más recientemente, se están fabricando lentes de contacto de **hidrogel de silicona**, material que mejora significativamente las propiedades citadas, con respecto a las de tipo hidrogel. Sin embargo, es más difícil, a la hora de la fabricación, establecer los parámetros (*Radio base (Rb)* y *diámetro*) que definen a las LC (Martín, 2005).

Las ventajas y desventajas de las lentes fabricadas con Hidrogel e Hidrogel de Silicona se exponen en la Tabla 2 (Pintor, 2015).

Tabla 2. Ventajas y desventajas del uso de Lentes de Contacto fabricadas a partir de hidrogel o fabricadas con un esqueleto de hidrogel de silicona (Pinto, 2005).

	Ventajas	Desventajas
HIDROGEL	Muy buena humectabilidad Comodidad inicial Material blando y flexible Reduce el número de complicaciones	Deshidratación de la lente Sequedad al final del día Posibilidad de alergias Coeficiente de permeabilidad al oxígeno (Dk) bajo en relación al hidrogel de silicona
HIDROGEL DE SILICONA	Mayor transmisibilidad al oxígeno Menor deshidratación Menor número de depósitos proteínas	Alto coste Mayor rigidez lo que conlleva mayor sensación incomodidad

5.4. Examen preliminar y parámetros para la adaptación de lentes de contacto

Ante cualquier necesidad de adaptación de LC, ya sea refractiva, cosmética, terapéutica o, en nuestro caso, diagnóstica, se han de tener en cuenta una serie de parámetros oculares.

Como todo examen clínico que se precie, este debe comenzar con una correcta anamnesis del paciente.

El examen preliminar en toda adaptación consta de un estudio exhaustivo de la superficie corneal, que, como hemos dicho anteriormente, es uno de los elementos oculares más importantes en este aspecto de la contactología: el estudio se llevará a cabo mediante la realización de una prueba conocida como **queratometría o topografía corneal** (Figura 9), las cuales permiten detectar las características principales de la cara posterior de la córnea (*radios queratométricos*) así como su espesor central en caso de la topografía. La topografía, por su parte, sólo estudia los 3 mm centrales de la córnea, por lo que ofrece una información menos detallada.

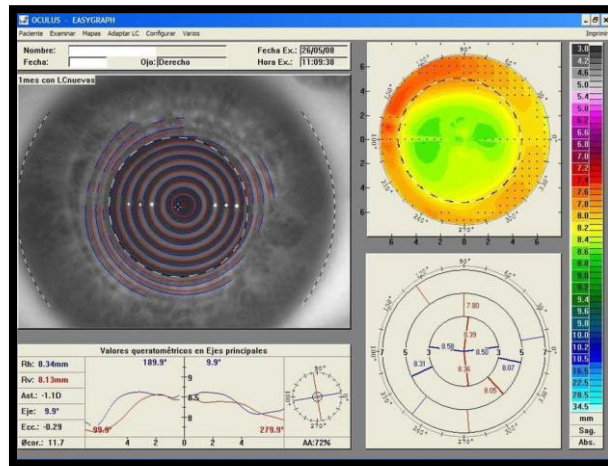


Figura 9. Ejemplo de un mapa topográfico: en la parte inferior aparecen los datos necesarios para su lectura, y en la parte izquierda un mapa que establece una gradación a colores de la curvatura corneal (Centeno, 2013).

En definitiva, se obtendrán con estas pruebas, dos parámetros fundamentales: el radio base que debe presentar la lente de contacto (Rb) y el astigmatismo corneal del paciente en cuestión.

A continuación se debe realizar un examen biomicroscópico o examen con lámpara de hendidura con el fin de obtener información sobre la película lagrimal, el estado de la superficie ocular y de los párpados. La película lagrimal puede ser estudiada con pruebas como:

- Test de Schirmmer. Tiras milimetradas colocadas en el borde palpebral durante 5 minutos (Figura 10.A)
- BUT (Break-up time o Tiempo de Rotura Lagrimal). Prueba cualitativa donde debe observarse la película lagrimal con ayuda de fluoresceína y consiste en medir el tiempo que tardan en aparecer zonas oscuras tras la instilación de fluoresceína. La fluoresceína tiñe de color verde las zonas en las que existe película lagrimal, por lo tanto, el hecho de que aparezcan zonas oscuras, implica ausencia de ésta (Figura 10.B).
- BUT no invasivo. Se proyectan las miras del queratómetro sobre el ojo del paciente y se observa el tiempo que tardan en deformarse por alteración de la película lagrimal por ausencia del parpadeo.

A)



B)

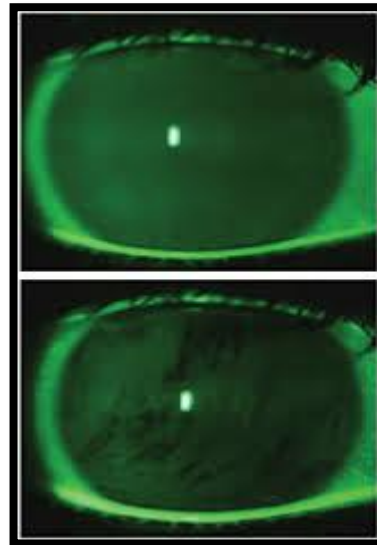


Figura 10. A) Tiras utilizadas en el test de Schirmer. **B)** Tiempo de rotura lagrimal (BUT)

Posteriormente se debe calcular el diámetro del iris visible, mediante su medición con una regla (Bennet y Henry, 2014).

