

Farmacología Ocular



Carlos Cortés Valdés
Alfonso Arias Puente

José Luis Encinas Martín
Julián García Feijóo

FARMACOLOGÍA OCULAR

C. Cortés Valdés

Doctor en Medicina y Cirugía
Profesor Titular de Oftalmología
Jefe Departamento de Oftalmología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto Oftálmico
Madrid. España

A. Arias Puente

Doctor en Medicina y Cirugía
Profesor Titular de Oftalmología
Jefe Servicio de Oftalmología
Fundación Hospital Alcorcón
Madrid. España

J. L. Encinas Martín

Doctor en Medicina y Cirugía
Profesor Titular de Oftalmología
Jefe Servicio de Oftalmología
Hospital Puerta de Hierro
Madrid. España

J. García Feijóo

Doctor en Medicina y Cirugía
Catedrático de Oftalmología
Hospital Clínico San Carlos
Madrid. España

**LXXXIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología
2007**

PRÓLOGO

Tenia yo organizada mi vida cotidiana a la medida, más o menos, de mis deseos, cuando a los postres de una comida me engatusaron para enjaretar unos cuantos párrafos. La conversación discurría entre caballos, oftalmología y arte. Sé que Carlos Cortés considera a los *houyhnhms* criaturas cercanas a la perfección de la naturaleza, casi obras de arte; tema, este, que le place. No tengo idea clara de la prelación de tales aficiones. No monto a caballo; no sé si la escuela de Barbizon fue realmente la precursora del impresionismo; si se, en cambio, que me facoemulsificará.

La separación entre las artes y las ciencias es más una conveniencia que una necesidad. En la cultura Occidental –y de manera más aparente en las civilizaciones Orientales– arte, ciencia y tecnología han formado siempre un todo integrado; cada una de ellas ha fructificado a partir de conceptos paralelos y de un impulso, común y activo, de creación. Las artes y las ciencias han influido unas en otras, reciprocamente, a través de los tiempos. La belleza ha calado en el entramado de las teorías científicas y en el diseño de las máquinas, y los artistas han incorporado las ideas científicas y los avances tecnológicos en sus procesos creativos; valgan los ejemplos de Gunther von Hagens y su *Body world*, el *Epizoo* de Marcellì Antùnes Roca y las muestras –*Move36*, *Transgenic art* o *Genesis*– del *Bio arte* de Eduardo Kac. Este diálogo tácito entre arte, artesanía, ciencia y tecnología (ingeniería) existe porque esas cuatro actividades han florecido, en términos generales, a la vez. En Occidente, las grandes épocas de descubrimientos científicos y de creaciones artísticas pertenecen a la Grecia Clásica (600-300 aC), al Renacimiento (siglos XIV-XVII), al Barroco (siglo XVII) y a la transición del siglo XIX al siglo XX.

La belleza puede ser un criterio para juzgar la verdad científica. Cuando en 1985 Harold W Kroto (n 1939) y Richard E Smalley (1943-2005) enviaron su trabajo sobre la estructura de una «nueva» forma del carbono (C_{60}) para su publicación en *Nature*, carecían de la evidencia científica que probará que la nueva estructura fuera similar a un balón de fútbol. Pero la solución propuesta era tan bella que debería ser cierta, como años más tarde se comprobó: Kroto y Smalley, junto con Ro-

bert F Curl (n 1933), recibieron el Premio Nobel de Química 1996 por su descubrimiento de los fullerenos. Los autores denominaron a la estructura sugerida «buckminsterfullereno» (fullereno) en homenaje al gran visionario de la arquitectura y de la ingeniería Richard Buckminster Fuller (1895-1983). Lo extraordinario es que *Nature*, una de las revistas científicas más prestigiosas del mundo, aceptó el artículo para su publicación sobre una base estética más que científica. Y no es el único caso. Los ingenieros a menudo buscan la solución más bella porque, normalmente, suele ser la más económica; algunos puentes, por ejemplo, son auténticas obras de arte.

