

EDITORIAL

Los responsables del Ministerio de Ciencia y Tecnología han sobrepasado ya los cien días de gracia a que eran acreedores como debutantes en el desempeño de sus difíciles funciones. Eran en realidad doblemente debutantes, por cuanto el propio Departamento ministerial era de nueva creación y tenían ante sí la tarea de definir y organizar su propio escenario de actuación. Merecerían, por tanto, un plazo de gracia mucho más dilatado, pero el tiempo va pasando y despuntan situaciones y orientaciones de fondo que conviene señalar antes de que sea demasiado tarde.

Para empezar desde arriba y por el propio responsable del Departamento, parece notarse que la dicotomía o la bicefalía con que se definió al Ministerio de Ciencia y Tecnología hay que entenderla en su sentido más literal. No pocas personas que acceden a la esfera de gobierno del nuevo Ministerio hacen notar que, en efecto, la ministra Birulés no entra a considerar lo que sea I+D ajena a las tecnologías de la comunicación y al ordenamiento de ese sector. Si ello es así, los profesionales de la ciencia difícilmente podremos eximirnos de una conciencia de orfandad por lo que respecta a la defensa de la ciencia y de la tecnología (cuya potenciación debería ser una prioridad nacional) en el seno del Gobierno. Parece obvio que en las posibles confrontaciones interdepartamentales no vamos a tener una persona compenetrada con los retos de la política científica. La Ministra tiene a su favor el decidido interés por la ciencia del presidente Aznar, que siempre será un amparo, pero dudamos que, en una discusión de fondo dentro del Gobierno, pueda salir airosa, si ha de socorrerse de los informes y notas de su Secretaría de Estado de I+D, más que de una experiencia propia.

Hay otro aspecto en esta cuestión que debe preocupar muy seriamente al presidente Aznar. En el primer semestre de 2002, España será la sede de la Presidencia europea. Es justamente el tiempo en que se prevé que se apruebe definitivamente el VI Programa Marco de Investigación y en que la Unión Europea va a tratar de establecer institucionalmente un único Espacio Europeo de Investigación. El asunto es sumamente difícil en sí y comprometido para el Gobierno que ejercerá la Presidencia europea. ¿Tenemos para dicho cometido a las personas adecuadas y estaremos a la altura de la circunstancia?

Por lo que respecta al Secretario de Estado de I+D resulta esperanzador su artículo "Una investigación competitiva" (ABC, 9.2.2001) en el que se anuncian sustanciales mejoras para la formación de investigadores y un aumento de los mismos hasta ahora inusitado (dos mil plazas en menos de tres años). Eso es empezar a hablar en serio sobre el más grave problema de nuestra ciencia que es la escasa masa crítica de nuestros investigadores. Pese a tan buenos anuncios, resulta imposible pasar por alto el hecho gravísimo de que no ha dado aplicación a gran parte de los créditos que tenía asignados para financiación de la ciencia. De los más de

3.000 millones que tenía la extinta Oficina de I+D afecta a la Presidencia del Gobierno, más de 2.000 han quedado sin gastar. Del Plan Nacional ha quedado sin aplicar alrededor del 40% de los fondos. Las consecuencias para la continuidad de la tarea científica son gravemente lamentables, y dramáticas para los jóvenes investigadores contratados que ya han empezado a verse en la calle.

Parece bastante claro que una buena ejecutoria del Sr. Marimón, como Secretario de Estado, depende más de lo que piensa hacer que de lo que hasta ahora ha hecho. Aunque, a decir verdad, tampoco ha sido muy explícito respecto a sus propósitos. Algo parece traslucir respecto a un sustancial aumento de atención al mundo empresarial, así como a las asociaciones y fundaciones científicas en que tienden a mancomunarse las empresas de sectores productivos muy concretos, adobado todo ello no sabemos si con un cierto afán descentralizador, o bien, con ciertas reservas respecto a un supuesto "investigador-tipo" del sistema público de I+D y de lo que de él cabe esperar. Su conversación con Arthur J. Carty, presidente del National Research Council (NRC) canadiense, parece que fue de gran sintonía, a juzgar por alguna producción de Prensa. Y lo que Carty ha hecho en el NRC es una concentración de todo el sistema científico y tecnológico en cinco grupos tecnológicos al servicio de la economía canadiense, así como una redistribución territorial encaminada a que los sistemas de innovación regionales emerjan como los puntos focales de competitividad internacional.

En todo caso, lo que no vemos en el Secretario de Estado de I+D es una preocupación primordial por encauzar y potenciar un sistema ciencia-tecnología nacional y una comunidad científica nacional. El momento sería muy adecuado para ello, porque creemos que nunca ha habido en la historia de la ciencia española un potencial humano tan floreciente, especialmente por lo que respecta a las generaciones jóvenes y de mediana edad. Mucho podría conseguirse también de otros investigadores que reflejan en su ejecutoria las desviaciones a que les ha conducido el sistema. Porque es el sistema, especialmente por lo que respecta a la praxis del Plan Nacional, lo que hay que revisar en su funcionamiento, antes que certificar la defunción de la investigación pública y salir en busca de salvadoras empresas privadas. Si España como tal no tiene un sistema ciencia-tecnología y una comunidad científica proporcionados a su renta y demografía, el Gobierno del Estado seguirá careciendo de interlocutores científicos y seguirá sin definir un proyecto científico nacional o una Política Científica nacional que sepa a dónde va y a qué. España carecerá de peso propio en ciencia y en tecnología y no tendrá otro remedio que seguir el camino que le marquen las naciones que sepan inclinar a su favor el platillo de la balanza. Hay mucho que hacer por el mundo empresarial y en el campo de la tecnología, pero constituir a las empresas en instancia definidora de lo que debe hacerse en I+D es desconocer lo que es la Ciencia. ■

Director: Armando González-Posada

Subdirector: Jesús Martínez Frías

Jefe de Redacción: Enrique Ruiz-Ayúcar

Consejo de Redacción: Jesús María Rincón, Fernando García Carcedo, Antonio Bello Pérez, Sebastián Medina, Juan León García, Jesús Martín Tejedor, José Luis Díez Martín, Rosario Lunar Hernández, Luis Guasch, María Arias Delgado.



Junta de Gobierno de la Asociación Española de Científicos (AEC).

Presidente: Armando González-Posada

Vicepresidente: Jesús Martín Tejedor

Secretario de Organización: Enrique Ruiz-Ayúcar

Secretario de Actas: Fernando García Carcedo

Tesorero: Ismael Buño Borde

Vocales: José Luis Enriquez Berciano, Jesús Martínez Frías, Jesús María Rincón, José Luis Díez Martín, Jaime Sánchez-Montero Fillol, Rosario Lunar Hernández, Juan León García, Daniel González Martín, Sebastián Medina Martín, Antonio Bello Pérez, María Arias Delgado, José María Gómez de Salazar, Felipe Orgaz Orgaz.

Edita: Asociación Española de Científicos. Apartado de correos 36500. 28080 Madrid.

ISSN: 1575-7951. Depósito legal: M-42493-1999. Fotomecánica: J.P.G., S. L. L. Imprime: Gráficas Mafra

Esta revista no se hace responsable de las opiniones emitidas por nuestros colaboradores.

Sitio en la Red: www.aecientificos.es • Correo electrónico: aecientificos@aecientificos.es

INDICE

El Hacha de Silex	3	Aplicación de diferentes modelos de Redes Neuronales Artificiales (RNA), a la solución de problemas de la Química Orgánica, especialmente en el campo de la Química Médica	25
Un Inasmet potenciado afronta nuevos desafíos de innovación tecnológica	5	Sobre el qué y el cómo de una investigación científica española.	
La prospectiva tecnológica como herramienta estratégica	8	Apuntes para un foro de discusión	33
La fiscalidad ante las actividades de investigación y desarrollo	13	Placas de honor de la Asociación	43
Encefalopatías espongiiformes en el ser humano	15	Noticias	45
		Libros	47

El Hacha de Silex

AUTOR: ALFREDO TIEMBLO

Es un tópico bastante extendido el asociar la Ciencia a conceptos e ideas tan complicadas que parecen situarse al margen de lo que razonablemente se puede considerar "sentido común". Es cierto que, en este terreno, se encuentran, a veces, detalles de cierta sutileza que pueden causar una relativa perplejidad, pero en líneas generales las ideas en juego en el campo de la Ciencia están exentas de la complejidad que se les suele atribuir, de modo que no existe *a priori* razón suficiente para renunciar de entrada a incorporarlas entre los contenidos de lo que se suele denominar Cultura General.

En términos coloquiales la Física no hace otra cosa que intentar adquirir un cierto conocimiento del Mundo que nos rodea y un programa así formulado, de hecho, entra de lleno en lo que todos consideramos cultura. Es ésta la razón por la que no se construye desde supuestos específicos, aislados del resto del conocimiento, como pretende el mito de las dos culturas, más bien al contrario, es un aspecto más de la aventura intelectual propia de cada época.

Resulta por tanto necesario detenerse, con carácter previo a toda consideración, en el propio contenido del término "entender" cuando se refiere a los procesos de la naturaleza. Nuestro modo de ver, heredero directo de lo que se denomina mundo clásico, está asociado al concepto de determinismo, idea tan incluida en el fondo de nuestra cultura que trasciende, con mucho, al ámbito de las Ciencias de la Naturaleza.

En síntesis se trata de una visión de la realidad en la que todos los fenómenos siguen leyes inmutables, que gobiernan los distintos procesos naturales. Un Universo legislado se "entiende", en consecuencia, cuando se descubren sus leyes específicas que son las que van a aportar "todo" el conocimiento posible. En esta visión, todo acontecer es por lo tanto necesario y en esta afirmación se puede resumir, con todo rigor, el concepto de determinismo.

Es una posición que parte de la base de que el Universo, es decir sus leyes, son inteligibles en términos de la razón humana, postura optimista o soberbia, según se mire, que sin duda alguna se aparta bastante de lo evidente. En cualquier caso es una idea que dista mucho de ser específica de la aproximación científica y que sólo se entiende dentro del contexto general de la cultura en la que surgió.

Los héroes de la tragedia griega se debaten impotentes ante el sino, que inexorable, va a determinar el rumbo de sus vidas y es probablemente en este hecho donde reside el propio concepto de tragedia. La egregia figura de Ulises, personaje probablemente no estrictamente griego, representa la gozosa excepción del hombre que reclama la libertad aunque sea al precio de renunciar a una discutible inmortalidad. Sirva esta breve incursión literaria, para poner de manifiesto que estamos hablando de ideas que trascienden ampliamente, como apuntábamos, el ámbito de las Ciencias de la Naturaleza.

El determinismo científico adquirió una importancia extraordinaria durante el siglo XIX, hasta suscitar la idea, un tanto pueril, de que ya estaba todo descubierto. Su origen hay que buscarlo, sin duda, en la Mecánica Racional (curioso el apellido) pero trascendió a otros campos, llegando finalmente hasta invadir el de las concepciones sociales y políticas.

No vive, en cambio, en la actualidad sus mejores momentos, y es casi un elemento coloquial el afirmar que la Física Moderna ha desterrado el determinismo. No obstante es mi intención matizar esta afirmación, pues bien entendida suscita muy sabrosas reflexiones.

Dos grandes concepciones están en la base de esta nueva visión del mundo, la Relatividad y la Mecánica Cuántica. De la primera cabe decir que presentada como la primera gran teoría moderna, es más bien, en cierto sentido, todo lo contrario, es decir, la última gran teoría antigua, consecuencia, en gran medida natural, de toda la física clásica que la precede y de la que conceptualmente se separa muy poco.

La Mecánica Cuántica por el contrario representa la apertura a un mundo del que no teníamos ni siquiera atisbos razonables y que suscita incluso perplejidad y sorpresa. No obstante, conviene precisar los términos de la cuestión, pues, en el fondo la Mecánica Cuántica y la Clásica, tampoco son tan diferentes como, a primera vista pudiera parecer, de hecho la Física Cuántica hereda una buena parte del pensamiento clásico que mantiene como estructura conceptual, allá hasta donde le es posible.

Se suele afirmar que el mundo microscópico manifiesta una ruptura con la concepción determinista propia de la Física Clásica, y siendo cierto, es precisamente en este punto donde conviene detenerse, pues

el problema tiene matices, a mi entender, extremadamente interesantes.

Detalles técnicos aparte, el esquema del pensamiento de la Dinámica Clásica es bastante sencillo. Se parte de la introducción de un espacio en el que las coordenadas son posiciones y momentos, o si se prefiere en forma aun más simple, posiciones y velocidades. Se trata de una definición nada banal, pues, de hecho, en Física Clásica el estado de un sistema dinámico viene totalmente descrito por posiciones y velocidades, en otros términos, conocidas ambas magnitudes, se sabe todo lo que hay que saber de un sistema.

Así pues, en definitiva, el espacio de posiciones y velocidades no es otra cosa sino el conjunto de "todos" los estados del sistema. En él se establece una prescripción que permite, una vez conocido el estado inicial, predecir que es lo que le va a ocurrir en cualquier instante posterior. Son las "ecuaciones del movimiento" expresión matemática del concepto "Ley de la Naturaleza" al que hemos aludido repetidamente. Se trata, evidentemente, de un programa estrictamente determinista en el que la evolución del estado del sistema acontece necesaria e inexorablemente. Prescindiendo de factores de complejidad que estamos empezando a entender, así como de problemas de integrabilidad, caos, etc., que estaría fuera de lugar, estamos ante un proyecto cuyos éxitos han sido más que notables, por ello es también más que natural la reticencia inicial de algunos físicos, entre ellos el propio Einstein, a aceptar las nuevas ideas. Lo curioso del caso es que la Mecánica Cuántica incorpora en gran medida este esquema.

En Mecánica Cuántica se parte, en efecto, de un espacio que contiene, al igual que en Física Clásica, todos los estados del Sistema y asimismo establece una prescripción, la famosa ecuación de Schrödinger, que permite calcular la evolución del estado en términos que también son rigurosamente deterministas. De tal modo que hasta aquí pervive el esquema del pensamiento clásico en la descripción sin apenas modificaciones.

Las dimensiones "duras", se dice ahora, del problema están precisamente en el concepto de "estado", un término que casi tiene un estatuto metafísico por cuanto es una forma de describir como existen los elementos de la realidad o quizás apurando el lenguaje, cual es la naturaleza del "ser" de las cosas.

En efecto un objeto cuántico no viene descrito por posiciones y velocidades como la partícula clásica de la Física de Newton, pues, entre otras cosas, lo impide el Principio de Indeterminación, además los obje-

tos clásicos están en un estado o en otro, pero no en los dos "a la vez", imposibilidad que algunos consideran casi metafísica. Podríamos añadir otros muchos detalles que forman parte incluso de lo que patrocina el propio sentido común. El hecho es que los estados cuánticos hacen esto y otras muchas cosas nada habituales, de aquí que la clave del problema se encuentre en la propia definición del concepto de estado cuántico.

En este trance ha sido preciso, recurrir a la abstracción para construir un esquema matemático capaz de describir una forma de "ser" tan insólita y compleja, es lo que se conoce como Espacio de Hilbert. Así pues, para resumir, los estados cuánticos evolucionan según leyes deterministas. Pero cuando uno hace una medida, es decir cuando pregunta al sistema, no hay forma *a priori* de saber exactamente cual va a ser la respuesta, que además tampoco tiene por que ser siempre la misma.

Una parte del debate de fondo de la Mecánica Cuántica es, por tanto, el de averiguar "como son las cosas", pues, de hecho no son tan sencillas como parecía, por ello cabe decir que lo que está emergiendo a través de nuestros laboratorios es una forma de "ser" de la realidad que invade algunas de las preocupaciones de la Metafísica.