6. LENTES DE CONTACTO COMO SENSORES DE LA GLUCOSA

La **Diabetes** es uno de los trastornos metabólicos más comunes a nivel mundial, con una incidencia que supera los 200 millones de personas afectadas. Esta enfermedad provoca una resistencia de los tejidos a la insulina, lo que deriva a una disminución del metabolismo de la glucosa (Phanse y cols., 2015).

Los estudios realizados establecen una relación entre la alteración de la película lagrimal y la diabetes, así como un desorden en la estructura y composición del epitelio y endotelio corneal junto con una atrofia del nervio óptico. Recientemente se ha estudiado la composición de la glucosa y su relación con los componentes del fluido lagrimal, se puede monitorizar el control metabólico de manera no invasiva, mediante el uso de lentes de contacto fabricadas a partir de polímeros de hidrogel con elementos sensibles a la glucosa o a través de nanotecnología insertadas en las lentes.

El método estándar de control de la diabetes es mediante un dispositivo conocido como glucómetro que, a través de una aguja, transfiere la sangre y realiza una lectura del nivel de glucosa en ésta. En ocasiones, este proceso puede ocasionar un estrés físico y mental al

paciente (Du, y cols., 2016). Por ello y con el fin de hacer este procedimiento diario más cómodo y menos invasivo, se ha estudiado la posibilidad de analizar otros fluidos corporales como alternativa, siendo la lágrima el más aceptado. Por ello, se ha pensado en el uso de lentes de contacto, pues se encuentran de manera permanente en contacto con la lágrima. En la figura 11 encontramos un ejemplo de este tipo de lentes de contacto.

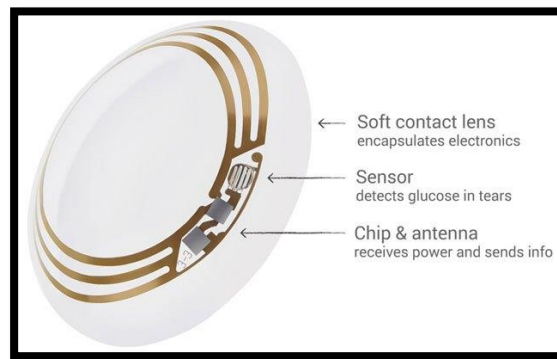


Figura 11. Estructura de una LC capaz de monitorizar cambios de la glucosa en sangre (Sanz, 2015).

Las LC como sensores de glucosa pueden clasificarse en función de su principio de detección (Farandos y cols., 2014):

- a. Sensores de fluorescencia
- b. Sensores holográficos
- c. Sensores con matriz de cristal fotónico
- d. Sensores de detección electroquímica

6.1. Sensores de fluorescencia.

March, Mueller y Herbrechtsmeier (March y cols., 2004) realizaron un ensayo basado en una unión competitiva entre la glucosa y fluoresceína con el fin de monitorizar la glucosa. En definitiva, el sensor de glucosa se compone de un polímero en el interior de una lente de contacto blanda. Durante el porte de la LC, este se ilumina con un dispositivo de mano: la luz emitida resultante se relaciona con los niveles de glucosa en sangre gracias a un diodo detector.

Más recientemente se ha estudiado la posibilidad de controlar la concentración de glucosa a partir de fluoresceína mediante el uso de **lentes intraoculares** (O'Donnell y cols., 2012). Este tipo de LC ha recibido gran acogida gracias a la versatilidad, la compatibilidad y la especificidad de la respuesta proporcionada.

Rabinovitch, March y Adams (March y cols., 1982) describieron como alternativa el uso de **lentes de contacto esclerales** para determinar el nivel de glucosa en el Humor Acuoso (HA), la cual contendría una fuente de luz, polarizadores y unidades ópticas que medirían de forma constante la glucosa gracias al drenaje constante del mismo. Sin embargo, esta lente no se llegó a desarrollar empíricamente.

Se continúa investigando la posibilidad de incluir a este dispositivo un mecanismo LED (Light-emitting diode o diodo emisor de luz), de manera que este se ilumine cuando los niveles de glucosa en sangre se encuentren por encima o por debajo del umbral de normalidad (Otis y cols., 2014).

6.2. Sensores holográficos.

Los sensores holográficos son dispositivos capaces de transformar las longitudes de onda, de manera que, difractan la luz ultravioleta hasta el infrarrojo. De esta forma y aplicado al tema que nos ocupa, son capaces de detectar y analizar diferentes componentes de la sangre, como por ejemplo, la glucosa.

Un sensor holográfico es capaz de cambiar sus propias características ópticas en presencia de un componente determinado, en definitiva y en términos prácticos, es capaz de cambiar su brillo o color ante cualquier alteración presente.

Resultan especialmente útiles en LC pues éstos precisan de medios transparentes y no polarizados para que la luz sea capaz de pasar a través de este.

Estos sensores precisan de una capa de emulsión que actúa a modo de sistema de grabación, capaz de almacenar información de la luz como una imagen. Entre los materiales más utilizados para la fabricación de este sistema se encuentra el **poli-2-hidroximetilmetacrilato (pHEMA)**, polímero capaz de expandirse en presencia de agua, y de esta forma, actúa como un hidrogel, y, por tanto, ideal para la fabricación de LC; y la **poli(acrilamida) (pAAm)**, uno de los principales materiales utilizados actualmente en la fabricación de LC blandas (Yetisen y cols., 2014).

De esta forma se produjo el primer prototipo de LC con un sensor holográfico, fabricadas a partir de fotopolimerización. En la Figura 12 se muestra los compuestos utilizados en la fabricación de una LC con sensor holográfico (Farandos y cols., 2014).