Existen en arquitectura unas estructuras denominadas tensegridales que son mecánicamente estables; ello no por la resistencia de sus componentes sino porque la estructura global distribuye y compensa el estrés mecánico. Tales estructuras pertenecen a dos categorías. Una es la originalmente diseñada en el estudio de RB Fuller: la cúpula geodésica –el pabellón de EEUU en la Exposición Universal de Montreal de 1967 o, más próxima, la bóveda del museo Salvador Dalí (1904-89) en Figueres– que, en su versión extrema, cerrada, corresponde a los fullerenos citados. Las cúpulas geodésicas se construyen mediante el ensamblaje de elementos básicos rígidos –triángulos, pentágonos o hexágonos– que, en el continuo estructural, soportan indistintamente tensión o compresión. La segunda categoría de las estructuras que nos ocupan se debe al escultor Kenneth Snelson (n 1927). En las elegantes esculturas de Snelson los elementos estructurales que soportan tensión –elementos elásticos– son distintos a los que resisten compresión –elementos rígidos–. Las estructuras tensegridales de ambas categorías comparten un hecho crítico: la tensión se transmite constantemente a todos los miembros de la estructura. Arquitectura y escultura tienen fiel reflejo en el mundo natural, en el que un conjunto de reglas de construcción universales guían el diseño de las estructuras orgánicas, desde simples moléculas de carbono hasta complejas células y tejidos. La cápside viral, el citoesqueleto, un grano de polen o el cuello de una jirafa, son bellas estructuras arquitectónicas tensegridales.

El ojo, además de «engordar el caballo» —«Pero no exijamos proezas inútiles. No seas excesivo en tus exigencias, comentaba Johann W von Goethe (1749-1832) al Dr. Carlos Cortés; aprende a conocer los pensamientos del noble animal que deseas montar»— ofrece un banco de pruebas excepcional a la tensegridad. La retina es uno de los mejores ejemplos de organización modular en el marco de la circuitería neural; estructura modular que permite realizar procesamientos en paralelo. A partir de ello se ha desarrollado un modelo matemático que aprovecha las características mecánicas de las neuronas retinianas y las de las interacciones y solapamientos dendríticos entre las células de la retina. El modelo se centra en las acciones de las fuerzas mecánicas locales del citoesqueleto neuronal. El citoesqueleto es una estructura con elementos elásticos y rígidos que se combinan de acuerdo al concepto de tensegridad; ello sobre dos hechos: que el solapamiento dendrítico se realiza de manera que favorece la distribución uniforme de las neuronas retinianas, y que el solapamiento dendrítico es la única causa del movimiento neuronal sobre la superficie de la retina. Este solapamiento depende del crecimiento de las neuritas, debido a la deformación del citoesqueleto. Los resultados del modelo concuerdan con los resultados experimentales que apoyan el concepto que interacciones mecánicas locales y solapamientos dendríticos son capaces de transformar una distribución aleatoria de células en otra de mosaicos regulares.

El que las células, solas o formando tejidos, están sometidas a fuerzas mecánicas —presión hidrostática, tensión, compresión, torsión, vibración o cizallamiento— a las que deben responder y adaptarse. Para una célula, ser mecanosensible le permite responder a las fuerzas que la agobian desde su vecindad inmediata. Percibir tales estímulos mecánicos y convertirlos en señales que enjareten una respuesta adecuada, se denomina mecanotransducción. Algunas células sensoriales se han especializado en mecanotransducción: deflexiones mínimas de las células ciliadas auditivas mecanotransducen una cascada de señales que permite oír, y receptores pacinianos cutáneos transducen presión en sensación táctil. Pero la mayoría de las células mecanosensibles no están especializadas en dicha función; osteoblastos, endotelioscitios arteriales, cardiomiocitos, miocitos arteriales o macrófagos alveolares tipo II, pertenecen a este amplio grupo. Cuando, en el síndro-

me del túnel carpiano, el nervio mediado está sometido a presiones ≥ 30 mmHg, el entramado celular nervioso produce miocilina en respuesta al estrés e incremento de la presión hidrostática. Las características viscoelásticas de las membranas celulares, los receptores membranares y el citoesqueleto son los actores principales de la partitura tensegridal; ello, en relación inseparable del entrono y de tal manera que matriz extracelular (MEC) y citoesqueleto forman un continuo funcional. En este contexto, numerosos componentes oculares disponen de dispositivos tensegridales.