La novedad que cabe atribuir a la situación tiene, a mi modo de ver, un carácter de fondo esencialmente cultural y filosófico. La Física ha construido hasta el presente sus esquemas, a partir de las vigencias habituales del contexto intelectual en el que surgía. El acuerdo de la Física de Galileo y Newton con el marco filosófico de su época es un ejemplo bastante claro de esa situación. En nuestros días, sin embargo, el desarrollo de la Ciencia está contribuyendo a la creación de nuevas vigencias en el terreno del pensamiento, dando de este modo origen a una coyuntura en el terreno de la cultura, de la que, a mi modo de ver, existen muy pocos precedentes.

El conocimiento puro adquiere de este modo carácter instrumental. A mí me gusta describir el momento presente recordando la vieja denominación de las edades, por sus industrias específicas, la industria de la piedra, la de la cerámica, más tarde la de los metales y hoy lo que a muchos gusta denominar la "Industria del Conocimiento". En términos más paleolíticos y ancestrales, me atrevo a concluir que el conocimiento puro es el hacha de sílex del próximo milenio, con todas las consecuencias que ello implica, que trascienden, por supuesto, al mito restringido del pensamiento científico. ■

Un Inasmet potenciado afronta nuevos desafíos de innovación tecnológica

AUTORA: CRISTINA ALBERDI

Antes de comentar algunos de los proyectos tecnológicos más destacables en los que Inasmet trabaja actualmente, es interesante subrayar la próxima inauguración de sus nuevas instalaciones, el hito que representan en su trayectoria y, sobre todo, de cara a los nuevos tiempos. El grado y manera que esto supone de potenciar los medios materiales y personales para afrontar los nuevos desafíos de la Innovación Tecnológica justifica destacar el evento.

Las nuevas instalaciones en el Parque Tecnológico de Donostia-San Sebastián entrarán en servicio en agosto y serán inauguradas de forma oficial en octubre próximo, con una serie de actos que intentarán remarcar la importancia del acontecimiento.

Por otra parte, ésta se deriva también de la circunstancia de que los comienzos de Inasmet como Asociación de Fundidores de Gipuzkoa se remontan al año 1962. Asimismo, la nueva sede, con más y mejores medios, representa también la forma de afrontar un renovado reto en el campo de la Innovación Tecnológica.

El nuevo edificio y sus equipamientos serán un eficaz instrumento auxiliar del equipo humano que es el principal protagonista. Las nuevas instalaciones facilitarán, entre otras ventajas, responder a las nuevas y cada vez más personalizadas demandas de los clientes de Inasmet y de sus colaboradores. Cuestiones como la elaboración de prototipos o preseries, la individualización de determinadas actividades con criterios más restrictivos de confidencialidad, los trabajos en equipos mixtos, etc., tendrán unas respuestas satisfactorias, sin necesidad de recurrir a medios especiales.

Será un lugar donde las entidades colaboradoras de Inasmet puedan invitar a sus clientes para mostrarles su "Centro Tecnológico", a su "Socio Tecnológico", donde puedan mantener reuniones de trabajo en un entorno propicio para la Innovación y las relaciones afines al negocio. Donde, en definitiva, se sientan como una prolongación de su propia empresa.

El conjunto de la actividad y los servicios de Inasmet tienen como objetivo y común denominador el constituir una Oferta Integral de Innovación Tecnológica, como apoyo e impulso fundamental de una constante mejora de Competitividad, uno de los más eficaces me-

dios para la creación de riqueza y empleo, objetivo social prioritario de todo país avanzado.

Desde este punto de vista, Inasmet se dispone a dar mejores respuestas y soluciones a las nuevas necesidades que hoy día demandan la industria y las oportunidades que ofrecen las innovaciones tecnológicas, en especial las relacionadas con Información/Comunicación, lo que exigía un replanteamiento total de las instalaciones y sus equipamientos. Todo ello tendrá una adecuada respuesta en la nueva sede y, sobre todo, en el equipo humano de Inasmet.

Desde otro ángulo, el edificio, su diseño, imagen global, su estética y funcionalidad, responden a las más exigentes expectativas, un anticipo de cómo será un Centro Tecnológico del siglo XXI.

Todo ello, en suma, permitirá desarrollar una actividad de Innovación Tecnológica con mayor eficacia y disposición de ánimo, lo que sin duda revertirá en una mejora de productividad en tan importante tarea y en unos servicios al máximo nivel de competitividad.

Estas breves consideraciones sobre lo que representa la nueva sede de Inasmet permiten situar o enmarcar mejor algunos de los principales proyectos tecnológicos en que participa actualmente.

Ante la imposibilidad material de una descripción de los 215 proyectos y realizaciones que Inasmet desarrolló durante el último año, sí es preciso destacar en qué consiste o qué alcance tiene la actividad de Inasmet y sus servicios tecnológicos. Por otra parte, hay que subrayar el hecho de que la mayor parte de los proyectos tecnológicos son privados y se impone la natural confidencialidad hacia el cliente.

Un campo prioritario de Inasmet es asimismo la participación en proyectos tecnológicos europeos. En torno a cuarenta son los que, como promedio anual, viene desarrollando Inasmet en los últimos ejercicios. En 1999 se ha mantenido esta tendencia, con un total de 38 proyectos en realización, en estrecha cooperación con empresas privadas, entidades y centros tecnológicos que son líderes internacionales en los diversos campos o especialidades.

La relación de proyectos sería excesiva para este comentario breve, pero sí cabe subrayar que se enmarcan en los principales programas europeos de in-

investigación y desarrollo tecnológico como son Brite-Euram, Craft, Environment/Climate, Innovation, SMT, Thematic Network, etc.

INNOVACION

TECNOLOGICA INTEGRAL

En lo relativo al eje central de la actividad de Inasmet, tanto por sus orígenes estrechamente ligados a las respuestas y soluciones para las necesidades industriales, como por su trayectoria, toda ella gira en torno a la Innovación Tecnológica.

Esta actividad, y los servicios afines a ella, tiene diversos campos o especialidades de actuación, en las que Inasmet tiene vocación de liderazgo por su experiencia y vinculación con las realidades industriales.

Esta oferta tecnológica integral o global significa que Inasmet facilita soluciones a las diversas necesidades de innovación que se plantean en cualquier eslabón de esa cadena.

Soluciones que abarcan desde el comienzo de la cadena, como son los materiales industriales y sus tecnologías, pasando por el diseño, su incorporación a los productos, los procesos productivos, hasta el final del ciclo de vida útil de los mismos y las soluciones de impacto medioambiental (tratamiento, reciclaje y recuperación de residuos).

Los diferentes aspectos de la gestión de las innovaciones (diagnóstico tecnológico, planes individualizados, etc.) y sus aplicaciones personalizadas a cada empresa forman parte asimismo de esa oferta global y de los servicios afines.

La formación, el asesoramiento, la asistencia técnica, el sentirse como "socio tecnológico" de la empresa cliente son algunas de las acciones de apoyo que dan carácter integral a los servicios. El fomento de nuevas actividades industriales cuyo germen inicial de viabilidad es la innovación constituye otra línea destacada de iniciativas de Inasmet.

Es innecesario señalar que Inasmet dispone de los medios materiales e instalaciones más modernos y adecuados para realizar su cometido, sobre todo, en la nueva sede. El equipamiento de los Laboratorios, plantas piloto semiindustriales, etc., está al nivel de los centros tecnológicos más prestigiosos de otros países en su especialidad y salvadas las distancias de dimensión o volumen de actividad.

Desde este punto de vista, Inasmet ha intentado siempre que la dimensión y la amplitud de los medios y servicios para resolver las necesidades industriales de in-

novación tecnológica se suplan o apoyen también en una extensa red de colaboraciones y alianzas.

Además de su amplia presencia a través de clientes y de participación en proyectos y contratos tecnológicos internacionales, Inasmet forma parte de entidades como CITMA (Centro de Innovación Tecnológica del Medio Ambiente, del que es socio fundador), EARTO (Asociación Europea de Organizaciones de Investigación y Tecnología), EITE (Agrupación Vasca de Centros de Investigación Tecnológica), EMARC (Consortio Europeo de Investigación de Materiales) y FEDIT (Federación Española de Entidades de Innovación Tecnológica).

ALGUNOS PROYECTOS

Y APLICACIONES

Como antes se indicaba, se pueden mencionar algunos de los proyectos tecnológicos en que Inasmet trabaja actualmente, así como sus aplicaciones industriales:

- Para el sector de fundición destaca el proyecto sobre cómo ahorrar con un buen sistema de alimentación y llenado de los moldes.

- Para el sector de electrodomésticos, sobresale el desarrollo de imanes de altas prestaciones, utilizados en concreto en lavadoras y lavavajillas.

- Para la industria del plástico, ocupa lugar relevante la fabricación de un nuevo sistema de moldes fundidos de gran resistencia al desgaste.

- Para las industrias usuarias de moldes y utillajes, destaca asimismo el desarrollo de moldes no metálicos con destino a la fabricación de piezas preserie en material plástico

- La puesta punto de unos envases alimenticios de hojalata con mayor resistencia a la corrosión tiene, además de las sanitarias, ventajas de tipo medioambiental, al disminuir los desechos y residuos.

- La seguridad para motos y bicicletas (candados y cadenas de seguridad) figura también entre los proyectos desarrollados.

- Mención señalada es el proyecto relacionado con el diseño del control térmico del Tribotester, uno de los siete experimentos de la plataforma europea de la Estación Espacial Internacional (ISS).

- Una nueva máquina automática dosificadora del café figura entre los desarrollos de productos más destaca-

dos de 1999, así como la puesta a punto de un novedoso teléfono antichoque, resistente al agua y al polvo, en colaboración con Ericsson.

■ En el campo de la calidad medioambiental destacan asimismo varios proyectos tecnológicos como los referidos a nuevos avances en la restauración de edificios y monumentos, las soluciones al tratamiento medioambiental de los polvos de acería, innovaciones en el tratamiento de la calidad del agua residual, en el tratamiento de los residuos radiactivos de medio y baja actividad, etc.

INNOVACIONES

ESTRATEGICAS

Estos son algunos de los proyectos realizados en 1999, si bien es preciso destacar también la firme respuesta de Inasmet ante retos estratégicos innovadores como el desarrollo y aplicaciones en productos sanitarios, en biomedicina, en aplicaciones concretas de biocompatibilidad. Por ejemplo, entre los elementos del cuerpo humano y los materiales industriales utilizados en prótesis, implantes, etc. destinados a restablecer la funcionalidad y la calidad de vida de las personas.

Desde las prótesis de todo tipo, los dispositivos de apoyo a la cirugía, etc., son muy amplias las posibilidades de que un mundo inerte en apariencia como el de los materiales industriales pueda contribuir a resolver y paliar necesidades humanas tan básicas como la salud y la integridad física.

Si bien esta línea de actividad puede parecer novedosa, Inasmet tiene una dilatada y rica experiencia en las diferentes innovaciones tecnológicas relacionadas con el campo de la biomedicina, como son las referidas a necesidades de recubrimientos y tratamientos de superficies, los procesos de transformación, de unión, conformado, caracterización, etc., así como la fabricación de prototipos reales, su evaluación y certificación.

En este último aspecto, es significativo el reconocimiento concedido por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios a Inasmet como laboratorio para otorgar la garantía que supone el marcaje "CE" en este tipo de productos.

Si este campo de los productos sanitarios supone un desafío para desarrollarlo en los próximos años y resolver el déficit que el país tiene en un sector de primer orden, a fin de no depender en exceso de las importaciones de tales productos, hay asimismo otros campos abiertos a la innovación y a los retos tecnológicos mencionados. Entre otros cabe destacar los avances que su-

pondrá la incorporación de "inteligencia" a los materiales. El óptimo uso racional de la energía plantea asimismo retos de desarrollo estratégico, así como la utilización de nuevos materiales magnéticos, la fabricación de imanes cerámicos, etc.

En lo que se refiere a la incorporación de "inteligencia" a los materiales, es una antigua idea o proyecto de investigadores y tecnólogos que comienza a plasmarse en realizaciones concretas de probada utilidad. El futuro está abierto para este campo de la innovación que ofrece una diversidad insospechada de posibilidades y aprovechamientos. La utilización de fibra óptica en combinación con los distintos materiales compuestos (composites) permitirá conocer con mayor precisión y rapidez el estado real de las piezas y componentes (aviones, automóviles, barcos, trenes, máquinas, etc.), que puede ser crítico en sus funciones estructurales.

Otro ejemplo de innovación estratégica es el de los nuevos materiales magnéticos, de los imanes cerámicos. El reto tecnológico reside en que no existen en la actualidad fabricantes de imanes cerámicos sinterizados por moldeo de inyección, por lo que es preciso desarrollar las mezclas, así como los procesos de inyección y de eliminación de los ligantes utilizados.

RECURSOS HUMANOS

La actividad de un centro tecnológico tiene uno de los más firmes soportes en sus recursos humanos. En los cinco años últimos el personal de Inasmet ha pasado de 139 a 185, con un incremento del 33%, incluidos los 38 becarios existentes a finales de 1999.

La actividad formativa de becarios ocupa un lugar prioritario en la actividad de Inasmet, cuyo programa se lleva a cabo de forma habitual desde el año 1983 con el apoyo y colaboración de la Fundación de Centros Tecnológicos para el Fomento de la Innovación.

Del total de 213 becarios formados desde 1983, un total de 134, el 63% se incorporaron a la industria y otras actividades profesionales al finalizar su etapa de perfeccionamiento técnico. El 37% restante, 79 becarios, continuó su actividad profesional en Inasmet al unirse al personal habitual.

Para aportar valor añadido a las empresas clientes de Inasmet, objetivo prioritario de su actividad, es fundamental que los recursos humanos del centro tengan la máxima capacidad profesional. Al respecto cabe destacar que de las 185 personas de Inasmet en 1999, un total de 143 son titulados, lo que supone un 77% de los recursos humanos del Centro. ■

La prospectiva tecnológica como herramienta estratégica

AUTOR: JESÚS RODRÍGUEZ CORTEZO
 Director General de la Fundación Observatorio
 de Prospectiva Tecnológica Industrial

(Conferencia pronunciada en el Seminario sobre Prospectiva Tecnológica organizado por la UNIDO para los países de Latinoamérica y el Caribe, en Trieste, 7-9 de diciembre de 1999)

Los años noventa del siglo XX han contemplado cómo los gobiernos de la mayor parte de los países industrializados ponían en marcha ambiciosos programas de prospectiva científica y tecnológica con el propósito explícito de que sus resultados sirvieran de apoyo a la definición de sus estrategias. El fenómeno es reciente, si se exceptúa el caso de Japón que inició la realización de ejercicios regulares de prospectiva a principios de los años setenta, aunque los conceptos relacionados con la prospectiva y las técnicas y metodologías empleadas existen y son conocidos hace varias décadas. No es ocioso hacerse las preguntas de ¿por qué ahora? ¿por qué esta explosión y este interés, del que el presente Seminario es una clara muestra, precisamente en esta década final del siglo?

Para intentar responder a esta pregunta, creo que puede ser útil volver la mirada atrás, e incluso hacer un poco de historia. Seguir por ejemplo la pista de cómo la política científica de los estados va cediendo protagonismo ante la política de innovación y cómo este proceso se desarrolla a lo largo de aproximadamente cuatro décadas. Y es hora, para empezar, de subrayar que no se está planteando un problema puramente terminológico, sino algo mucho más profundo. Efectivamente, no es lo mismo hablar de política científica, cuyo objetivo es aumentar el conocimiento acumulado al servicio de la sociedad, que hablar de política de innovación, cuyo objetivo es mejorar la competitividad de las empresas. Son dos mundos diferentes; sin duda interrelacionados, pero diferentes. Hoy se intenta simbolizar esta diferencia, así como la voluntad de establecer estrategias confluyentes, en la sigla I+D+I [Investigación Científica + Desarrollo Tecnológico + Innovación]. Pero la historia comienza mucho antes.