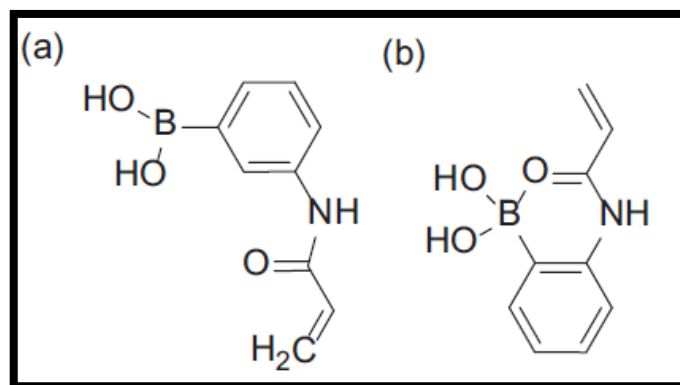


Figura 12. Derivados del ácido borónico utilizados en la fabricación de LC con sensores holográficos para monitorizar los niveles de glucosa. **a)** Ácido 3-APB (Ácido 3-acrilofenilborónico). **b)** Ácido 2-APB (Ácido 2-acrilofenilborónico).

6.3. LC con una matriz de cristal Fotónico

El material de detección de este tipo de sensores consiste en una matriz de cristales coloidales insertados en una base de hidrogel. Esta matriz difracta la luz, y, según el color obtenido e iluminándolo con un haz de luz blanca, se compara con una escala estandarizada en función de la concentración de glucosa en sangre.

Actualmente el material de detección se basa en una matriz de cristal fotónico y fuerzas iónicas. El sensor se fabrica a partir de un derivado del fluoratoborónico (Figura 13) (Alexeev y cols., 2004).

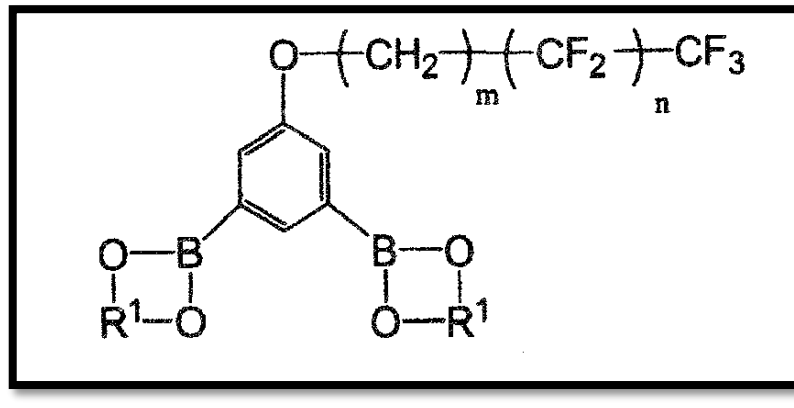


Figura 13. Estructura química del Fluorato Borónico.

6.4. Sensores Electroquímicos.

El desarrollo de la industria de los materiales semiconductores ha hecho posible el avance en lo que a LC como sensores se refiere (Farandos y cols., 2014). Las LC basadas en el principio de electrodetección enzimática adquiere una gran importancia debido a su alta selectividad a la glucosa.

Alternativamente al resto de LC descritas, estas son fabricadas a partir de métodos de microfabricación o serigrafía. No obstante este tipo de LC realiza una medición con un rango de error elevado, debido principalmente a las interferencias producidas por otros componentes de la lágrima (como el ácido ascórbico) que generan señales del mismo orden de magnitud que la concentración de la glucosa en el fluido lagrimal (Patel y cols., 2011).

En 2014, Otis y BabakParviz, científicos pertenecientes a la empresa Google, establecieron la posibilidad de implantar este tipo de LC, pero sin el uso de fluoresceína (Otis y cols., 2014). Plantearon esta posibilidad como una LC en la cual se inserta un microchip inalámbrico y un sensor de glucosa, ambos entre las capas de material de la lente. Los prototipos iniciales detectan cambios en los niveles de glucosa por segundo.

El diseño de este tipo de LC se basa en un sensor de glucosa miniaturizado situado entre las dos capas de hidrogel que componen la lente. Dicho sensor se conecta a una batería y a un chip, colocados de forma circular alrededor de la pupila y el iris. Se permite el filtrado de la lágrima a través de una pequeña incisión situada en un lateral de la lente (Figura 14).

La información recogida por el sensor se transmite a un dispositivo portátil a través de la tecnología conocida como *RFID* (Radio Frequency Identification o tecnología de identificación remota o inalámbrica) con una velocidad de una medida por segundo (Sanz, 2015).