Miopía axial y glaucoma son claros ejemplos de baropatía tensegridal ocular. La elongación axial en el ojo miópico se asocia con una remodelación de la estructura de la esclerótica, que disminuye su resistencia a la expansión en respuesta a variaciones de la presión intraocular (PIO) y que resulta en elongación axial. Los miofibroblastos escleróticales protegen contra la progresión de la miopía. A nivel de expresión génica, estudios con micromatrices —*microarrays*— de fibroblastos de la esclerótica muestran cambios en la expresión génica tras periodos cortos —30 min.— y largos —24 h— de estrés de estiramiento. Los genes involucrados expresan receptores y canales de agua membranares, proteína quinasas, factores de crecimiento/diferenciación celulares, proteínas de la MEC, enzimas reguladoras del metabolismo de lípidos y de proteínas y factores de transcripción, que pudieran estar implicados en el remodelamiento de la esclerótica que ocurre durante la miopía axial. Glaucoma es una neuropatía óptica que tiene como base una lenta y progresiva pérdida de células ganglionares retinianas (CGRs) y sus axones; su factor de riesgo principal es el incremento de la PIO que, principalmente a nivel de lámina cribosa, induce apoptosis en las CGRs y en la astrogliá allí localizadas.

Pensar la ciencia y la tecnología en términos estéticos, intentar englobar en una visión unitaria las ciencias y las artes es una actitud científica. La ciencia tiende a lo universal. El propósito último de la física es una gran teoría unificada de las cuatro fuerzas conocidas —electromagnética, débil, fuerte y gravitatoria: una teoría de la totalidad—. Lo que une las artes y las ciencias es más importante que lo que las separa. Los artistas son también conscientes de esa mutua identificación; el escultor Naum Gabo (1890-1977) fue más lejos al decir que «todas las construcciones de nuestra conciencia, sean científicas, filosóficas o técnicas,

no son sino ideas artísticas disfrazadas como formas específicas de sus disciplinas particulares».

El diálogo entre las artes y las ciencias puede ser un instrumento contundente de comunicación entre las fronteras o interfases clásicas universidad-sociedad o industria-sociedad. Con la puesta en escena de la nueva física —relatividad y mecánica cuántica— la capacidad de visualización conceptual se esfumó. ¿Cómo pensar en un universo de cuatro dimensiones en un espacio tridimensional? ¿cómo comprender los misteriosos dualismos del tipo y/o (como onda-y-partícula: teorías ondulatoria y corpuscular de la luz), o posición-velocidad (principio de incertidumbre o de indeterminación)? Debe recordarse que el pensamiento y la cultura Orientales son mucho más dúctiles para las paradojas de la nueva física. En 1997, John C Polanyi (n 1929) —compartió el premio Nobel de Química en 1986 por sus contribuciones al estudio de la dinámica de los procesos químicos elementales—, en una reunión de laureados con el Premio que tuvo lugar en Hong Kong con el título *Great science under one country and two systems*, dijo que «la ciencia como la política conviven con paradojas y temen los cambios». Para Polanyi, el concepto «una materia, dos descripciones» —partícula y onda— no era más que un paso hacia un conocimiento superior. La puerta permanece abierta a nuevos descubrimientos.

La ciencia puede ser comunicada a través del arte y, por su parte, los sentimientos estéticos pueden expresarse a través de la ciencia. La enseñanza de la ciencia y de la ingeniería se enriquece, indudablemente, mediante referencias cruzadas a logros similares en las artes. Ello fue reconocido por Jacob Bronowski (1908-74) quien sentenció que «la llave del lego a la ciencia es su unidad con las artes».