A raíz de la segunda guerra mundial, durante los años cincuenta y sesenta, los gobiernos ponen en marcha políticas científicas ambiciosas, basadas en la identificación de la inversión científica como fuente de potencia e independencia de los países. Es la época de las grandes inversiones públicas en grandes instalaciones relacionadas con la ciencia básica. Es también la época en que se cree firmemente que el conocimiento acumulado a través del esfuerzo en investigación básica, repercutirá automáticamente en el desarrollo de tecnología aplicada y, en definitiva, en utilización industrial, de una forma natural, casi por

la fuerza de las cosas. Es el llamado *modelo lineal* de interpretación del desarrollo tecnológico.

Sin embargo, el empeño de los países tropieza con la realidad de que estas políticas son muy costosas. No sólo es que las barreras de entrada sean altas, que lo son, sino que la continuidad del esfuerzo es prohibitiva para las economías de buena parte de las sociedades. La identificación de las políticas científicas con un cierto tipo de nacionalismo encuentra sus primeros obstáculos en la limitación de recursos disponibles, aún en el marco expansivo de la economía de los sesenta.

Las sensibilidades empiezan a cambiar en la década siguiente y lo hacen, como ocurre casi siempre, bajo la presión del ciclo económico. A partir de la crisis del petróleo de 1973 se puede considerar concluida la larga etapa expansiva de la postguerra, y la competitividad adquiere el protagonismo que le corresponde en las fases recesivas. La competencia se hace cada vez más dura y la tecnología, el conocimiento aplicado, es identificada como un factor clave de ella.

Como consecuencia, comienzan a aplicarse políticas tecnológicas que presentan diferencias sustanciales con las políticas científicas anteriores: la más importante y significativa de estas diferencias es que se instrumentan ayudas económicas directas para las empresas industriales en sus actividades de investigación y desarrollo. Es decir, se inyecta dinero público en actividades de desarrollo tecnológico puramente empresariales. Si se tiene en cuenta que esto ocurre en los años ochenta, es fácil percibir una cierta contradicción entre estas ayudas públicas directas y el liberalismo en alza en aquellos años en los países más industrializados. Tan evidente era la contradicción que en los foros económicos se tuvo buen cuidado de elaborar justificaciones que hicieran compatibles las prácticas de protección de la actividad de desarrollo tecnológico con la doctrina ortodoxa.

La más extendida de estas justificaciones es la que hace referencia al llamado *fallo del mercado*. Se entiende por tal el hecho de que cuando una empresa realiza un esfuerzo y aplica unos recursos a realizar una actividad de desarrollo tecnológico, no puede apropiarse de la totalidad de los resultados conseguidos; ocurre esto así por la misma naturaleza del fruto de la actividad tecnológica, que siempre trasciende a un mayor o menor grado de utilización social a través de mecanismos de difusión de todo tipo. Entre estos mecanismos se cuentan la movilidad laboral del personal técnico, la expansión del conocimiento aplicado por los medios naturales de comunicación, la llamada *ingeniería inversa*, etc... Por unas razones o por otras hay evidentes limitaciones a la apropiabilidad por la empresa de la totalidad del producto tecnológico, y ello se reconoce co-

mo un argumento para justificar que el estado financie una parte del esfuerzo realizado, parte que en buena lógica debería ser equivalente a la parte del producto no apropiable, aunque en la práctica este criterio sea de imposible aplicación.

Otra línea de justificación de las ayudas públicas al I+D empresarial es el reconocimiento del elevado nivel de riesgo de fracaso asociado a esta actividad, y la evidencia de que una buena parte de los factores de este riesgo son exteriores a la empresa, no teniendo ésta ninguna posibilidad de actuar frente a ellos. En este caso la intervención pública tendría el carácter de una compensación por la asunción de estos riesgos de origen exógeno, primando a las empresas que así lo hacen frente a las que eluden tal compromiso.

Sean unas u otras las justificaciones teóricas a las que se recurra, hay una razón de fondo para aplicar ayudas públicas directas a la financiación del I+D de las empresas: todos los países lo hacen, de forma que el que renuncie a estas prácticas se encontrará en una situación desventajosa. Algunos datos pueden ilustrar esta afirmación.

Porcentaje del gasto en I+D de las empresas financiado con fondos públicos en 1985

País	%
Estados Unidos	32,3
Francia	23,4
Reino Unido	23,0
Noruega	18,8
Italia	16,9
Alemania	15,3
Holanda	12,6
Irlanda	12,4
Canadá	12,2

Fuente: European Report on Science & Technology Indicators. Comisión Europea. 1998

En los años ochenta se extiende y profundiza la reflexión sobre las relaciones entre ciencia y tecnología y entre tecnología y sistema productivo, con aportaciones importantes entre las que hay que destacar el concepto de **Sistema Nacional de Innovación**. Es el Profesor Freeman, del SPRU de la Universidad de Sussex quien lo introduce, en un texto de 1987 *Technology Policy and Economic Performance: Lessons from Japan*, donde dice: "la red de instituciones del sector público y el sector privado cuyas actividades e interacciones contribuyen a lanzar, a importar, a modificar y a difundir nuevas tecnologías puede ser calificada de sistema nacional de innovación"..."El sistema nacional de innovación puede permitir a un país dotado de recursos muy limitados progresar muy rápidamente gracias a combinaciones apropiadas de tecnologías importadas y de trabajos de adaptación y de desarrollo realizados nacionalmente. En contrapartida, las debilidades del sistema nacional de innovación pueden llevar a una dilapidación de los recursos más abundantes mediante la persecución de objetivos inadecuados o la utilización de métodos ineficaces". Algo más tarde, Pavel y Pavitt definen estos sistemas como "las instituciones nacionales, sus sistemas de incitación y sus competencias que determinan el ritmo y la orientación del aprendizaje tecnológico (o el volumen y la naturaleza de las actividades generadoras de cambio) en un país". (*Nature et importance économique des systèmes nationaux d'innovation. STI Revue. 1994*).

De acuerdo con estas definiciones, los elementos que constituyen el sistema nacional de innovación son:

- Los centros de investigación y desarrollo públicos, las universidades, y las entidades con capacidad tecnológica sin ánimo de lucro.
- Los recursos de innovación de las empresas, incluyendo, naturalmente, sus laboratorios y centros de I+D, pero no sólo ellos, puesto que el concepto de innovación es más amplio que el de tecnología.
- Los establecimientos de formación y enseñanza.
- Los organismos gubernamentales encargados de la promoción y control de actividades científicas y tecnológicas y su coordinación con las empresas.
- Los mecanismos de financiación.

Lo que se propone es un análisis desde el punto de vista de la teoría de sistemas, en el que se tenga en cuenta que la eficacia del conjunto depende tanto de los contenidos de estos elementos, como de la forma en que se relacionan entre sí. Es más, la naturaleza e intensidad de las interrelaciones llega a ser más importante que el peso absoluto de cada elemento y la idea central es la de red, en la que la eficacia de cada nodo resulta potenciada por las interacciones de los restantes nodos sobre él.

En resumen, el concepto de sistema nacional de innovación sirve para relativizar la potencia de un país como término de referencia absoluto, y resalta en cambio la adaptación a las condiciones concretas y las necesidades realmente existentes. Es en esta óptica en la que hay que situar la aportación de la prospectiva como herramienta estratégica.

Una consecuencia de este proceso de reflexión que se está mencionando es la toma de conciencia de que lo que antes se ha llamado *modelo lineal* de interpretación de las relaciones entre ciencia, tecnología e industria no se ajusta a la realidad y que es más adecuado para comprender la génesis y el desarrollo de la innovación tecnológica atenerse a un *modelo interactivo* en el que todas las partes implicadas en el proceso se relacionan constantemente entre sí y dónde la realidad socio-económica es un término de referencia permanente. En el fondo, lo que supone esto es situar la actividad industrial en el centro del sistema. Cabe preguntarse, sin embargo, si es totalmente cierto que ha sido generalmente aceptada la superación del *modelo lineal*. Desde luego, lo que es un hecho es la pervivencia de la tensión ciencia-tecnología.

En los años noventa, como culminación lógica de la evolución que se está describiendo, la tendencia manifiesta en los gobiernos es poner en práctica políticas de innovación. Esto no quiere decir que se abandone la promoción de la ciencia básica, pero sí que se identifica y se instrumenta un nuevo vector estratégico, conceptualmente autónomo respecto a aquella. La innovación tiene como marco de referencia el mercado y si bien uno de sus elementos clave (posiblemente el más importante) es la tecnología, su éxito también depende de otros: la situación de la competencia, el ciclo de vida de los productos, la capacidad de financiación, la calidad del personal (de todo el personal, no sólo del personal tecnólogo), la capacidad de localizar y utilizar información, etc...

En una política de innovación pierden importancia relativa las ayudas directas a los proyectos de desarrollo empresariales, y en cambio la adquieren otros componentes como los siguientes:

- El marco jurídico y reglamentario.
- La creación de infraestructuras tecnológicas de utilización colectiva.
- La disponibilidad de mecanismos ágiles y específicos de financiación.
- La aplicación de una fiscalidad adecuada (no restringida a la protección de la actividad estricta de I+D).
- La formación de personal, con atención muy preferencial al reciclaje o formación permanente.
- El apoyo a la proyección en el extranjero de las empresas, especialmente las pequeñas y medianas.
- Etc.

Todo ello implica la adopción de decisiones complejas, en muy diversos ámbitos de actuación, con consecuencias a largo plazo, y movilizándolo (directamente o por sus efectos inducidos) un volumen muy considerable de recursos.

El contexto en que es preciso tomar estas decisiones está afectado por unos factores que, si bien vienen de más antiguo, se hacen patentes con gran visibilidad en esta década. El primero de ellos es la globalización de la economía. No es éste el momento de insistir en este fenómeno a cuyo análisis se han dedicado tal cantidad de millones de litros de tinta y miles de horas de ordenador, pero sí de recordar dos connotaciones del mismo: la primera es que los términos de referencia de la competitividad se convierten en mundiales, o, si se prefiere, que desaparece el concepto de mercado local. La segunda, que la globalización afecta también a la tecnología, de forma que cualquier desarrollo que se emprenda ha de hacerse en el convencimiento de que su éxito está en función de los desarrollos sobre esa materia que se llevan a cabo en cualquier otro lugar del mundo. Un esfuerzo bien intencionado e inteligente en unas coordenadas locales puede ser invalidado por los resultados de otro esfuerzo paralelo realizado en las antípodas.

Un segundo factor a tener en cuenta es la evolución de la tecnología, caracterizada por una parte por el vertiginoso ritmo de avance que se produce, especialmente en los elementos más críticos, y, por otra, por el volumen de recursos necesarios para hacer posible este avance. Las inversiones son cada vez más cuantiosas si se quiere mantener la posición en la carrera de la competición tecnológica. Al mismo tiempo, y no por casualidad, sino parcialmente como consecuencia de dicho ritmo acelerado de innovación y de la presión de un mercado ávido de novedades y regido por la omnipotente presencia de la oferta publicitaria, es patente el acortamiento de los ciclos de vida de los productos, que obliga a amortizar en plazos cada vez más cortos esfuerzos de innovación que han exigido dedicación cada vez mayor de recursos. La contradicción entre ambos términos es evidente.

Un tercer factor afecta sobre todo a la toma de decisiones públicas en este terreno, y es la tensión presupuestaria a que está sometida la gestión de las administraciones en estos tiempos y prác-

ticamente en todas las latitudes. La necesidad de aplicar criterios estrictos a la dedicación de fondos públicos, y la pugna entre las legítimas prioridades que para ello se definen, en un contexto en el que la restricción de los presupuestos es un objetivo generalmente aceptado, hace que las decisiones sobre ciencia y tecnología sean más delicadas que nunca.

En resumen, se está hablando de decisiones que tienen una considerable transcendencia a medio y largo plazo, aunque se adoptan en el marco de las condiciones objetivas inmediatas, y la evolución de cuyas consecuencias se sitúa en un clima de una gran incertidumbre. Quizá conviene recordar el concepto de incertidumbre, bien distinto del de riesgo. Mientras éste (el riesgo) es evaluable en términos de probabilidad de ocurrencia en el marco de un escenario de futuro razonablemente conocido, la incertidumbre consiste, precisamente, en el desconocimiento del escenario en que se van a producir los acontecimientos. Todo lo que sea avanzar en el conocimiento de los posibles escenarios de futuro contribuye a reducir el nivel de incertidumbre en el que se producen las decisiones estratégicas, si bien, es evidente, la idea de reducir la incertidumbre es siempre relativa y no existe la posibilidad de hacerlo en una forma científicamente valorable. No obstante, la reducción, en la medida que sea posible, es un objetivo importante para mejorar la calidad de las decisiones estratégicas adoptadas. Es aquí donde se sitúa la utilidad de la prospectiva tecnológica. Su objeto no es gastar más en tecnología, sino gastar mejor.

La definición más usual de prospectiva tecnológica es la que se debe al Profesor Ben Martin, y que ha sido adoptada por la OCDE: *Tentativas sistemáticas para observar a largo plazo el futuro de la ciencia, la tecnología, la economía y la sociedad con el propósito de identificar las tecnologías emergentes que probablemente produzcan los mayores beneficios económicos y sociales.*

Hay que destacar varias cosas en esta definición: en primer lugar, se trata de *tentativas sistemáticas*, lo que presupone la aceptación de una disciplina metodológica y una voluntad de continuidad ordenada en el tiempo; en segundo, está proyectada y referida al *largo plazo*, lo que quiere decir que no se está hablando de prospectiva cuando se hacen previsiones sobre lo que puede ocurrir dentro de unos meses; finalmente, se tiene en cuenta la evolución y los condicionamientos de la economía y la sociedad, lo que hace que los ejercicios de prospectiva tengan un carácter multidisciplinar.

Una segunda definición puede contribuir a precisar más el concepto de prospectiva tecnológica. *Ejercicio colectivo de análisis y comunicación entre expertos para identificar las componentes probables de escenarios de futuro: las proyecciones tecnológicas de los mismos, sus efectos sociales y económicos, obstáculos y fuerzas a favor.*

Conviene destacar aquí varios aspectos:

- El carácter de *ejercicio colectivo*. La prospectiva es siempre un proceso de reflexión compartida, independientemente de las metodologías que se utilicen para propiciar esa reflexión. Esta es precisamente su mayor riqueza. No es prospectiva, pues, el trabajo de

gabinete de previsión de futuro realizado por una persona, por muy elevados que sean sus conocimientos y perfecto el material de consulta y estudio empleado.

■ Ya se ha comentado la importancia del largo plazo. 10, 15, a veces 20 años son los horizontes habituales de los ejercicios de prospectiva. Además, los plazos deben ser concretos. A la hora de evaluar una hipótesis de futuro no es válido hablar de *más o menos pronto, más o menos tarde, en un plazo razonable, etc...*, sino de *antes de cinco años, en un plazo de entre cuatro y ocho años, no antes de diez años, etc.*

■ Las proyecciones tecnológicas se valoran en el marco de sus efectos sociales y económicos. Esto conduce a situar el conocimiento aplicado en las coordenadas reales de la sociedad en la que se va a aplicar. Un buen número de las hipótesis a contemplar y evaluar no son tecnológicas sino que tienen que ver con el entorno social y económico en que se desarrolla y aplica la tecnología.

■ Igualmente, se analizan y valoran los obstáculos que se oponen a la materialización de las proyecciones tecnológicas, y las fuerzas que pueden facilitarla. Como en el punto anterior, y en mayor medida aún, estos obstáculos y fuerzas a favor dependen mucho de la realidad del país.