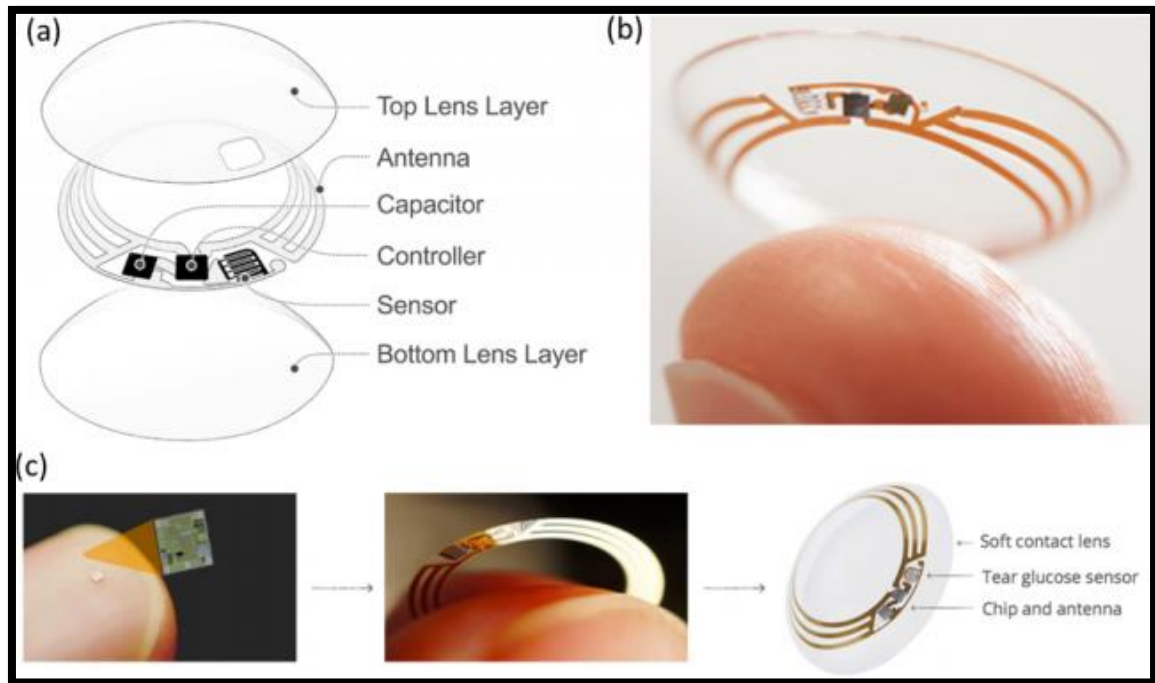


Figura 14. Estructura de las LC con sensor electroquímico a) esquema de la estructura b) prototipo real c) microchip implantado en la LC y anillo colocado alrededor del iris y pupila (Sanz. 2015).

7. LENTES DE CONTACTO COMO SENSORES DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR

El **glaucoma** es una de las principales causas de pérdida de visión en el mundo. Esta enfermedad, cuyo síntoma principal es el aumento de la **Presión Intraocular (PIO)**, presenta etapas que oscilan desde una disminución del campo visual a causa de la atrofia de las células ganglionares de la retina y excavación del disco óptico, hasta la completa pérdida de visión en etapas más tardías.

Entre los factores de riesgo de esta enfermedad, el control de la PIO es el único controlable, por tanto, resulta indispensable monitorizar y controlar los valores de PIO. (De Smedt, 2015).

Aunque la patogénesis del glaucoma no está bien definida, se conoce que el nivel de PIO está relacionada con la tasa de muerte de las células ganglionares de la retina. El equilibrio entre la

secreción y el drenaje del humor acuoso (HA), tanto por la malla trabecular como por la vía uveoescleral, determina el valor de este parámetro (Figura 15). Se considera por tanto, la existencia de dos tipos de glaucoma (Weinreb y cols., 2014):

- Glaucoma de ángulo abierto, en el cual la malla trabecular se encuentra obstruida, y por tanto, el HA no se drena correctamente.
- Glaucoma de ángulo cerrado, en cuyo caso, el HA no es capaz de drenarse por la alteración de la vía uveoescleral.

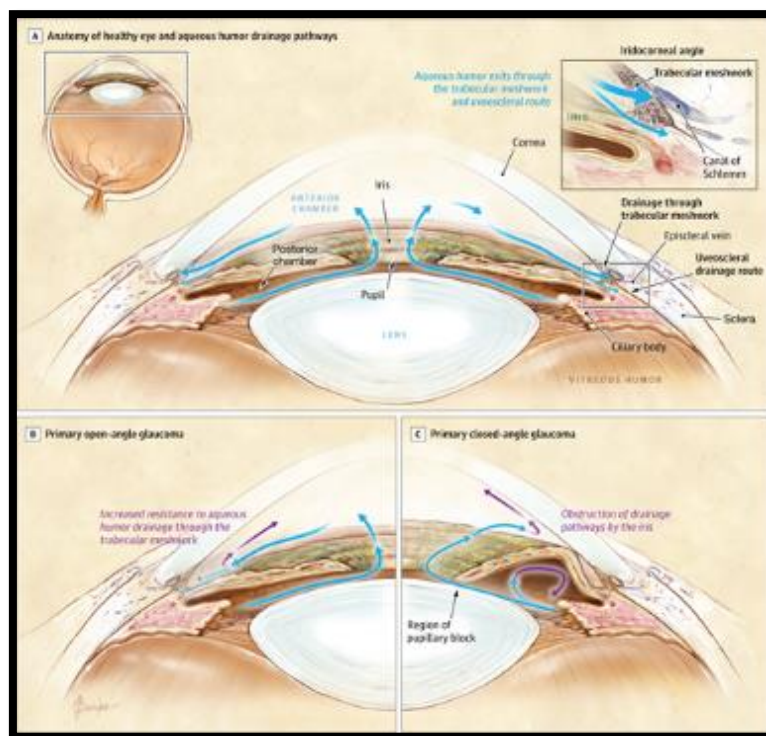
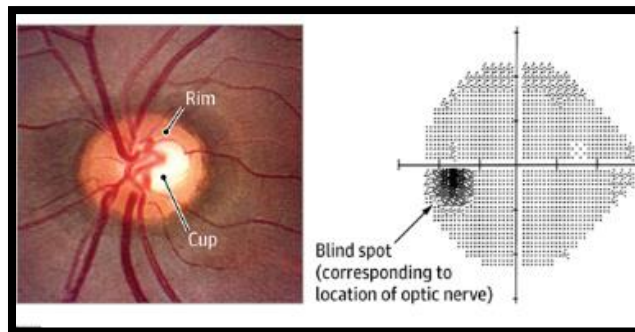


Figura 15. Esquema del drenaje del humor acuoso.