La pintura se ha considerado tradicionalmente como un arte de espacio, habiéndose también utilizado para explorar sus propiedades. El descubrimiento de la perspectiva lineal por Leon Battista Alberti (1404-72) condujo a la introducción de la tercera dimensión en el lienzo; perspectiva que produce una clara distinción entre el observador y el mundo observado. Con Isaac Newton (1642-1727) y su mecánica el espacio quedó establecido como absoluto e inviolable, y el tiempo condenado a fluir en una sola dirección. Al contrario, el arte oriental no se interesó por crear la ilusión de profundidad sino que trató el espacio como una conexión entre los motivos pictóricos. De la compara-

ción entre la perspectiva lineal desarrollada en Occidente y la ambigüedad de las relaciones espaciales planteada por los artistas orientales, surge la idea de la relatividad espacial y de la dualidad entre el observador y lo observado que subyacen en el principio de incertidumbre. En el proceso de observación, el observador y lo observado se transforman. Algo parecido sucede con *Alicia en el país de las maravillas* y *A través del espejo*, en las que espacio y tiempo pueden llegar a ser una y la misma cosa. Lewis Carroll, pseudónimo de Charles Lutwidge Dodgson (1832-98) y creador de Alicia, fue profesor de matemáticas en el Christ Church de Oxford; sin embargo, la publicación de Albert Einstein (1879-1955) *Sobre la electrodinámica de los cuerpos en movimiento*, donde introdujo la teoría general de la relatividad, apareció en 1905.

La conmoción que supuso la tetradimensionalidad espacial y la relatividad del espacio y del tiempo tuvo una revolución paralela en la pintura. Durante los años 1902 a 1907, al mismo tiempo que Einstein trabajaba en la Oficina Suiza de Patentes, Charles Howard Hinton (1853-1907) estaba empleado en la Oficina de Patentes de EE.UU. CH Hinton había publicado su libro *La Cuarta Dimensión* en 1904, tres años antes de su muerte a los 54 años. La influencia einsteniana fue mucho mayor; revolucionó la ciencia y, a partir de la Primera Guerra Mundial, cautivó al gran público. Sin embargo, durante las dos primeras décadas del siglo, la idea propuesta por Hinton de que el espacio podía tener una cuarta dimensión tuvo una marcada influencia intelectual. Sólo la popularización de la relatividad que redefinía la cuarta dimensión a favor del tiempo frente al espacio abortó aquella idea a la que se asieron artistas, escritores y músicos con el propósito de poder expresar «mayores» dimensiones espaciales. Incluso la arquitectura, la más palpable de las artes no fue inmune a la cuarta dimensión; el título de las *Charles Eliot Norton Lectures*, en Harvard, correspondiente al curso 1938-1939 fue *Espacio, Tiempo y Arquitectura*.

Durante las tres primeras décadas del siglo xx, la cuarta dimensión fue una preocupación común para los artistas que militaban en los principales movimientos modernos: cubismo, futurismo, constructivismo, modernismo, dadaísmo o miembros de De Stijl. Aunque a finales de la década de los años 1920 la cuarta dimensión temporal de la relatividad general einsteniana había hecho que los ciudadanos olvidaran la cuarta di-

mensión espacial pictórica, surgió un renovado interés por explorar una cuarta dimensión espacial y, a la vez, la geometría no euclidiana; aspecto que significaba una nueva liberación de la tiranía de las leyes establecidas y que representó un símbolo de liberación para los artistas.

Ello propició la publicación en París, en 1936 (*Revue N+1*), del *Manifiesto Dimensionista* redactado por Charles Sirato (Tamko Sirato Karoly) y firmado, entre otros, por Joan Miró, Hans Arp, Duchamp y Kandinsky. Tras citar las teorías de Einstein como uno de los desencadenantes del «dimensionismo», el manifiesto declaraba que «Animadas por una nueva concepción del mundo, las artes, en una fermentación colectiva –interpenetración de las artes–, han comenzado a rebullirse. Y cada una de ellas lo ha hecho con una nueva dimensión. Cada una de ellas ha encontrado una forma de expresión inherente en la siguiente dimensión superior, objetivando las amplias consecuencias espirituales de este cambio fundamental. De este modo, la tendencia constructivista compelle: i) A la literatura a superar la línea y ocupar el plano... ii) A la pintura para dejar el plano y ocupar espacio... y iii) A la escultura para que abandone el espacio cerrado, inmóvil y muerto; es decir, el espacio tridimensional de Euclides a efectos de conquistar para la expresión artística el espacio tetradimensional de Minkovsky... Así se crearía un arte absolutamente nuevo: arte cósmico. La conquista total del arte en el espacio tetradimensional...»