Los ejercicios de prospectiva realizados bajo estas premisas permiten identificar campos de desarrollo y aplicación de la tecnología y objetivos importantes a largo plazo, establecer prioridades entre dichos campos de aplicación de la tecnología, establecer prioridades y nexos de unión entre ciencia y tecnología, identificar campos que pueden ser pasados por alto (inadvertidos) por estar en la frontera entre varias disciplinas, etc. Ciertamente, contribuyen a reducir el nivel de incertidumbre, y éste es su primer objetivo.

Espero que con estos comentarios haya quedado en evidencia la diferencia sustancial que existe entre prospectiva y previsión o pronóstico. A través de la reflexión colectiva en el contexto y condiciones descritas lo que se hace es dibujar diversas posibilidades de evolución que alimentan la preparación de decisiones, decisiones que a su vez van a influir en que se materialicen unas u otras de dichas posibilidades.

Una característica muy importante de los ejercicios de prospectiva es su efecto movilizador. Para llevarlos a buen fin es necesario consultar y pedir su cooperación activa a gran número de expertos, que se integran en mayor o menor medida en el proceso que así adquiere una gran relevancia en sí mismo. A veces se resumen en el término *las cinco Cs* los mecanismos que se ponen en juego:

■ Se ponen en **comunicación** grupos de diferentes colectivos (distintos campos científicos y tecnológicos, industriales, administración pública...) que trabajan juntos a lo largo del ejercicio intercambiando información y opiniones en una forma sistemática.

■ Se obliga a esta población selecta a **concentrarse** en el largo plazo, lo que no es fácil en la vida profesional habitual, siempre sometida a la feroz presión de lo inmediato.

■ Se sientan las bases para una **coordinación** de las actividades científicas y tecnológicas futuras de los distintos grupos.

■ Se consigue un **consenso** sobre las tendencias futuras y las prioridades de la investigación y desarrollo.

■ Se llega a un **compromiso** de los participantes con los resultados conseguidos.

En resumen, este proceso contribuye a la vertebración del sistema nacional de innovación, y éste es un segundo objetivo, que algunos autores consideran tan importante como el principal de reducir la incertidumbre. Es hora de advertir que las metodologías empleadas no son neutrales en relación con este efecto movilizador, ya que inciden mucho con la necesidad de recurrir a un número mayor o menor de expertos y en la forma e intensidad en que éstos participan en los trabajos.

En definitiva, con este doble objetivo de reducir en lo posible la incertidumbre que rodea a las decisiones estratégicas a largo plazo, y vertebrar el sistema nacional de innovación mediante la movilización de sus componentes, muchos países han abordado en la última década ejercicios de prospectiva tecnológica de amplio alcance. La excepción notable es el caso de Japón, donde su gobierno comenzó este tipo de tareas en 1970. Hay algunas características comunes en los planteamientos de la mayor parte de los países, como son la creación de algún tipo de estructura permanente, por ligera que esta sea, para dar continuidad a las actividades de prospectiva, y el hecho de que la dirección es asumida por algún organismo gubernamental, aunque la ejecución, en general, descansa en entidades independientes de prestigio.

A partir de estas bases más o menos comunes, la forma en que se realizan los ejercicios nacionales son muy variadas. Ya se ha dicho que es amplio el espectro de metodologías que es posible utilizar: encuestas DELPHI, listas de tecnologías críticas, construcción de escenarios, árboles de relevancia, etc... A distintos países corresponden distintas metodologías, aunque es frecuente que se empleen combinaciones de varias de ellas. En cualquier caso, la más generalizada es la encuesta DELPHI.

Respecto a este método es conveniente advertir que sus resultados no son el final del estudio, sino que exigen una tarea posterior de análisis, discusión y difusión a la que ha de dedicarse esfuerzo, tiempo y recursos no desdeñables. De la misma forma, el éxito de un DELPHI depende en gran medida de cómo se hayan elaborado y redactado las hipótesis que componen el cuestionario y que han de ser validadas por los expertos consultados. En realidad, este trabajo previo es la verdadera clave de un estudio de prospectiva y exige una primera movilización de expertos de diferentes perfiles para su correcta realización. Con esto se quiere poner de relieve la trascendencia que tienen los trabajos anteriores (*preprospectiva*) y posteriores (*postprospectiva*) a la realización del estudio propiamente dicho.

Los ejercicios de prospectiva nacionales están afectados de limitaciones que en su mayor parte proceden de la misma naturaleza de estos ejercicios. Algunas de ellas son las siguientes:

■ Estos ejercicios tienen un coste elevado. Coste elevado en sentido estricto, en recursos y presupuesto, y coste elevado en

gabinete de previsión de futuro realizado por una persona, por muy elevados que sean sus conocimientos y perfecto el material de consulta y estudio empleado.

■ Ya se ha comentado la importancia del largo plazo. 10, 15, a veces 20 años son los horizontes habituales de los ejercicios de prospectiva. Además, los plazos deben ser concretos. A la hora de evaluar una hipótesis de futuro no es válido hablar de *más o menos pronto, más o menos tarde, en un plazo razonable, etc.*, sino de *antes de cinco años, en un plazo de entre cuatro y ocho años, no antes de diez años, etc.*

■ Las proyecciones tecnológicas se valoran en el marco de sus efectos sociales y económicos. Esto conduce a situar el conocimiento aplicado en las coordenadas reales de la sociedad en la que se va a aplicar. Un buen número de las hipótesis a contemplar y evaluar no son tecnológicas sino que tienen que ver con el entorno social y económico en que se desarrolla y aplica la tecnología.

■ Igualmente, se analizan y valoran los obstáculos que se oponen a la materialización de las proyecciones tecnológicas, y las fuerzas que pueden facilitarla. Como en el punto anterior, y en mayor medida aún, estos obstáculos y fuerzas a favor dependen mucho de la realidad del país.

Los ejercicios de prospectiva realizados bajo estas premisas permiten identificar campos de desarrollo y aplicación de la tecnología y objetivos importantes a largo plazo, establecer prioridades entre dichos campos de aplicación de la tecnología, establecer prioridades y nexos de unión entre ciencia y tecnología, identificar campos que pueden ser pasados por alto (inadvertidos) por estar en la frontera entre varias disciplinas, etc. Ciertamente, contribuyen a reducir el nivel de incertidumbre, y éste es su primer objetivo.

Espero que con estos comentarios haya quedado en evidencia la diferencia sustancial que existe entre prospectiva y previsión o pronóstico. A través de la reflexión colectiva en el contexto y condiciones descritas lo que se hace es dibujar diversas posibilidades de evolución que alimentan la preparación de decisiones, decisiones que a su vez van a influir en que se materialicen unas u otras de dichas posibilidades.

Una característica muy importante de los ejercicios de prospectiva es su efecto movilizador. Para llevarlos a buen fin es necesario consultar y pedir su cooperación activa a gran número de expertos, que se integran en mayor o menor medida en el proceso que así adquiere una gran relevancia en sí mismo. A veces se resumen en el término *las cinco Cs* los mecanismos que se ponen en juego:

■ Se ponen en **comunicación** grupos de diferentes colectivos (distintos campos científicos y tecnológicos, industriales, administración pública...) que trabajan juntos a lo largo del ejercicio intercambiando información y opiniones en una forma sistemática.

■ Se obliga a esta población selecta a **concentrarse** en el largo plazo, lo que no es fácil en la vida profesional habitual, siempre sometida a la feroz presión de lo inmediato.

■ Se sientan las bases para una **coordinación** de las actividades científicas y tecnológicas futuras de los distintos grupos.

■ Se consigue un **consenso** sobre las tendencias futuras y las prioridades de la investigación y desarrollo.

■ Se llega a un **compromiso** de los participantes con los resultados conseguidos.

En resumen, este proceso contribuye a la vertebración del sistema nacional de innovación, y éste es un segundo objetivo, que algunos autores consideran tan importante como el principal de reducir la incertidumbre. Es hora de advertir que las metodologías empleadas no son neutrales en relación con este efecto movilizador, ya que inciden mucho con la necesidad de recurrir a un número mayor o menor de expertos y en la forma e intensidad en que éstos participan en los trabajos.

En definitiva, con este doble objetivo de reducir en lo posible la incertidumbre que rodea a las decisiones estratégicas a largo plazo, y vertebrar el sistema nacional de innovación mediante la movilización de sus componentes, muchos países han abordado en la última década ejercicios de prospectiva tecnológica de amplio alcance. La excepción notable es el caso de Japón, donde su gobierno comenzó este tipo de tareas en 1970. Hay algunas características comunes en los planteamientos de la mayor parte de los países, como son la creación de algún tipo de estructura permanente, por ligera que esta sea, para dar continuidad a las actividades de prospectiva, y el hecho de que la dirección es asumida por algún organismo gubernamental, aunque la ejecución, en general, descansa en entidades independientes de prestigio.

A partir de estas bases más o menos comunes, la forma en que se realizan los ejercicios nacionales son muy variadas. Ya se ha dicho que es amplio el espectro de metodologías que es posible utilizar: encuestas DELPHI, listas de tecnologías críticas, construcción de escenarios, árboles de relevancia, etc... A distintos países corresponden distintas metodologías, aunque es frecuente que se empleen combinaciones de varias de ellas. En cualquier caso, la más generalizada es la encuesta DELPHI.

Respecto a este método es conveniente advertir que sus resultados no son el final del estudio, sino que exigen una tarea posterior de análisis, discusión y difusión a la que ha de dedicarse esfuerzo, tiempo y recursos no desdeñables. De la misma forma, el éxito de un DELPHI depende en gran medida de cómo se hayan elaborado y redactado las hipótesis que componen el cuestionario y que han de ser validadas por los expertos consultados. En realidad, este trabajo previo es la verdadera clave de un estudio de prospectiva y exige una primera movilización de expertos de diferentes perfiles para su correcta realización. Con esto se quiere poner de relieve la transcendencia que tienen los trabajos anteriores (*preprospectiva*) y posteriores (*postprospectiva*) a la realización del estudio propiamente dicho.

Los ejercicios de prospectiva nacionales están afectados de limitaciones que en su mayor parte proceden de la misma naturaleza de estos ejercicios. Algunas de ellas son las siguientes:

■ Estos ejercicios tienen un coste elevado. Coste elevado en sentido estricto, en recursos y presupuesto, y coste elevado en

tiempo. Son aspectos que deben ser tenidos muy en cuenta al principio del proceso. No se improvisan estudios de prospectiva en seis meses al servicio de exigencias políticas coyunturales. Por otra parte, el método DELPHI, el más utilizado, es seguramente más costoso en recursos y plazos, pero también el que garantiza más amplio efecto movilizador.

■ La identificación de los temas o hipótesis a evaluar es uno de los momentos más delicados y complejos del proceso. De esta correcta identificación y de una precisa expresión de los significados de estos temas depende en gran medida el éxito de la reflexión colectiva que es el ejercicio de prospectiva, como se ha dicho anteriormente. En este plano, ha de considerarse que los ejercicios se ajustan a objetivos distintos de acuerdo con las características de las sociedades en que se desarrollan, y de los contextos concretos en que quieren aplicarse las políticas a las que sirven de ayuda. Así, por ejemplo, son diferentes los tipos de hipótesis a establecer cuando se trata de ciencia más básica y cuando se trata de tecnología más aplicada. Y, si se pone el acento en la industria, habrá de considerarse la estructura industrial real del país. Cuanto más próximos a la industria se quieran los resultados, a mayor nivel de detalle habrán de descender los temas.

■ La movilización de gran número de expertos alrededor del ejercicio de prospectiva, es uno de los mayores beneficios de éste. Como ya se ha dicho, se persigue conseguir así una mayor vertebración del sistema nacional de innovación. Generalmente, esta movilización se realiza en dos niveles: un primer nivel, el de los paneles de expertos que colaboran en la definición de hipótesis, preparación de cuestionarios y definición de líneas generales de los estudios, y posteriormente, en el análisis de sus resultados; un segundo nivel está constituido por las personas a las que se invita a complementar los cuestionarios DELPHI. Esto plantea dificultades de consideración, por las reservas, o claro rechazo, de muchos profesionales a prestar esta colaboración, que supone dedicación de tiempo y esfuerzo no desdeñable y la asunción de un cierto compromiso. No por casualidad se utiliza a veces en tono festivo la palabra *víctimas* para referirse a los destinatarios de una encuesta DELPHI. En consecuencia, el seguimiento de los expertos ha de ser muy intenso y personalizado, exigiendo una gran dedicación.

■ El consenso entre los expertos que participan en paneles y grupos de trabajo no es fácil. Un ejercicio de prospectiva tiene mucho de cruce de culturas y de experiencias y, desde luego, de confrontación entre opiniones. Incluso los aspectos puramente metodológicos son frecuentemente objeto de desavenencia. A esto ha de añadirse que no pocas veces los expertos pueden estar influidos por sus lógicos (y por otra parte, legítimos) intereses, ya que son profesionales que están desarrollando su labor en el mundo real.

■ Otro riesgo real es el de concentrar la atención y las prioridades en ciertas áreas tecnológicas o industriales, perdiendo de vista o minusvalorando oportunidades que pueden existir en otras. Por ejemplo, la preocupación por las nuevas tecnologías de la información o por la biotecnología puede ocultar que la base productiva del país está en otros sectores, aparentemente menos intensivos en necesidades de incorporación de tecnología.

■ Finalmente, es conveniente llamar la atención sobre las limitaciones que existen en relación con la comparabilidad de los re-

sultados de los estudios de prospectiva realizados en diferentes países. El hecho de que se trate de un movimiento bastante universal, coincidente en el tiempo y de que se estén utilizando metodologías básicas comunes, enmascara la realidad de que cada ejercicio está diseñado en función de la realidad del país y de la voluntad política que subyace a su puesta en marcha. Igualmente, las metodologías se ajustan a las características de cada uno. Por todo ello, los resultados no son tan comparables como podría creerse, aunque, una vez tenido esto en cuenta, es muy útil el análisis de las coincidencias y diferencias entre diferentes estudios nacionales.

No sé si con lo dicho hasta aquí se ha conseguido transmitir una idea más o menos precisa de lo que es la prospectiva tecnológica. En cualquier caso, me parece necesario hacer algunas consideraciones sobre lo que **no es**:

■ La prospectiva no aporta recetas, sino materiales para la reflexión. Se equivocan quienes esperen que las conclusiones de un estudio de prospectiva sirvan de guía para que responsables de pequeñas organizaciones tomen decisiones a corto plazo.

■ La prospectiva no es un sustituto, ni un procedimiento, ni siquiera un input directo a los procesos de planificación. Aporta conocimiento para mejorar estos procesos, pero las decisiones las tienen que tomar quienes son responsables de ellas.

Quizá parezcan obviedades estas precisiones, pero la experiencia muestra que no lo son. No pocos contratiempos y malas interpretaciones han tenido su origen en ignorarlas. Por eso es aconsejable que los responsables de la toma de decisiones, los *decision makers* tanto públicos como privados, participen en alguna forma en los ejercicios de prospectiva. En primer lugar, para una mejor comprensión del significado de éste, que evite errores de interpretación como los comentados. Pero, además, para un acceso más completo al conocimiento generado, porque, como ya se dijo, los resultados publicados no contienen la totalidad del conocimiento generado, ya que una gran parte de éste está asociada al proceso. De hecho, los informes que todos los países publican (y desde luego es irrenunciable hacerlo así, porque estas publicaciones son la forma de que el notable esfuerzo realizado esté a disposición de todos) recogen la parte formalizada de los estudios, pero no la riqueza de la reflexión realizada en los diversos niveles de participación que han tenido lugar.