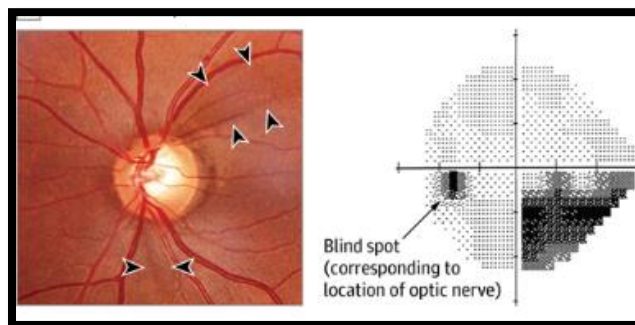
En ambos tipos de glaucoma, el déficit de renovación del HA implica un aumento de la PIO, y en consecuencia un aumento de la tasa de muerte de las células ganglionares de la retina. Este hecho induce a un deterioro progresivo del campo visual (CV), que por lo general comienza en la periferia media y evoluciona hasta inhibir completamente la visión del sujeto, dejando tan sólo una isla central de visión (Weinreb y cols., 2014).

En la Figura 16 se muestra el deterioro del CV y el fondo de ojo de un paciente con glaucoma:

A. Fondo de Ojo y campimetría de un paciente sin glaucoma.



B. Fondo de ojo y campimetría de un paciente con un Glaucoma en un estadio inicial (afectación periférica del campo visual).



C. Fondo de ojo y campimetría de un paciente con un glaucoma desarrollado.

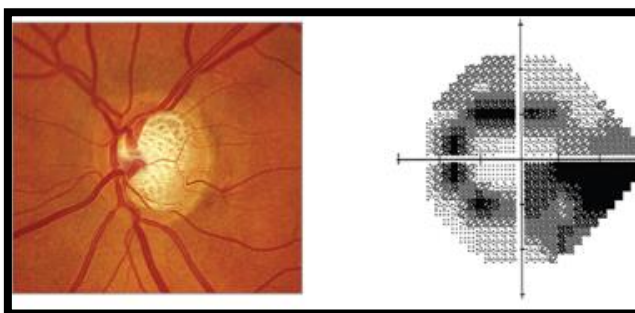


Figura 16. Esquema del fondo de ojo y campo visual en diferentes etapas del glaucoma.

La forma más común de medición de la PIO es mediante el uso de un Tonómetro de Goldman, cuyo inconveniente principal es la incapacidad para determinar variaciones en periodos relativamente cortos de tiempo.

Actualmente se ha desarrollado otro método menos invasivo para el control de este parámetro, una LC hidrofílica con un sensor incorporado capaz de detectar cambios de la presión intraocular.

Se ha establecido una división de estas lentes de contacto en función del tipo de sensor del que constan (Farandos y cols., 2014):

- 7.1. Lentes de contacto con sensores capacitivos
- 7.2. Lentes de contacto con sensores piezoeléctricos
- 7.3. Lentes de contacto con sensores medidores de la deformación
- 7.4. Lentes de contacto con un sensor de microinducción

7.1. LC con sensores capacitivos.

Un tipo de LC capaces de monitorizar la PIO fueron aquellas que integran **sensores capacitivos** en su estructura. Este tipo de sensores se han desarrollado a partir de la curvatura de la córnea, la cual está relacionada con la PIO.

Se fabrican por moldeo a partir del poli-2-hidroxietil metacrilato (pHEMA) (Figura 17), de tal forma que se obtiene una LC con un material suficientemente permeable al oxígeno como para ser portada por el periodo relativamente largo de tiempo (Chiouy cols., 2015).

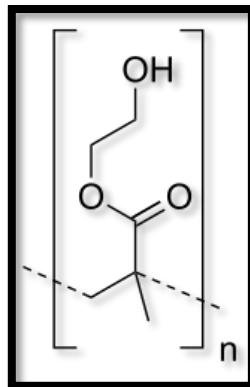


Figura 17. Estructura química del poli-2-hidroximetilmetacrilato (pHEMA).

La LC cuenta con una bobina inductiva y electrodos dentro de una estructura de cobre introducida en la capa de detección de la LC. Para asegurar que la LC sea compatible con el ojo humano, esta capa se recubrió con Parileno-C. El sensor detecta los cambios de presión que se producen entre la lente (Figura 18 y 19) y la córnea y envía la información a un dispositivo mediante conexión inalámbrica (Farandos y cols., 2014).

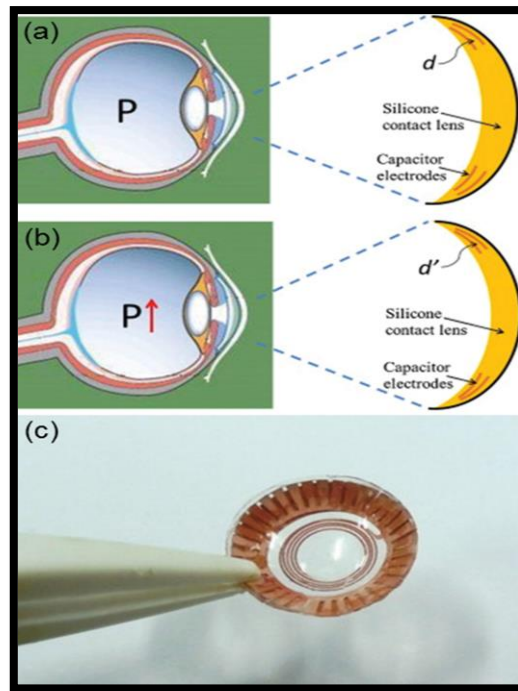


Figura 18. a) y b) Diagrama de funcionamiento de las LC con sensores capacitivos. c) Prototipo de LC (Farandos y cols., 2014).