Tras aplacarse el entusiasmo inicial –casi únicamente Dalí seguía interesado en la tradicional cuarta dimensión del espacio, y Barnett Newman (1905-70) pintaba *La muerte de Euclides* como negación de cualquier geometría–, durante la década de los años 1970 resurgió el interés de algunos artistas y matemáticos por dar forma visual a la cuarta dimensión espacial. Fruto de ello fue la reunión que, patrocinada por la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia, tuvo lugar en 1978 bajo el título *Hipergráfica: Visualización de las Complejas Interrelaciones en Arte, Ciencia y Tecnología*. El resultado de los nuevos avances tecnológicos son imágenes tetradimensionales imposibles de soñar en los años del dimensionismo. Por su parte, Jorge C.G. Calado refiere una serie de relaciones que abarcan las más diferentes facetas: el *First Futurist Manifesto*, de 1909, donde «tiempo y espacio murieron ayer» (Emilo Marinetti, 1876-1944), o la transparencia y la naturaleza semivacia de la materia de acuerdo con el mode-

lo planetario del átomo propuesto por Rutherford en 1910 y que había sido puesto de manifiesto por los estudios con rayos X por Röntgen en 1895.

Sin embargo, como escribió el pintor Tony Robbin en *The New Art of 4-Dimensional Space*, 1977: «los artistas que nos interesamos por la cuarta dimensión espacial no estamos motivados por un deseo de ilustrar nuevas teorías físicas, ni por el deseo de resolver problemas matemáticos. Estamos motivados por un deseo de completar nuestras experiencias subjetivas inventando nuevos conceptos y nuevas posibilidades estéticas. No nos sorprende, sin embargo, saber que físicos y matemáticos trabajan a la vez en una sutil metáfora para el espacio en la que paradójicas experiencias tridimensionales sólo pueden resolverse en un espacio tetradimensional. El conocimiento de la historia de la cultura nos muestra que en el desarrollo de nuevas metáforas espaciales, artistas, físicos y matemáticos han ido siempre al paso».

Desde el lado de la ciencia, Subrahmanyam Chandrasekhar (1910-95) –Premio Nobel de Física en 1983 por sus estudios teóricos sobre la estructura y la evolución de las estrellas– recalca que «todos somos sensibles a la belleza de la Naturaleza. No se cuestiona que algunos aspectos de esta belleza se comparten por las ciencias naturales. Pero puede preguntarse hasta que punto la búsqueda de la belleza es un objetivo en la carrera de la ciencia. En este aspecto Jules Henri Poincaré (1854-1912) es tajante. En uno de sus ensayos comenta: El Científico no estudia la naturaleza porque sea útil hacerlo. Lo hace porque siente placer en ello, y lo siente porque es bella. Si la naturaleza no fuera bella no valdría la pena conocerla y la vida no merecería ser vivida... Me refiero a la belleza íntima que surge del orden armonioso de sus partes y que una inteligencia pura puede desentrañar».

A la amistad y a la benevolencia –que no al engatusamiento–, dos de las virtudes principales de los houyhnhnms y que Carlos Cortés derrocha, se deben estos párrafos que preceden a las sesudas aportaciones contenidas en estas Actas que, creo, tratan de Oftalmología.

Pedro García Barreno

Catedrático de Fisiopatología Quirúrgica
Universidad Complutense.

De las Reales Academias Española,
y de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

Madrid, 30 de julio de 2007