Para finalizar, dos conclusiones:

1) Es lícita la pregunta ¿la prospectiva, para qué? La respuesta aceptada es que constituye una herramienta estratégica. Es cierto. Pero antes de utilizar la herramienta, hay que tener la voluntad política de establecer una estrategia, y definir los grandes objetivos de la misma.

2) La prospectiva tiene sentido en un contexto nacional o regional, pero siempre referida a un espacio socio-económico y cultural concreto. Parte de un buen conocimiento de las realidades de ese espacio, y una profundización en este conocimiento es una premisa previa indispensable en cualquier ejercicio de prospectiva. Puede afirmarse, sin riesgo a exagerar, que la prospectiva debe ser lo contrario de la abstracción. ■

DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL

A efectos de la deducción, la **investigación** consiste en la indagación original y planificada que persigue descubrir nuevos conocimientos y una superior comprensión en el ámbito científico o tecnológico, y el **desarrollo** consiste en la aplicación de los resultados de la investigación o de cualquier otro tipo de conocimiento científico para la fabricación de nuevos materiales o productos, o para el diseño de nuevos procesos o sistemas de producción, así como para la mejora tecnológica sustancial de materiales, productos procesos o sistemas preexistentes.

Se considera también actividad de investigación y desarrollo el diseño y elaboración del muestrario para el lanzamiento de productos.

Se tendrán por gastos de I+D y de innovación tecnológica los realizados por un sujeto pasivo en el ejercicio de sus actividades empresariales, siempre que reúnan los siguientes requisitos:

- Tienen que estar **directamente** relacionados con la actividad de I+D o de innovación tecnológica y efectivamente relacionados con la misma, constanding específicamente individualizados por proyectos. Ello obliga a efectuar una imputación separada y constatable de costes para cada uno de los proyectos.

- Se consideran gasto de esta naturaleza las cantidades pagadas para la realización de actividades de I+D o de innovación tecnológica efectuadas en España, por encargo del empresario individualmente o en colaboración con otras entidades. En el caso de entidades vinculadas habrá que tener en cuenta una serie de requisitos y condiciones. La deducción incentiva estas actividades cuando son realizadas en España, por residentes o por establecimientos permanentes de no residentes, por lo que puede decirse, que lo importante es dónde se realiza la actividad y no quién la realiza.

- Las actividades de I+D y de innovación tecnológica realizadas en el extranjero también tienen acceso a esta deducción siempre que la actividad principal se realice en España y no superen el 25%.

SEGURIDAD JURÍDICA

Respecto a la seguridad en los incentivos, las empresas españolas suelen mostrarse insatisfechas con las ayudas fiscales existentes, por la incertidumbre con que se quedan después de presentar sus declaraciones. La precisión sobre los distintos extremos que desarrolla la norma no es objetiva, y da pie a interpretaciones subjetivas que pueden generar discrepancias entre la Administración y las empresas, discrepancias que tendrán que ser finalmente resueltas por los tribunales.

Para solucionar esta situación las nuevas medidas fiscales ofrecen la posibilidad, de que las empresas puedan plantear

consultas vinculantes sobre la interpretación y aplicación de estas deducciones. El contribuyente está facultado para formular consultas a la Administración tributaria, la cual debe contestar con carácter vinculante, sobre la interpretación y aplicación de la deducción por actividades de investigación científica e innovación tecnológica, en los términos que establece la Ley General Tributaria.

Asimismo, se reconoce la facultad al contribuyente de solicitar a la Administración tributaria la adopción de acuerdos previos de valoración de los gastos referidos a proyectos de I+D o de innovación tecnológica, que encuentre susceptibles de disfrutar de la deducción.

PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD

DE BENEFICIOS

La solicitud de los acuerdos deberá presentarse por escrito y con carácter previo a que se realicen los gastos, sin perjuicio de que la Administración y el contribuyente puedan solicitar informes periciales y la práctica de las pruebas que consideren pertinentes.

Instruido el expediente, se pondrá en conocimiento del solicitante para que pueda hacer alegaciones en el plazo de quince días. El procedimiento finalizará en un plazo de seis meses, con resolución motivada aprobando o desestimando la propuesta del solicitante. La ausencia de contestación en el plazo estimado provoca la aceptación de los valores propuestos por el solicitante.

La resolución expresa no podrá exceder de tres años y no será recurrible, sin perjuicio de los posibles recursos y reclamaciones contra los actos de liquidación.

Con esta reforma se pretende mejorar los incentivos actuales y se establecen otros nuevos, con la finalidad de fomentar el desarrollo científico y tecnológico, ayudar a la mayor competitividad de las empresas españolas y promover, en definitiva, el progreso económico de nuestro país.

CONCLUSIÓN

Como es habitual en la práctica fiscal de nuestro país, la controversia persigue siempre a la normativa y la inseguridad jurídica se evidencia siempre en caso de inspección tributaria.

Por ello se ha establecido la fórmula de consulta vinculante como medio de obviar la incertidumbre en el tratamiento fiscal de las inversiones en I+D.

Sería una lástima que la seguridad fiscal pudiera ir en contradicción con la necesaria confidencialidad para el desarrollo de innovaciones tecnológicas, en ocasiones decisiva para la estrategia empresarial. ■

Encefalopatías espongiiformes en el ser humano

AUTORES: MARCIAL GARCÍA ROJO^(*)

ANA MORILLO CASTRO^(**)

^(*)Facultativo especialista en Anatomía Patológica.

Complejo Hospitalario de Ciudad Real

^(**)Equipo de Atención Primaria.

Centro de Salud III. Puertollano.

RESUMEN

Las Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles (EET) son enfermedades raras, con periodos de incubación largos (meses a años), que afectan al sistema nervioso central y progresan lentamente hasta la muerte del enfermo. En los animales, la EET más conocida actualmente es la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o "mal de las vacas locas". En el ser humano se conocen este tipo de enfermedades desde hace más de 80 años y dan lugar a cuadros clínicos conocidos como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, kuru, insomnio fatal, etc. A pesar de su rareza en el ser humano, las enfermedades por priones han adquirido una importancia social elevada debido, por una parte, a la posible conexión entre una nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) que se describió en 1995 en humanos y la encefalopatía espongiiforme bovina. En las EET hay bastantes evidencias a favor de que el agente causal sea una proteína resistente a proteasas (prión) y no un virus, que sorprendentemente existe normalmente en el huésped, con una estructura algo distinta ("prión sano"), aunque hay evidencias que indican que otras proteínas (Dpl o doppel) también podría participar en la patogenia de estas enfermedades.

Hasta el momento, se han declarado 182.507 reses enfermas de EEB en todo el mundo, la mayoría (179.441) en el Reino Unido, y se han confirmado 13 casos en España. Por otra parte, se han observado 91 pacientes afectados de vECJ, principalmente en el Reino Unido. La importancia de la aparición de la vECJ es que el agente causal ha sido capaz de saltar la llamada "barrera de las especies". Aunque experimentalmente se ha transmitido en animales, no hay evidencias directas de transmisión de vECJ a través de transfusión sanguínea o vacunas en humanos. Desconocemos el número de casos de vECJ que aparecerán en los próximos años, pero conviene destacar que la incidencia de nuevos casos en el Reino Unido ha permanecido baja durante estos años.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por priones, también denominadas Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles (EET), son una familia de enfermedades neurodegenerativas raras, con periodos de incubación largos, lentamente progresivas, y universalmente fatales, que afectan a personas y animales⁽¹⁾.

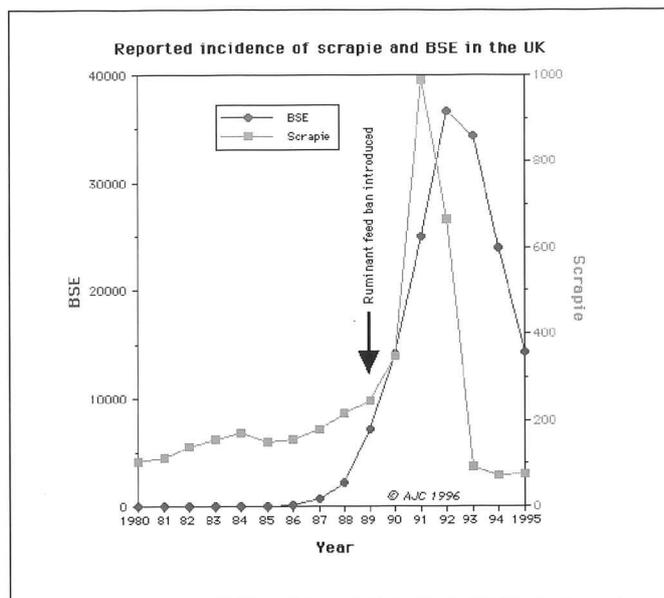
La encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o "mal de las vacas locas", de la que se han detectado más de 180.000 reses enfermas desde su detección por primera vez en Reino Unido en 1986⁽²⁾, pertenece a este grupo de enfermedades, junto con el "scrapie", conocida desde hace unos 250 años. El scrapie sólo afecta a las ovejas y cabras⁽³⁾ su nombre se debe a que la enfermedad se caracteriza por un intenso prurito que obliga a rascarse (*scraping* en inglés) a las ovejas, junto con ataxia⁽⁴⁾.

La "enfermedad de Creutzfeldt-Jakob" (ECJ), conocida desde 1920, que afecta al ser humano, también pertenece a este grupo de enfermedades. En 1957 se describió la afectación de seres humanos por una enfermedad similar, llamada kuru, en caníbales de Papúa (Nueva Guinea)⁽⁵⁾.

La gran variabilidad de presentación clínica de estas enfermedades por priones requieren otros criterios más objetivos, como los hallazgos anatomopatológicos, para poder clasificar las diversas enfermedades. De esta forma, además de la ECJ y kuru, otras formas descritas de enfermedades priónicas humanas incluyen la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) el Insomnio Fatal (IF). En los últimos años se han descrito una variedad de cuadros clínicos de etiopatogenia priónica que han ampliado el espectro clínico de estas enfermedades en humanos: demencia por prión sin patología característica, demencia con paraparesia espástica, Encefalopatía Espongiiforme Familiar asociada a nueva mutación en el gen PrP, Gliosis Subcortical Progresiva, o enfermedad mental sin signos neurológicos. Así mismo, casos descritos como enfermedad de Alzheimer familiares han sido reexplorados y catalogados de origen priónico⁽⁶⁾.

A pesar de su rareza en el ser humano, las enfermedades por priones han adquirido una importancia social elevada debido, por una parte, a la posible conexión entre una nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que se describió, en 1995, en humanos (que abreviaremos como vECJ) y la encefalopatía espongiiforme bovina, y por otra parte, por la posibilidad de contaminación de la sangre humana y de productos derivados de la sangre (como el plasma) por el agente de la vECJ⁽³⁾.

Otras enfermedades priónicas descritas en animales incluyen la encefalopatía transmisible del visón, la enfermedad devastadora crónica del ciervo y el alce (*chronic wasting disease* ó CWD), y la encefalopatía espongiiforme felina, entre otras. La mayoría de estas enfermedades, incluyendo la EEB, se cree que son debidas a la ingestión de productos anima-



les contaminados con scrapie de oveja (figura 1), aunque la CWD parece ser una enfermedad de aparición natural en Norteamérica⁽⁴⁾.

Todas estas enfermedades tiene dos características comunes: su naturaleza transmisible y sus características anatomopatológicas, incluyendo la **vacuolización marcada** de la sustancia gris del cerebro, que origina un **aspecto en esponja** cuando se observa en el microscopio óptico; por ello, estas enfermedades tiene en nombre común de encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET).

La EEB se caracteriza en los animales por nerviosismo, alta reactividad a estímulos externos y dificultad de movimientos, sobre todo en las extremidades posteriores. La edad media de presentación de los síntomas es de 4 a 5 años⁽⁷⁾.

El problema que planteamos en este escrito es si la enfermedad de las "vacas locas" o encefalopatía espongiiforme bovina puede ser transmitida al ser humano y qué consecuencias tendría para el ser humano la infección por los priones de la encefalopatía espongiiforme bovina⁽³⁾.

En octubre de 1995, se produce un hecho crítico, cual es la publicación por Bateman y Britton y cols, como cartas al director de la revista Lancet de los dos primeros casos de lo que se denominará más tarde Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob nueva variante (vECJ)^(8,9). Los dos pacientes tenían en común algunas características clínicas que les diferenciaba de la ECJ clásica, sobre todo la edad de presentación, las manifestaciones clínicas (trastorno neuropsiquiátrico progresivo que conduce a ataxia, demencia y mioclonias o corea), la duración y la ausencia del EEG típico. Más tarde, en abril de 1996 Will y cols publican ya una serie de 10 casos de esta vECJ y apuntan a la posibilidad de una relación con la EEB como causa de los mismos⁽¹⁰⁾.

La variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, descrita casi exclusivamente en el Reino Unido, a diferencia de la des-

cripción original de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica, se ha descrito también en adolescentes y tiene unas características histopatológicas (marcados cambios espongiiformes y numerosas placas floridas por todo el cerebro) que la distinguen de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica^(11,12).

Los estudios de laboratorio, incluyendo los experimentos de transmisión en ratones, proporcionan fuertes evidencias que apoyan la hipótesis que indica que la vECJ está causada por la encefalopatía espongiiforme bovina⁽¹²⁾.

QUÉ SON LOS PRIONES

Prusiner propuso que una fracción proteica era el origen de estas enfermedades e introdujo el término *prión* para enfatizar su naturaleza tanto proteica como infecciosa⁽¹³⁾. Aunque ni la teoría viral ni la teoría proteica han sido probadas, hay bastantes evidencias a favor de que se trate sólo de una proteína y no de un virus, por lo que Prusiner obtuvo el premio Nobel de Medicina en 1997.

Se sospechó la naturaleza proteica de este agente infeccioso porque la exposición a radiaciones ionizantes y ultravioleta degradan los ácidos nucleicos pero no reducen la infectividad de las fracciones de scrapie experimentalmente, mientras que los procedimientos que degradan las proteínas, como la exposición prolongada a proteasas, se correlacionan con un menor poder infeccioso⁽¹⁴⁾. En los cerebros de animales con encefalopatías espongiiformes transmisibles se aisló una proteína relativamente resistente a proteasas (figura 2), lo sorprendente fue comprobar que esta proteína se codificaba normalmente por genes de los cromosomas del huésped⁽¹⁵⁾.

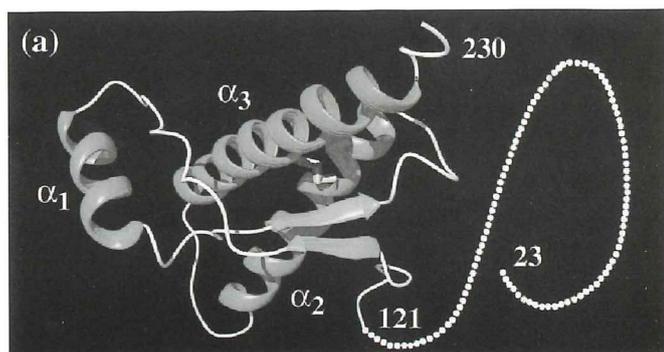


Fig. 2. Estructura tridimensional de la proteína priónica bovina⁽⁷⁾.

¿Cómo puede una proteína expresada normalmente ser también un patógeno transmisible?

Los priones son proteínas complejas (cadenas de polipéptidos), cuya estructura se conoce mejor cada día; la proteína del prión se conoce como PrP.

Existen dos isómeros principales de la proteína PrP: la forma celular o no patógena, denominada PrP^C, y la forma patógena o forma inductora del scrapie, denominada PrP^{Sc}. Tanto PrP^C como PrP^{Sc} tienen la misma secuencia de aminoácidos, pero difieren en sus propiedades (tabla 1)⁽⁴⁾.