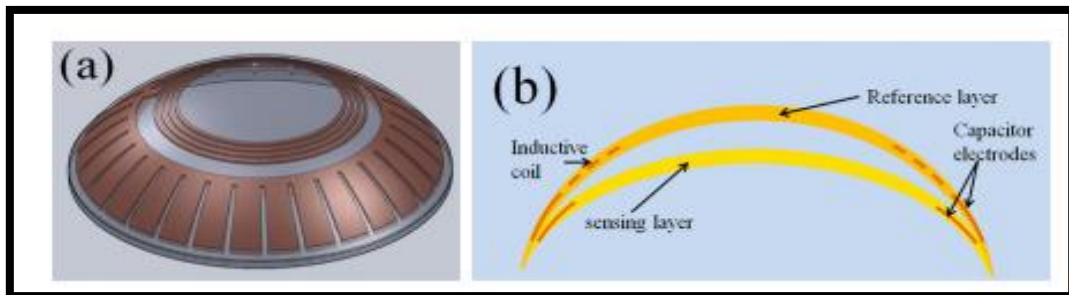


Figura 19. a) Prototipo realizado por ordenador de la LC con sensor capacitivo. b) El elemento de detección se encuentra integrado bajo una doble capa de silicona (Cheny cols., 2013).

7.2. LC con sensores piezoeléctricos.

Existe otro tipo de LC capaz de controlar los cambios de PIO: LC con sensores piezoeléctricos, cuyo mecanismo de medición es igual al anterior, salvo que el material en el que se encuentra el sensor se encuentra entre una doble capa de material gas permeable (lente rígida).

Este tipo de LC presentan la ventaja de tener una gran vida útil, sin embargo, son susceptibles a la degradación por la temperatura a la que se encuentran expuestos así como por el uso que se le dé a la misma (Farandos y cols., 2014).

7.3. LC con Sensores medidores de la Deformación.

Este tipo de LC utiliza mecanismos medidores de la tensión ante cambios producidos en la curvatura de la córnea.

La Lente integra cuatro medidores de la deformación entre dos capas de silicona:

- ❖ Dos sensores encargados de la medición de la variación de la curvatura de la córnea
- ❖ Dos sensores medidores de la tensión.

De esta forma se duplica la sensibilidad de la lente a los posibles cambios producidos por un aumento de la PIO (Farandos y cols., 2014). La LC envía una señal de salida correspondiente a la deformación producida, que es proporcional al aumento o disminución de la PIO. Esta señal es leída y transcrita por un dispositivo portátil que lleva el paciente (Leonardi y cols., 2009).

El sensor se encuentra integrado en una capa de Platino-Titanio (Pt-Ti) y recubiertos de una capa de polimida, de manera que sea biocompatible para el paciente. En estas lentes la comunicación entre el sistema de medición interna y el dispositivo externo (encargado de la lectura de los resultados) se realiza de forma inalámbrica gracias a una antena integrada en la LC, mediante una técnica de electro-deposición (Leonardi y cols., 2009). En la Figura 20 se muestra un prototipo de este tipo de LC y en la Figura 21 una LC sensor colocada en el ojo izquierdo de un paciente.

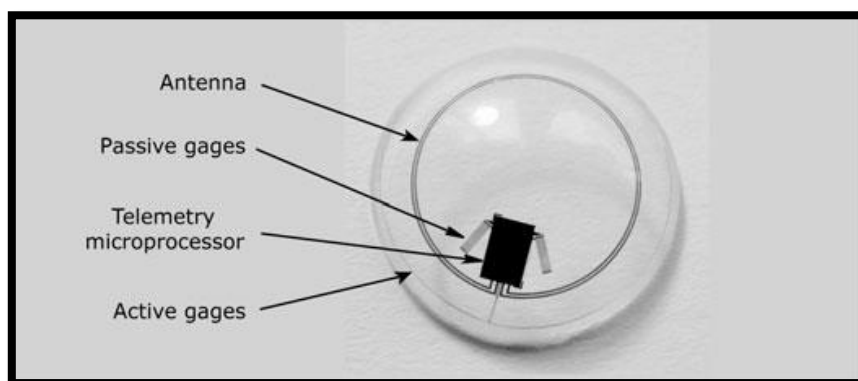


Figura 20. Esquema de una LC con un sensor medidor de la deformación mecánica

(Leonardi y cols., 2009).



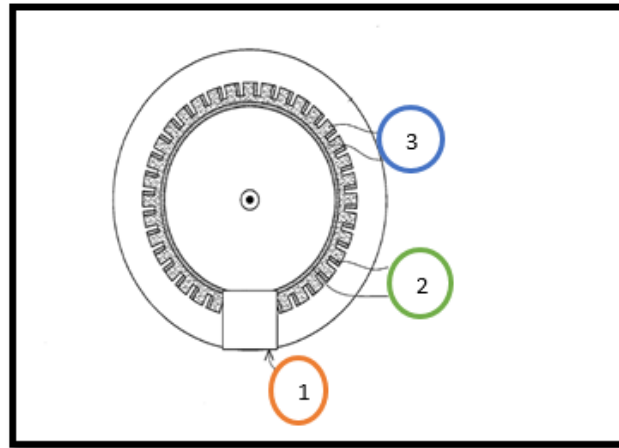
Figura 21. LC sensor desarrollada por Leonardi y cols (Leonardi y cols, 2009) a la que denominaron *Triggerfish* (Sensimed,Switzerland).