Tabla 1. Propiedades de la Proteína de prión sano (PrP^C) y patológica (PrP^{Sc})

Característica	PrP ^C	PrP ^{Sc}
Bioquímicas		
Solubilidad en detergentes no desnaturalizantes	Soluble	Insoluble
Degradación por proteasas	Total	Relativamente resistente
Estructurales		
Forma	Predominantemente helicoidal	Al menos un 40% de su estructura es en hoja plegada

Existen diferencias entre el prión bovino y el prión humano. Los priones "sanos" de cada especie tendrían una distribución de cargas electrostáticas en su superficie que podría ser el origen de la barrera existente entre distintas especies que impiden normalmente la transmisión de enfermedades priónicas entre humanos y bóvidos⁽¹⁶⁾. De hecho, la conversión hacia una forma en hoja plegada parece ser un hecho fundamental en las enfermedades priónicas⁽⁴⁾.

¿Cómo se convierte PrP^C en PrP^{Sc}?

Algunos autores denominan prión sólo a la forma alterada de la proteína celular funcional que ha perdido su función normal pero que ha adquirido la capacidad de transformar la forma normal en patológica.

Los priones son infecciosos a pesar de carecer de ácidos nucleicos con información genética. La transmisión se cree que se realiza mediante la conversión de una proteína normal en el huésped en una forma similar patológica⁽¹⁷⁾.

Los mecanismos que posiblemente inician la conversión de PrP^C a PrP^{Sc} incluyen a) mutaciones de línea germinal del gen de la proteína priónica humana (PRNP), b) una mutación somática dentro de una neurona determinada, y c) conversión espontánea del PrP^C en una conformación aberrante que no se pliega de forma apropiada en su estructura nativa⁽⁴⁾.

Independientemente del mecanismo de inicio, una vez que se ha generado una "unidad infecciosa", PrP^{Sc} parece actuar como una plantilla conformacional mediante la cual PrP^C se convierte en una nueva molécula de PrP^{Sc} mediante interacción entre las proteínas de PrP^C y PrP^{Sc}⁽⁴⁾. De hecho, se ha observado que los ratones a los que se les ha eliminado el gen normal PrP no desarrollan la enfermedad por priones tras la inoculación con scrapie⁽¹⁸⁾. Además, los ratones transgénicos (Tg) que expresan un gen quimérico (de dos especies distintas) hecho de segmentos humanos (Hu) y de ratón (M), llamados Tg(MHu2M), desarrollan priones PrP^{Sc} quiméricos ratón-humanos proteasa-resistentes en sus cerebros, cuando son inoculados con extractos de cerebro de humanos con enfermedad por priones⁽¹⁹⁾.

Por lo tanto, los priones no se auto-repican sino que se convierten de PrP^C no patógenos a PrP^{Sc} patógenos.

La proteína prión en humanos

En los humanos, el gen de la proteína priónica humana, PRNP, se localiza en el cromosoma 20 y codifica una PrP de 253 aminoácidos⁽²⁰⁾. Esta PrP es glucosilada en dos lugares unidos a la asparagina y se une a la superficie celular mediante un gancho glucosil-fosfatidil-inositol (GPI)⁽⁴⁾.

La PrP es regulada durante el desarrollo y constitucionalmente se expresa normalmente en el adulto. El mayor nivel de expresión de PrP se identifica dentro de las neuronas, pero también se identifican niveles más bajos en otros tejidos periféricos como pulmón, corazón, riñón, páncreas, testículos, leucocitos sanguíneos y plaquetas. Inmunohistoquímicamente se ha detectado PrP^C también en la unión neuromuscular. También se ha descrito el transporte neuronal periférico y central anterógrado de PrP^C⁽⁴⁾.

La función normal del PrP^C no se conoce, pero hay datos que sugieren que participe en la función sináptica y en la unión al cobre. Experimentalmente, cuando en los ratones en los que el gen PrP es delecionado, en algunos estudios no se observan anomalías de desarrollo o del comportamiento, y otros muestran ligeras alteraciones del ritmo circadiano o ataxia⁽⁴⁾. La causa de esta ataxia podría ser la sobreexpresión de un gen próximo al PRNP, denominado PRND, que produce una proteína llamada Dpl ó *doppel* ("doble") que es homólogo en un 25% con el extremo carboxilo del PrP de ratón⁽²¹⁾.

Aunque los principales cambios patológicos aparecen en el encéfalo, el agente infeccioso pronto se acumula en el tejido linfóide. La aparición o no de enfermedad clínicamente manifiesta depende de la presencia de un sistema inmune intacto, incluyendo linfocitos B maduros⁽¹⁷⁾.

Collinge y colaboradores, en octubre de 1996, publicaron los primeros análisis moleculares de la Proteína Priónica (PrP), en concreto los patrones de glucosilación de la misma mediante Western blot. El Western blot de la PrP de extractos de cerebro infectado por priones revela 3 bandas mayores, que se corresponden a PrP que tienen una, dos o ninguna cadena de polisacáridos unidos a la parte amino-terminal. En los cerebros con priones, el tratamiento con esta proteasa, condiciona un incremento de la movilidad de estos 3 tipos de moléculas debido a un aumento en las roturas de las terminales amino. En la ECJ esporádica aparecen dos patrones de movilidad, denominados tipo 1 (corresponde con los homocigotos para Met) y 2 (homocigotos para Val), en la ECJ iatrógena por vía periférica presenta un patrón nuevo tipo 3 y en la vECJ y la EEB presenta un patrón también diferente, tipo 4. En animales infectados con material de EEB se mantenía este patrón de glucosilación (tipo 4), que corresponde a una alta proporción de PrP biglucosilada. La conclusión fue que se trataba posiblemente de la misma cepa de prión⁽²²⁾.

No se conoce aún el mecanismo por el que las células mueren al generarse los priones. El simple acúmulo de pro-

teína patógena parece no ser suficiente para explicar la enfermedad, aunque debe ser un factor esencial en la disfunción celular⁽⁴⁾.

Algunos estudios indican que el diagnóstico de vECJ podría confirmarse mediante biopsias de amígdala palatina, pues hasta el momento sólo es posible realizarlo en biopsias cerebrales o en el estudio autóptico⁽²³⁾.

La detección de la PrP de la CJD es hoy el marcador diagnóstico más fiable de las enfermedades por priones. Puede ser detectada mediante técnicas de Western blot, histoblot, microscopía electrónica, pero tienen el inconveniente de que requieren material fresco lo cual disminuye su uso debido a la capacidad infectiva de la proteína priónica⁽²⁴⁾.

Otra posibilidad es la detección mediante técnicas de inmunohistoquímica realizadas sobre material fijado en formol e incluido en parafina, al que se ha realizado un paso previo por ácido fórmico para anular la infectividad. PrP^C es una proteína frágil que puede ser preservada sólo con procedimientos especiales de inclusión, mientras que la PrP de la CJD parece ser más resistente a la fijación en formol e inclusión en parafina; y aunque los mecanismos moleculares de los sistemas de recuperación antigénica no son bien conocidos, parece ser que éstos pretratamientos, destruyen la PrP^C con lo que no interferiría en la detección de la PrP de la CJD. Aunque recientemente se ha desarrollado un anticuerpo que sólo reconoce la isoforma alterada⁽²⁴⁾.

El proceso biológico de propagación de un prión se inicia con la interacción de la proteína priónica anómala exógena (PrP^{Sc} o PrP^{CJD}) con la proteína priónica "sana" (PrP^C) o con una forma parcialmente desnaturalizada de ésta. Por otra parte, mutaciones puntuales y variaciones en la longitud de la cadena polipeptídica de la proteína priónica "sana" así como alteraciones metabólicas pueden desembocar en situaciones patológicas. Las patologías infecciosas serían el resultado de la presencia exógena de PrP^{Sc}, es decir del catalizador o efector o del núcleo. Las patologías hereditarias ocurrirían por una desestabilización de la estructura de PrP^C o una estabilización de la estructura de PrP^{Sc} favoreciendo la población del estado patológico. Por último, las enfermedades esporádicas, aunque de etiología desconocida, podrían surgir por alteraciones metabólicas o bien mutaciones espontáneas que conlleven la formación de PrP^{Sc}. Ambos fenómenos aún ocurriendo en una única célula podrían desencadenar la formación de PrP^{Sc} y su autopropagación, que se extendería por el sistema nervioso central⁽²⁵⁾.

Todos los enfermos de vECJ son homocigotos para metionina en el codón 129 del gen PrP. Si tenemos en cuenta que, aproximadamente, el 40% de la población general tiene ese genotipo, 10% son homocigotos para valina, y 10% heterocigotos, no es sorprendente que los primeros casos de vECJ sean homocigotos para metionina⁽²⁶⁾.

La patogenia de las encefalopatías espongiformes transmisibles ha sido mejor estudiada en el scrapie. El tracto gastrointestinal y los ganglios linfáticos abdominales son los primeros órganos infectados, y un año después aparece la infección en el cerebro. La afectación del tracto gastrointestinal implica que, el agente infeccioso probablemente infecta las ovejas a través de la vía oral. En modelos experimentales de scrapie en ratones y cabras, tras la inoculación subcutánea, el agente patógeno también coloniza inicialmente en los tejidos linfáticos y bazo, antes de poder ser detectada en el sistema nervioso central⁽¹⁾.

INCIDENCIA

Encefalopatía Espongiforme Bovina

En 1987 Wells y cols describieron cambios espongiformes en el cerebro de una vaca afectada de EEB⁽²⁷⁾. El origen de la epidemia de EEB podría estar relacionado con un cambio en el proceso de explotación ganadera en 1981, de forma que los priones de EEB no fueron completamente inactivados antes de alimentar a las vacas con carne y huesos procedentes de otras vacas infectadas⁽⁴⁾.

Hasta el momento, a nivel mundial, se han declarado 182.507 reses enfermas de EEB (179.441 en el Reino Unido). La mayor incidencia tuvo lugar en 1992 (37.316 casos a nivel mundial, de las que 37.056 correspondían al Reino Unido), y desde entonces la frecuencia global ha disminuido hasta 1.830 casos en el año 2000, por el descenso de casos en el Reino Unido (1.312 casos en el año 2000), aunque en el resto de los países europeos la incidencia ha aumentado en estos últimos años. Hasta la fecha, se han confirmado 13 casos en España⁽²⁸⁾.

En Gran Bretaña, fueron sacrificadas más de 2 millones de reses. En diciembre de 1999, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación declaró la cabaña británica "segura" y libre de EEB⁽⁴⁾.

La incidencia de encefalopatía espongiforme en gatos en el Reino Unido también ha disminuido significativamente desde 1994⁽²⁶⁾.

Enfermedad de Creutzfeldt Jacob clásica

La ECJ en su variante esporádica o no familiar es la enfermedad por priones más frecuente (85%) en humanos. Las enfermedades por priones en humanos ocurren en todo el mundo, con una incidencia global de 1 caso por cada millón de habitantes al año en la enfermedad esporádica y de 1 caso por cada 10 ó 100 millones de habitantes en la enfermedad familiar. No hay predominio de sexos⁽⁴⁾.

En la ECJ clásica no se han descrito factores de riesgo no iatrogénicos. Se han descrito agrupaciones de casos en Israel, Eslovaquia, Chile y Francia, que corresponden a casos de ECJ familiar con mutaciones en el gen PRNP⁽⁴⁾.

En España, la cifra de mortalidad de las enfermedades priónicas es de 0,69 por millón, algo inferior al resto de los países Europeos (desde 0,97 en Reino Unido hasta 1,37 en Francia), observándose un discreto aumento en esta frecuencia entre 1993 y 2000 en todos los países europeos (excepto en Suiza), algo más marcado en el año 1998.

Al incluir los casos "posibles" de ECJ, en España, el Registro Nacional de Encefalopatías Transmisibles Humanas (EETH) ha recogido (hasta el 1 de febrero de 2001) un total de 337 casos, entre los años 1993 y 2000 (tabla 2)⁽²⁹⁾.

Tabla 2. Registro Español de EETH⁽²⁹⁾

Casos EETH	1993-2000
ECJ Clásica	323
Esporádica	306
Familiar	14
Iatrogénica	3
Variante ECJ	0
IFF	14
Total	337

El kuru ha desaparecido, una vez que la población afectada abandonó los hábitos de canibalismo⁽⁴⁾.

Nueva variante de ECJ

Esta forma de enfermedad por priones se ha descrito, entre 1995 y enero de 2001, en 91 pacientes: 88 pacientes británicos, un caso en Irlanda y 2 casos en Francia^(4,30).

La tabla 3 muestra el número de muertes de casos probables y definitivos en el Reino Unido, hasta el 28 de diciembre de 2000⁽³⁰⁾.

La cifra de muertes por la vECJ se mantuvo relativamente constante hasta que a finales de 1998 Will y cols. describieron una cifra anormalmente alta de muertes por vECJ. Hasta el 28 de diciembre de 2000, en el Reino Unido, se detectaron 81 muertes por vECJ y otros 7 casos probables^(30,31).

Tabla 3. Muertes por casos probables y definitivos en el Reino Unido

Año	ECJ Esporádico	ECJ Iatrogénico	ECJ Familiar	GSS	vECJ probable aún vivo	vECJ muertes esperando resultados autopsia	vECJ confirmados*	Total
1990	28	5	0	0	-		-	33
1991	32	1	3	0	-		-	36
1992	43	2	5	1	-		-	51
1993	38	4	2	2	-		-	46
1994	51	1	4	3	-		-	59
1995	35	4	2	3	-		3	47
1996	40	4	2	4	-		10	60
1997	59	6	4	1	-		10	80
1998	63	3	4	1	-		18	89
1999	61	6	2	0	-	-	15	84
2000+	38	0	2	0	5	2	25	72
Total	488	36	30	15	5	2	81	657

* Hasta el 28 de Diciembre de 2000. Número total de casos definitivos y probables de vECJ = 88

*incluyendo 7 muertes probables de vECJ sin conformación neuropatológica.

(Tabla actualizada el 08/01/01)

En 1998, se describió por primera vez en España un caso de vECJ en un paciente de 27 años, inglés, procedente de Southampton⁽³²⁾, pero hasta el momento no se ha comunicado ningún caso en residentes españoles.

En el Reino Unido entre 1993 y 2000 (7,5 años de estudio) se ha descrito un total de 501 casos de ECJ, incluyendo la vECJ, 34 casos de ECJ familiar (25 con mutación PRNP probada), y 28 casos iatrogénicos. En ese mismo periodo, en España (donde aún no se ha descrito la vECJ) se observó un total de 203 casos de ECJ, 11 casos de ECJ familiar (10 con mutación PRNP probada) y dos casos iatrogénicos (por implantes de duramadre).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA VARIANTE DE ECJ

La clínica de la vECJ es notablemente distinta a la ECJ esporádica, pues el comienzo se asocia con síntomas psiquiátricos, aparece sobre todo en gente joven (media: 27 años, rango: 16 a 48 años), con un curso algo prolongado de unos 16 meses (rango: 9 a 38 meses) y no se asocia con complejos periódicos en el EEG⁽⁴⁾.

La RNM muestra aumento de intensidad en putámen en imágenes T2⁽⁴⁾. El cerebro muestra vacuolización difusa y presencia de placas características de núcleo denso que contienen PrP, rodeadas de un halo de cambio esponjiforme, denominadas "placas floridas" (figura 3)⁽⁴⁾. En el LCR de enfermos de vECJ no se detecta proteína 14-3-3⁽⁴⁾.

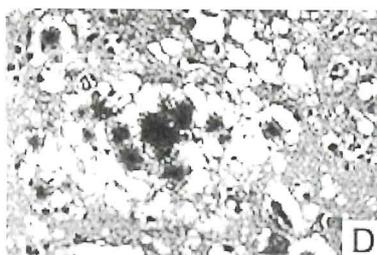


Figura 3. Placas floridas en vECJ⁽⁴⁾

Tabla 4. Diferencias entre la ECJ clásica y la vECJ ^(4,26)

	ECJ clásica esporádica	ECJ clásica familiar	vECJ
Frecuencia	75-85% de casos	5-10% de casos	13,3% de casos
Edad de inicio	Mayor de 60 años (17-83), rara < 40 años	Variable. Menor de 60 años (20 - 80)	16 a 52 años (Adolescentes y adultos jóvenes)
Duración de la enfermedad	Corta: 4 a 6 meses	Larga: 1 a 5 años	Larga: 14 meses
Primeros síntomas	Neurológicos: Demencia, ataxia, mioclonias	Neurológicos: Demencia, ataxia, mioclonias	Psiquiátricos, demencia tardía
EEG	Característico	Característico	No característico
Anatomía Patológica	Espongiosis difusa y gliosis de la sustancia gris. Pocas o ninguna placa amiloide PrP	Espongiosis difusa y gliosis de la sustancia gris	Placas "floridas" (placas PrP con dentro denso rodeadas de un halo de cambio vacuolar), con extensa afectación cerebelosa, y espongiosis difusa
Proteína del prión	Monoglucosilada	Migra a 21 kDa	Altas concentraciones de forma bi-glucosilada
Relación con otras especies			El agente causal es idéntico a la EEB y EEF (felinos)
Gen PrP	Factores de riesgo: Polimorfismo u homocigosidad en el codon 129	Mutaciones puntuales, inserciones/delecciones	Homozigotos para metionina en codon 129

La separación de este cuadro como una entidad clínica separada de la ECJ clásica (tabla 4) viene apoyada por el hallazgo de un PrP^{Sc} en el cerebro de los pacientes de vECJ predominantemente bi-glucosilada, con distinta movilidad electroforética a la de la ECJ esporádica, la cual es predominantemente monoglucosilada. El mismo tipo de proteína se observa tras la transmisión experimental de EEB a varios animales, lo que apoya la idea de que la vECJ es consecuencia de una infección de humanos por EEB⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

Actualmente, no hay ningún tratamiento farmacológico disponible para las enfermedades por priones, por lo que sólo pueden tomarse medidas sintomáticas. Experimentalmente, los compuestos polisulfatados, como el pentosán polisulfato, suramina, y el heparán sulfato, parecen retrasar la aparición de scrapie en animales, y afecta a la generación de PrP^{Sc} en cultivos celulares. Sin embargo, los efectos son mínimos y los compuestos deben ser administrados antes de la inoculación del animal para tener efecto⁽⁴⁾.

El consejo genético es un aspecto fundamental en el manejo de la enfermedad por prión familiar. Aunque es discutible si las pruebas genéticas deben realizarse en los miembros asintomáticos de la familia, la administración Norteamericana ha prohibido la donación de sangre a los familiares de pacientes con enfermedades por priones, a menos que el análisis genético del donante potencial demuestre una secuencia normal del gen PRNP⁽⁴⁾.

TRANSMISIÓN DE EET

EN HUMANOS

La naturaleza transmisible de las enfermedades por priones fue demostrada por primera vez experimentalmente en 1936, cuando Cuillé y Chelle transmitieron scrapie a una cabra sana mediante la administración intraocular de médula espinal infectada de scrapie⁽³³⁾. Treinta años más tarde, Gajdusek y cols (1966) consiguieron transmitir kuru a chimpancés⁽³⁴⁾.

En 1968 Gibbs y cols. transmitieron la ECJ esporádica a chimpancés⁽³⁵⁾. En la década de 1960, Carleton Gajdusek confirmó que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob era transmisible⁽⁵⁾. A pesar de haber transcurrido más de tres décadas desde que se comenzó la investigación de la transmisión de enfermedades por priones, la información hoy día disponible se puede definir como fragmentada e incoherente⁽³⁶⁾.

Incluso antes de conocerse la relación entre la vECJ y el "mal de las vacas locas", se sabía que existía una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (llamada iatrogénica) que podía ser transmitida por la administración de la hormona de crecimiento humana y la hormona gonadotropina procedentes de cadáveres, o mediante trasplantes de córnea o de duramadre⁽¹¹⁾.

En las enfermedades priónicas en humanos, la mayoría de los casos son esporádicos (son casos generalmente de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), pero también es importante la transmisión familiar o genética (en la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, el Insomnio Familiar Fatal y la Demencia Talámica). Otras vías de transmisión son la iatrogénica (descrita ante-

riormente) y, en la enfermedad del kuru por ingesta, en relación con rituales de canibalismo en tribus Fore en Papúa, Nueva Guinea⁽⁶⁾.

Ciertas circunstancias en el Reino Unido causaron la aparición y propagación de la EEB en el ganado, entre estas circunstancias se encuentran, por una parte, el empleo frecuente de carne y huesos en piensos que procedían de ovejas infectadas de scrapie y por otra, la adopción de un nuevo tipo de procesamiento que no reducía la cantidad de priones infecciosos tras la elaboración del pienso⁽³⁷⁾.

La EEB también ha sido transmitida a rumiantes salvajes en zoológicos del Reino Unido, que fueron infectados al comer los mismos piensos concentrados de carne y huesos contaminados, responsables de la enfermedad en el ganado bovino. También se ha descrito la encefalopatía espongiiforme en más de 80 gatos y en algunos felinos de zoológicos británicos⁽²⁶⁾.

Hoy en día los estudios se están centrando en probar la ingesta como un factor de riesgo real⁽³⁶⁾.

Experimentalmente, se ha confirmado que la encefalopatía espongiiforme bovina puede ser transmitida por vía oral e intracerebral a diferentes especies animales (incluyendo primates) con mayor o menor facilidad, aunque, sobre todo, es posible pasarla por vía oral de una vaca a otra con apenas la ingestión de pequeñas cantidades de cerebro⁽³⁸⁾. El patrón de la EEB se mantiene a pesar de su paso a un número variable de animales intermedios. Esta firma del prión de la EEB también había sido identificada en animales exóticos y gatos domésticos infectados con la EEB. La firma de la EEB presentaba una gran homogeneidad en su comportamiento y una gran ubicuidad para infectar diversas especies de animales, este hecho no se había visto antes con otros agentes priónicos desde 1963⁽³⁸⁾.

La transmisión de ECJ esporádica a primates humanos se consigue en un 85% de los casos. La inoculación a ratones transgénicos que expresan la PrP humana es aún más eficaz, consiguiéndose en casi un 100% de los casos. Esta mejor transmisión en ratones transgénicos que expresan la PrP^C humana demuestra la importancia de la homología de secuencia entre PrP^{Sc} y PrP^C y ayuda a explicar la dificultad en la transmisión entre especies con secuencia PrP distintas, un hecho conocido como "barrera de las especies". Sin embargo, la aparición de la vECJ y la transmisión de priones humanos a ratones transgénicos que expresan PrP^C bovino hacen pensar que la secuencia de PrP no es el único factor importante para la transmisión de la enfermedad. El factor determinante puede ser la capacidad de PrP^C para adoptar la conformación de PrP^{Sc}, la cual debe estar influida tanto por la secuencia de la proteína como por otros factores (ej. proteínas *carabina*)⁽⁴⁾.

El grado de transmisión de GSS a primates no humanos es bajo (40%), comparado con la ECJ. Además, los intentos de transmitir GSS a roedores no han tenido éxito. La escasa ca-

pacidad de transmisión de esta enfermedad podría estar relacionada con la escasez relativa de PrP proteasa resistente en el cerebro de los pacientes⁽⁴⁾.

Hasta la fecha, la Unidad de Vigilancia de la ECJ del Reino Unido no ha detectado ningún caso de vECJ consecuencia de procedimientos quirúrgicos o médicos⁽¹⁾.

Trasmisión por derivados de la sangre

La preocupación actual entre los científicos se centra en la posible transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a través de sangre o derivados de la sangre, aunque aún no hay datos firmes epidemiológicos que apoyen este modo de transmisión⁽⁴⁾, sí hay datos de estudios experimentales en laboratorios que conforman que la enfermedad Creutzfeldt-Jakob clásica (no la variante) puede ser transmitida a través de componentes del plasma sanguíneo, aunque su grado de infectividad es mucho menor que en los tejidos cerebrales⁽³⁹⁾.

Algunas directivas de la Comunidad Europea (como las del Grupo de Biotecnología del Comité de Productos Médicos Patentados) regulan la comercialización de productos derivados de la sangre (incluyendo por ejemplo plasma, o excipientes de medicamentos). De momento sólo incluyen directamente la exclusión de material procedente de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica (ya sea esporádica, familiar o iatrogénica), mientras que en el caso de donantes que sufren de la vECJ, desde febrero de 1998, se aconseja descartar este material por precaución, y desde enero de 1999 se recomienda la realización de exámenes de detección de encefalopatías espongiiformes transmisibles, en los derivados de la sangre⁽⁴⁰⁾, a pesar que estudios experimentales recientes indican que los procesos realizados durante la producción de productos derivados del plasma parecen eliminar agentes priónicos de forma significativa⁽⁴¹⁾.

Es posible transmitir la EEB a ovejas mediante la transfusión de sangre entera procedente de otras ovejas asintomáticas alimentadas con reses infectadas de EEB, lo que demuestra que la EEB puede ser transmitida entre individuos de la misma especie a través de transfusión de sangre completa. Sin embargo, aún no hay evidencias directas de transmisión de vECJ a través de transfusión sanguínea en humanos⁽⁴²⁾.

La detección de proteína priónica anormal en las amígdalas de individuos infectados por el vECJ ha levantado las sospechas de que la sangre también puede ser una vía de transmisión en la vECJ, incluso más importante en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica, pero este riesgo aún está por definir⁽⁴¹⁾.

El Departamento de Salud del Reino Unido ha anunciado que no hay evidencia de transmisión de la vECJ a humanos a través de transfusiones sanguíneas. El riesgo es sólo teórico, pues la sangre completa ya no es utilizada para transfusiones en ese país, puesto que los leucocitos son previamente extraídos mediante leucodeplección. Además, en ese país,

el plasma para la elaboración de productos sanguíneos es importado de países con baja incidencia de EEB y sin vECJ⁽⁴²⁾.

Para evitar la transmisión de este tipo de enfermedades a través de instrumental médico, dada la alta resistencia de este agente infeccioso a muchos métodos de descontaminación y esterilización, se aconseja la utilización de soluciones esterilizantes, como las basadas en ácido peracético para inactivar los priones⁽⁴³⁾.

Aunque en Estados Unidos no se han descrito casos de EEB en animales ni vECJ en humanos, desde agosto de 1999, el Departamento de Salud de este país prohibieron la donación de sangre de personas que hubiesen residido en Gran Bretaña 6 meses o más entre 1980 y 1996. Esta prohibición podría extenderse a todos los países de Europa Occidental. Se estima que esta medida reduciría el número de donantes de sangre un 5 %⁽⁴⁴⁾.

MEDIDAS A TOMAR

En julio de 1988, en el Reino Unido se prohibieron los piensos con proteínas de rumiantes destinados a rumiantes. Esta prohibición logró una disminución de nuevas infecciones⁽²⁶⁾. En 1989, la Unión Europea dispuso algunas limitaciones para la venta de ganado vacuno vivo procedente del Reino Unido, y en 1990 se consideró la EEB de declaración obligatoria⁽⁴⁵⁾.

Tras la detección de encefalopatía espongiiforme en gatos, en 1990 se prohibió la utilización productos bovinos peligrosos en la industria de comidas para animales domésticos. En 1996, se amplió la prohibición a las proteínas de mamíferos en la alimentación de todas las especies animales en las granjas⁽²⁶⁾.

Las medidas adoptadas por la Unión Europea están resumidas en un reciente documento disponible en Internet⁽⁴⁵⁾.

Una vez reconocido el riesgo de transmisión de EEB al ser humano, la principal medida se adoptó en noviembre de 1989 al prohibir el uso de ciertos tejidos de bovinos en la comida para humanos, sobre todo aquellos en los que se detectó mayor concentración del agente infeccioso, como cerebro, médula espinal, amígdalas, bazo, timo, e intestinos de reses mayores de seis meses de edad. Esta prohibición se ha extendido, desde 1996 a toda la cabeza, excluyendo la lengua. Por otra parte, puesto que la médula espinal puede no ser totalmente extirpada en algunos animales, el gobierno británico prohibió también la columna vertebral en diciembre de 1995 en carne procesada mecánicamente. En marzo de 1996, este gobierno decide que sólo las reses menores de 30 meses son aptas para el consumo humano. De hecho, sólo se han descrito 265 casos en reses menores de 30 meses. Al identificarse el agente infeccioso en los ganglios de las raíces dorsales durante el periodo de incubación, en diciembre de 1997 el gobierno británico decide prohibir la carne con hueso, incluso en animales menores de 30 meses. En marzo de

1996, la Unión Europea prohibió la venta de carne de vaca y productos bovinos procedentes del Reino Unido⁽²⁶⁾.

En el momento actual, se han tomado diversas medidas por el Gobierno Británico acerca de la depleción de leucocitos de la sangre, así como de la fabricación de derivados plasmáticos con plasma de fuera del Reino Unido, ante la simple posibilidad hipotética de transmisión de ECJ por derivados hemáticos. Recientemente, también se han publicado datos sobre la posible persistencia de priones en animales aparentemente sanos, que podrían actuar como reservorios y perpetuar la cadena infectiva⁽³⁸⁾.

Además de las cuestiones meramente científicas, otra consecuencia de esta crisis ha sido la revisión de los patrones de conducta más adecuados en el uso y tratamiento de la información científica para su difusión pública, tanto por los medios de comunicación como por los estamentos públicos responsables de la misma. La necesidad de objetividad y claridad absoluta en la información facilitada por los responsables oficiales, así como en la necesidad de disponer de comités de evaluación, integrados por personal experto externo y objetivo, que no pueda presentar conflictos de intereses, parece una necesidad cada vez más clara⁽³⁸⁾.

La aparición de nuevos métodos de diagnóstico y el incremento de la atención de los clínicos ha modificado las condiciones para el diagnóstico de la ECJ clásica. Los criterios de diagnóstico clásicos fueron diseñados para clasificar casos fallecidos. El desarrollo de la genética ha permitido ampliar el diagnóstico en casos portadores de mutaciones con síntomas poco específicos y caracterizar (polimorfismos del codon 129) grupos de susceptibilidad demostrada para los agentes transmitidos por iatrogenia y de posible especial susceptibilidad ante la exposición al agente de la EEB. Las recientes adopciones de nuevos criterios para clasificación en categorías diagnósticas por la OMS y el grupo europeo de vigilancia y estudio de la ECJ suponen la inclusión en los contajes de incidencia a partir del 1998 de los casos "definitivos o ciertos" y los "probables," considerando como casos "probables" los casos "posibles" según Collins y Masters con positividad al test de la 14-3-3. La introducción del test en la práctica clínica española en el 1997 supondrá un impacto considerable en las incidencias observadas. La posibilidad de inclusión por este mecanismo de falsos ECJ 14-3-3 positivos sin comprobación post-mortem, por la caída de la proporción de sospechosos con necropsia deberá ser considerada⁽⁴⁶⁾.

La inoculación de extractos de cerebro, médula espinal, ojo, pulmón, hígado, riñón, bazo, ganglio linfático y LCR de pacientes con ECJ puede infectar a primates. Sin embargo, las secreciones, heces y orina no se ha demostrado que transmitan la infección. Por ello, ante un enfermo de ECJ sólo son necesarias medidas preventivas habituales, dado que el riesgo de transmisión a otros miembros de la familia o cuidadores es ba-

jo. No es necesario el aislamiento completo. Sin embargo, deben tomarse precauciones especiales al extraer LCR o al manipular tejidos obtenidos en la autopsia⁽¹⁾.