7.4. LC con sensores de microinducción.

La diferencia de este tipo de LC respecto a las anteriormente descritas, es que ésta no utiliza los cambios de curvatura de la córnea como base ante un cambio en la PIO, sino que estudia y valores los cambios de inductancia que se produce en el material de detección de la lente, estos sí, como resultado de una variación en la curvatura, y por tanto, una variación en la PIO.

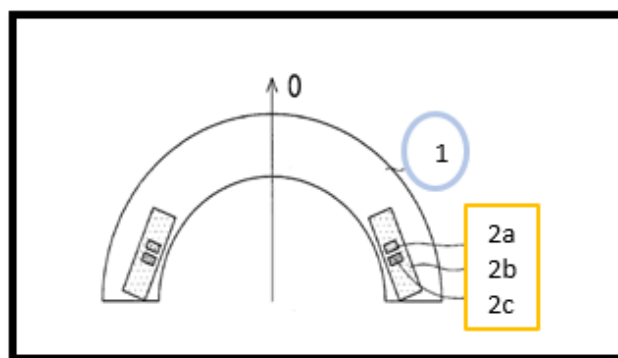
La unidad de detección de ese tipo de LC se encuentra formada por una capa de electrodos y una capa dieléctrica. Esta unidad detecta los cambios de capacitancia que se encuentra correlacionada con las variaciones de la PIO. La capa de electrodos, se encuentra a su vez formada por otras dos capas de electrodos eléctricamente aisladas la una de la otra. Todo esto

se encuentra integrado en la LC blanda capaz de ser tolerada por el paciente. Asimismo estas lentes también disponen de un circuito de lectura (Figuras 22 y 23).



1. Circuito de Lectura: debe de estar dispuesto en una posición adecuada y conectada eléctricamente a la unidad de detección.
2. Primera capa de electrodos.
3. Segunda capa de electrodos.

Figura 22. Esquema de la LC desde una vista superior (Chiu y cols., 2015).



0. Centro de la LC.
1. Estructura de LC Blanda.
2. Unidad de detección:
 - 2a. Segunda Capa electrodos.
 - 2b. Capa dieléctrica.
 - 2c. Primera capa electrodos.

Figura 23. Vista en sección Transversal de la LC (Chiu y cols., 2015).

8. CONCLUSIONES

El uso lentes de contacto por parte de pacientes con alteraciones visuales ha crecido de manera exponencial en los últimos años. Tanto es así, que la investigación acerca de esta área ha querido ir más allá y conseguir lentes capaces de diagnosticar y dirigir un tratamiento eficaz a determinados déficits que pueden llegar a alterar la vida diaria de una persona. Este desarrollo ha sido posible gracias al estudio e investigación tanto en el ámbito de la bioquímica, respecto al análisis del fluido lagrimal y su relación con la glucosa en sangre; como en el de la física, mediante el estudio de nanoestructuras y sensores de microinducción capaces de ser integrados en estructuras tan pequeñas como es una LC.

Se consideran una vía de tratamiento, que en un futuro no muy lejano, pueden ser un sustituto a los ya establecidos hasta la fecha; y para ello, es necesario combinar los conocimientos sobre las propias LC, así como la fisiología del ojo humano y los factores psicológicos que afectan al paciente. Entre estos últimos, la necesidad que presentan de mejorar su forma de vida y la motivación ante un tratamiento revolucionario y novedoso.

Este tipo de LC deben garantizar la comodidad en cuanto a uso y transmisión de datos, sin embargo, dado que cada una precisa un sistema diferente de toma de datos, entre ellas pueden existir diferencias de medida; asimismo, deben de ser prácticas en cuanto a uso, fabricadas a partir de materiales sintéticos y ser biocompatibles con el ojo humano. Todo ello conlleva al desarrollo de un material de detección con una alta selectividad y sensibilidad, y que no provoque efectos adversos en el portador de la LC.

Por otra parte, deben contar con un sistema de alimentación y lectura inalámbricas con el fin de que puedan ser manipulados por el propio paciente, como pueden ser teléfonos móviles o tabletas. La principal ventaja del uso de este tipo de LC es que constituyen un método de detección de mínima invasividad y control continuo, de manera que se puede mantener un registro a tiempo real del parámetro que se desee controlar y para el que se use la lente.

Las tecnologías relacionadas con las LC como sensores aún precisan un desarrollo más amplio hasta ser prescritas como alternativa a los tratamientos tradicionales de la diabetes y la presión intraocular. Es de esperar que estas técnicas de diagnóstico sean una alternativa real en un futuro no muy lejano, debido a los grandes avances que se están alcanzando en los últimos años en este campo, y que también se están produciendo en las LC liberadoras de fármacos.

9. BIBLIOGRAFÍA

Acera A, Vecino E. The tear biomarkers, as source of information for the ocular surface. The tears as mirror of the eye? Arch Soc Esp Oftalmol (English Edition). 2012; 87(6): 171-172.

Alexeev V, Das S, Finegold DN y Asher SA. Photonic Crystal Glucose-Sensing Material for Noninvasive Monitoring of Glucose in Tear Fluid. Clin Chem. 2004; 50(12):2353-2360.

Bennet ES, Henry VA. Clinical Manual of contact lenses. 4th edition. Philadelphia: WoltersKluwer/Lippincott Williams &Wilkins; 2014.

Brent w, David Z, Isla O. Control de glucosa en sangre. 2015. [Consultado en mayo de 2016].
Disponibile en:
https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_presentations/100220_1.htm

Centeno E. diario ABCV: Lentes Orto-K. [Internet]. 2013. [Consultado el 17 mayo de 2016].
Disponibile en:
<http://diarioabcv.blogspot.com.es/2013/11/lentes-orto-k.html>

Chen G, Chan I, Lam D. Capacitive contact lens sensor for continuous non-invasive intraocular pressure monitoring. Sens. Actuators. 2013; 203: 112-118.

Chiou JC, Huang YC, Yeh GT. A capacitor-based **sensor** and a **contact lens** sensing system for intraocular pressure monitoring. J Micromech Microeng. 2015; 26(1): 015001.

Chiu J, Yang T, Huang Y, Yeh G. Non-invasive intraocular pressure sensor. United State. Patent application publication; 2015. US 2015/0087953A1

De Smedt S. Noninvasive intraocular pressure monitoring: current insights. OPTH. 2015; 9:1385-1392.

Du Y, Zhang W, Wang M. Sensing of Salivary Glucose Using Nano-Structured Biosensors. Biosensors. 2016; 6(1): 2-14.

Durán de la Colina, JA. Complicaciones de las lentes de contacto. 1ª edición. España. Ediciones Díaz de Santos; 1998

Farandos N, Yetisen A, Monteiro M, Lowe C, Yun S. Contact Lens Sensors in Ocular Diagnostics. Adv. Healthcare Mater. 2014; 4(6):792-810.

Leonardi M, Pitchon E, Bertsch A, Renaud P, Mermoud A. Wireless contact lens sensor for intraocular pressure monitoring: assessment on enucleated pig eyes. Acta Ophthalmol. 2009; 87(4): 433-437. Switzerland

López García J, García Lozano I, Martínez Garchitorena J. Estimación del Grosor de la capa Lipídica lagrimal mediante colores interferenciales en distintos tipos de ojo Seco. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003; 78(5).

Lovera M, Carrón A, Ayala RM. Comparación entre el tonómetro de no contacto y de aplanación de Goldman en el consultorio oftalmológico.

March W, Mueller A, Herbrechtsmeier P. Clinical trial of a noninvasive contact lens glucose sensor. Diabetes Technology and Therapeutics. 2004; 6(6):782–789.

March WF, Rabinovitch B, Adams RL. Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: Part II. Animal Studies and the Scleral Lens. *Diabetes Care*. 1982; 5(3):259–265.

Martín Herranz, R. *Contactología Aplicada: un manual práctico para la adaptación de lentes de contacto*, 1: 20-25. Madrid: Imagen y comunicación multimedia; 2005

O'Donnell C, Efron N. Diabetes and Contact Lens wear. *Clinical and Experimental Optometry*. 2012; 95(3):328-337.

Otis B, Parviz B. Introducing our smart contact lens project. Official Google Blog: Insights from Googlers into our products, technology, and the Google culture, 2014. [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en:

<https://googleblog.blogspot.com.es/2014/01/introducing-our-smart-contact-lens.html>

Parva J, Gunjan P, KhushbooP, Shivani P, Hitesh J, Prasanna P. Ophthalmic Glucose Monitoring System: A Novel Diagnostic Approach for Diabetes. *IJRSET*. 2014; 3(3): 10287-10295.

Patel J, Gray B, Kamiska B, Gates B. Flexible three-dimensional electrochemical glucose sensor with improved sensitivity realized in hybrid polymer microelectromechanical systems technique. *J Diabetes Sci Technol*. 2011; 5(5):1036-1043.

Phanse MA, Patil M, Abbulu K. Synthesis, characterization and evaluation of the suppression of insulin resistance in Type-II diabetes mellitus animals by treatment with metal complex. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2015;23(3):420-425.

Pinto R. Una nueva Generación en Hidrogeles de Silicona. Primera parte. *Imagen Óptica: Periodismo con visión*. [Consultado en abril de 2015]. Disponible en:

<http://www.imagenoptica.com.mx/pdf/revista43/nueva.htm>

Puell Marín, MC. El Sistema Óptico del Ojo y la Visión Binocular. 1ª edición. Editorial Complutense de Madrid; 2006.

Richter G, Coleman A. Minimally invasive glaucoma surgery: current status and future prospects. OPTH. 2016; 10: 189-206.

Sánchez A, Muñoz L. Evolución histórica de las lentes de contacto. Arch Soc Esp Oftalmol. 2012; 87(8):265-266. Madrid.

Sanz JJ. Contact lenses to monitor glucose levels: A sweet solution for diabetic patients? Mapping ignorance, 2015 [Consultado en Abril de 2016]. Disponible en:

<http://mappingignorance.org/2015/01/02/contact-lenses-monitor-glucose-levels-sweet-solution-diabetic-patients/>

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. JAMA. 2014; 311 (18): 1901-1911.

Yetisen A, Naydenova I, Vasconcellos F, Blyth J, Lowe C. Holographic Sensors: Three-Dimensional Analyte-Sensitive Nanostructures and Their Applications. Chem Rev. 2014; 114(20): 10654-10696.

Young T. On the mechanisms of the eye. Phil Trans Royal Soc Lond. 1801; 91: 23-88.