Es esencial adoptar medidas de protección para el personal que manipula muestras de tejidos infectados por priones para poder realizar de forma segura los estudios neuropatológicos necesarios. En los laboratorios de anatomía patológica, conviene recordar que al realizar la autopsia de un caso probable de ECJ, deben congelarse muestras del cerebro, generalmente del lóbulo frontal y cerebelo, para poder efectuar un tipaje de proteína de príon y secuenciación del gen de la proteína del príon. Las muestras de los casos de ECJ deben ser manipuladas en campanas de aislamiento (clase 1). Los bloques de tejido que vayan a ser procesados deben ser tratados utilizando agente que inactive el príon, como la inmersión en ácido fórmico puro durante al menos una hora⁽⁴⁷⁾. Los instrumentos deben ser descontaminados sumergiéndolos en una solución $\geq 1N$ de hidróxido sódico durante al menos 1 hora y luego sometiéndolos a autoclave a 134° C durante al menos 1 hora. Deberán utilizarse instrumentos desechables e incinerar los materiales contaminados siempre que sea posible⁽¹⁾.

Algunas vacunas están fabricadas con sustancias procedentes de bovinos de países en los que existe la EEB. Sin embargo, el riesgo de transmisión de la vECJ por esta vía se considera remoto y los beneficios de la vacunación sobrepasan a los remotos riesgos de vECJ. Hasta la fecha no existen evidencias de casos de vECJ relacionados con el uso de vacunas. Sin embargo, se recomienda la sustitución paulatina de esas vacunas por otras donde los productos bovinos procedan de países sin riesgo de EEB⁽⁴⁸⁾.

En EE.UU., se estima que un cuarto de las fábricas de piensos no cumplen las regulaciones dispuestas para prevenir la introducción y diseminación de la EEB en ese país, al incluir en esos piensos cerebro y médula espinal⁽⁴⁹⁾.

Se debe pensar en la nueva variante de ECJ ante un paciente joven que desarrolle un cuadro de depresión, al que se asocien alteraciones de la marcha, signos piramidales, extrapiramidales, mutismo acinético o mioclonias, aunque ocurra en un país donde no se haya descrito aún la enfermedad⁽³²⁾.

INFORMACION EN INTERNET

EN ESPAÑOL

■ Torres JM, Brun A, Castilla J, Sánchez-Vizcaíno JM. Enfermedades Producidas Por Priones. Organización Colegial Veterinaria Española. <http://recol.es/comunidades/veterinaria/eeb/priones/priones.htm>

■ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. <http://www.isciii.es/unidad/Sgecnsp/centros/cne/ccneindex.html>

■ I Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología:

<http://neurologia.rediris.es/congreso-1/conferencias/priones-10.html>

■ Consejo General de Colegios Veterinarios de España.

<http://www.colvet.es/>

■ Información EEB. Administración General del Estado.

<http://www.eeb.es/>

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Whitley RJ, MacDonald N, Asher DM, and the Committee on Infectious Diseases. Technical Report: Transmissible Spongiform Encephalopathies: A Review for Pediatricians (T109906). *Pediatrics* 2000; 106:1160-1165. Disponible en: <http://www.aap.org/policy/t109906.html>
- Detwiler LA, Rubenstein R. Bovine spongiform encephalopathy: an overview. *ASAIO J* 2000; 46: S73-9.
- Haltia, M. Human prion diseases. *Ann Med* 2000; 32: 493-500.
- Mastrianni JA, Roos RP. The Prion Diseases. *Sem Neurology* 2000; 20:337-352. Disponible en: <http://www.medscape.com/thieme/SN/2000/v20.n03/sin2003.01.mast/sin2003.01.mast-01.html>
- Polo JM. Historia y clasificación de enfermedades por priones en humanos. *Rev Neurol* 2000; 31: 137-41.
- Alom J. Clínica de las enfermedades priónicas humanas. Conferencia en el Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/priones-5.html>
- Wilesmith JW, Hoinville LJ, Ryan JBM, Sayers AR. Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes. *Vet Rec* 1992;130:197-201.
- Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic CJD in a 18-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155
- Britton TC, Sarraj SA, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic CJD in a 16-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of CJD in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925
- Whitley RJ, MacDonald N, Asher DM. Technical transmissible spongiform encephalopathies: A review for pediatricians. *Pediatrics* 2000; 106: 1160-5.
- Will RG. The transmission of prions to humans. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 28-21.
- Prusiner SB. Novel proteinacious infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
- Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967; 214: 764-766
- Oesch B, Westaway D, Wälchli M, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985;40:735-746
- Lopez Garcia R, Zahn R, Riek R, Wuthrich K. NMR structure of the bovine prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8334-9.
- Glatzel M, Aguzzi A. Peripheral pathogenesis of prion diseases. *Microbes Infect* 2000; 2: 613-9.
- Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993;73:1339-1347

19. Telling GC, Scott M, Mastrianni J, et al. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell* 1995;83:79-90
20. Liao Y-C, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implication. *Science* 1986;233:364-367.
21. Moore RC, Lee IY, Silverman GL, et al. Ataxia in prion protein (PrP)-deficient mice is associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel. *J Mol Biol* 1999;292: 797-817.
22. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of new variant CJD. *Nature* 1996; 383: 685-690.
23. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob diseases by tonsil biopsy. *Lancet* 1997;349:99-100.
24. Gonzalo I, Cuadrado N. Técnicas de Inmunohistoquímica en las Enfermedades por Priones. Conferencia en el Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/priones-10.html>
25. Gasset M, Westaway D. Los Priones y su Biología. Conferencia en el Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/priones-1.html>
26. Pattison J. The Emergence of Bovine Spongiform Encephalopathy and Related Diseases. *Emerging Infectious Diseases* 1998; 4:390-394. Disponible en: <http://www.medscape.com/govmt/CDC/EID/1998/v04.n03/e0403.06.patt/e0403.06.patt.01.html>
27. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987;121: 419-420
28. Comisión Europea. Nombre de cas d'Encéphalopathie Spongiforme Bovine. http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/bse26_fr.pdf
29. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. <http://www.isciii.es/unidad/Sgecnsp/centros/cne/cc-neindex.html>
30. The UK CJD Surveillance Unit (1998). <http://www.cjd.ed.ac.uk/>
31. Will RG, Cousens SN, Farrington CP, Smith PG, Knight RSG, Ironside JW. Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet* 1999; 353: 979.
32. Heras Pérez, J.A. Nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: primer caso diagnosticado en España. Conferencia en el Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/priones-6.html>
33. Cuillé J, Chelle PL. Experimental transmission of trembling to the goat. *C R Seances Acad Sci* 1939;208:1058-1060
34. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966;209: 794-796.
35. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-389.
36. Knox B. Consumer perception and understanding of risk from food. *Br Med Bull* 2000; 56: 97-109.
37. Litjen Tan L, Williams MA, Khan MK, Champion HC, Nielsen NH. Risk of Transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy to Humans in the United States. Report of the Council on Scientific Affairs. *JAMA*. 1999;281:2330-2339. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/issues/v281n24/abs/jcn90000.html>
38. Escudero Torrella J. Cronología de la Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Conferencia en el Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/priones-4.html>
39. Brown P, Cervenakova L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999; 39: 1169-78.
40. Rossi F, Legras JF. Viral safety: European and French directives. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151 Suppl 1: 1S55-61.
41. Foster PR. Prions and blood products. *Ann Med* 2000; 32: 501-13.
42. Dobson R. Scientists show that vCJD can be transmitted through blood transfusion. *BMJ* 2000;321:726. Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/321/7263/726/e>
43. Antloga K, Meszaros J, Malchesky PS, McDonnell GE. Prion disease and medical devices. *ASAIO J* 2000; 46: S69-72.
44. Reuters Medical News. Fears of 'Mad Cow Disease' Prompt US to Consider Tighter Blood Donation Limits. *Medcape News*: <http://www.medscape.com/reuters/prof/2001/01/01.18/20010117publ003.html>
45. European Commission . Community legislation on BSE. 8 de enero de 2001. http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/bse15_en.pdf
46. de Pedro J. Futuro y problemática de la Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Conferencia en el Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. <http://www.uninet.edu/neurocon/congreso-1/conferencias/priones-15.html>
47. Timperley WR. *Neuropathology J Clin Pathol* 2000; 53:255-265. Disponible en: <http://jcp.bmjournals.com/cgi/content/full/53/4/255>
48. Centers for Disease Control. Public Health Service Recommendations for the Use of Vaccines Manufactured with Bovine-Derived Materials. *Morbidity & Mortality Weekly Report*. *MMWR* 49(50):1137-1138, 2000. Disponible en: <http://www.medscape.com/govmt/CDC/MMWR/2000/12.00/mmwr4950.04/mmwr4950.04.html>
49. Reuters Medical News. 11 enero 2001. One Quarter of Feed Makers Noncompliant With 'Mad Cow Disease' Rules. *Medcape News*: <http://www.medscape.com/reuters/prof/2001/01/01.12/20010111rglt002.html>

Aplicación de diferentes modelos de Redes Neuronales Artificiales (RNA), a la solución de problemas de la Química Orgánica, especialmente en el campo de la Química Médica

AUTOR: MANFRED STUD

Instituto de Química Médica (CSIC)

Calle Juan de la Cierva, 3. Madrid 28006

1. INTRODUCCION

El trabajo que hoy voy a exponer aquí, se basa en una amplia aplicación de diferentes modelos de Redes Neuronales Artificiales (RNA), a la solución de problemas de la Química Orgánica, especialmente en el campo de la Química Médica. Esta nueva técnica de las RNA se ha integrado dentro de las ya clásicas del análisis de las relaciones cuantitativas entre estructura y actividad biológica (QSAR) o entre estructura y propiedades (QSPR), ambas técnicas, ampliamente utilizadas en Química Médica.

Mi trabajo consiste fundamentalmente en el aprovechamiento de la capacidad de predicción que tienen las RNA, predicción que se centra fundamentalmente en la actividad biológica de nuevos fármacos. Como sustrato o datos de partida, para la predicción de las propiedades de nuevas moléculas de la Química Orgánica, se parte de sus correspondientes fórmulas o estructuras gráficas, siempre desde un planteamiento puramente topológico.

2. TOPOLOGÍA Y LENGUAJE

GRÁFICO DE LA QUÍMICA

ORGÁNICA

Es sabido que la Química Orgánica ha desarrollado a lo largo de su existencia de casi dos centurias, un lenguaje propio para representar la naturaleza o constitución del objeto de su estudio, que es el de las moléculas que caen dentro de su campo de definición. Este campo o universo, es de dimensiones casi ilimitadas por lo que resulta de capital importancia disponer de un lenguaje suficientemente preciso para diferenciar no solo el inmenso caudal de moléculas conocidas (en la actualidad superior a 15.000.000), sino aquel otro caudal, constituido por moléculas aún desconocidas o de posible interés en cuanto a su preparación o síntesis. Así, en la actualidad y mediante la técnica de la química combinatoria y sus varian-

tes, se pueden preparar o sintetizar a la vez –mediante un sólo proceso– cientos de miles de moléculas diferentes, no conocidas hasta la fecha.

Este lenguaje, que se concreta en una serie de fórmulas o estructuras gráficas, es suficientemente conocido, aún para aquellos, cuyo más reciente contacto con la Química Orgánica se remonta a su época de formación escolar. Sirva de ejemplo el clásico hexágono como fórmula o representación gráfica de la molécula de benceno.

Nicolás Turro, en una publicación emblemática, ha analizado el proceso intelectual mediante el cual se maneja este tipo de fórmula o representación gráfica de una molécula. Su hipótesis se basa en una interpretación más topológica que geométrica de la conectividad existente entre los átomos de una molécula. Para él, el químico piensa en términos topológicos y no en términos geométrico-euclídeos cuando interpreta o diseña una de estas estructuras gráficas, a pesar de que la apariencia de dicha representación gráfica tenga una naturaleza netamente geométrica. Según Turro, la mente se sirve de representaciones formales más abstractas para representar una molécula. Recurre para ello a la topología, que define un objeto matemático –tal que una molécula– como un espacio topológico. El espacio topológico correspondiente a una molécula –definido como un conjunto integrado por sendos subconjuntos de átomos y sus relaciones binarias –carece sin embargo de representabilidad gráfica. Esta sólo se consigue mediante la reinterpretación de dicho espacio topológico como un grafo, que sí puede representarse gráficamente.

Estas fórmulas o representaciones gráficas, tan profusamente utilizadas por los químicos orgánicos conservan, a pesar de su naturaleza geométrica, su esencia topológica. Esta se pone de manifiesto cuando en la fórmula de una misma molécula se alteran las dimensiones y/ó ángulos de los enlaces entre los átomos. Para el químico –que no para el lego– la nueva fórmula resultante sigue representando a la misma molécula, a pesar de que su geometría sea muy diferente de la inicial.

Mediante estas estructuras gráficas se pueden representar y manipular –sobre el papel o el ordenador– no sólo moléculas

las reales sino otras ficticias aún no preparadas en el laboratorio. El objetivo de mi trabajo consiste en predecir las propiedades de estas moléculas ficticias, con el fin de ahorrarle al químico el trabajo de sintetizar aquellas moléculas, cuyas propiedades no van a ser de interés para él.

3. PREDICCIÓN

La *predicción* o la *profecía*, según Wittgenstein, son elementos clave en el desarrollo de la Ciencia. Así, en la actualidad, el enfoque predictivo ha dejado de ser una actividad esotérica para convertirse en un instrumento de gran potencialidad, en campos tan diversos como la economía, medicina, política o en la ya clásica meteorología.

Pieza clave de un proceso predictivo es lo que se entiende por *reconocimiento*. Para que este reconocimiento tenga lugar, hace falta disponer de un conjunto de conocimientos –en este caso sobre estructuras de moléculas de la Química Orgánica– a modo de base de datos o memoria. Este conocimiento se adquiere por aprendizaje, a lo largo de nuestra existencia. Su contenido –se asume– no es la suma de una serie de representaciones locales, esto es cada estructura tendría su representación perfectamente localizada, sino más bien una representación *distribuida* uniformemente por toda la base de datos o memoria. Esta distribución del conocimiento lleva consigo una suerte de solapamiento de los contenidos. Este solapamiento hace posible la existencia de un proceso de generalización que, no con-

siste más que en la posible extensión del conocimiento previamente adquirido a otras estructuras desconocidas hasta el momento. El reconocimiento de una estructura –previamente conocida– presupone un mapeo o *mapping* entre los rasgos de esta estructura y los almacenados en la memoria. En el caso de tratarse de una nueva estructura y por tanto desconocida para el sistema –entra en juego el proceso de generalización– mediante el cual se extrapola el conocimiento adquirido a esa nueva estructura, siempre que ésta tenga algún punto en común con las estructuras previamente almacenadas en la memoria. Rumelhart y McClelland definen precisamente el funcionamiento de las RNA como un procesamiento distribuido en paralelo (*PDP*). Esta es una de las facetas más importantes de las RNA y a ella se debe precisamente su capacidad predictiva.

4. REDES NEURONALES

ARTIFICIALES (RNA)

Y SU INTEGRACIÓN EN CODES

Un proceso similar, es el que aplicamos –mediante nuestro programa CODES– a las estructuras químicas. Efectivamente, no solo se reconocen las estructuras sino que mediante un proceso de generalización se extiende el conocimiento de estructuras conocidas a otras semejantes pero desconocidas. Todo este proceso que –partiendo exclusivamente de estructuras gráficas– nos lleva a la predicción de las propiedades de nuevas moléculas, está basado en un amplio uso de RNA.

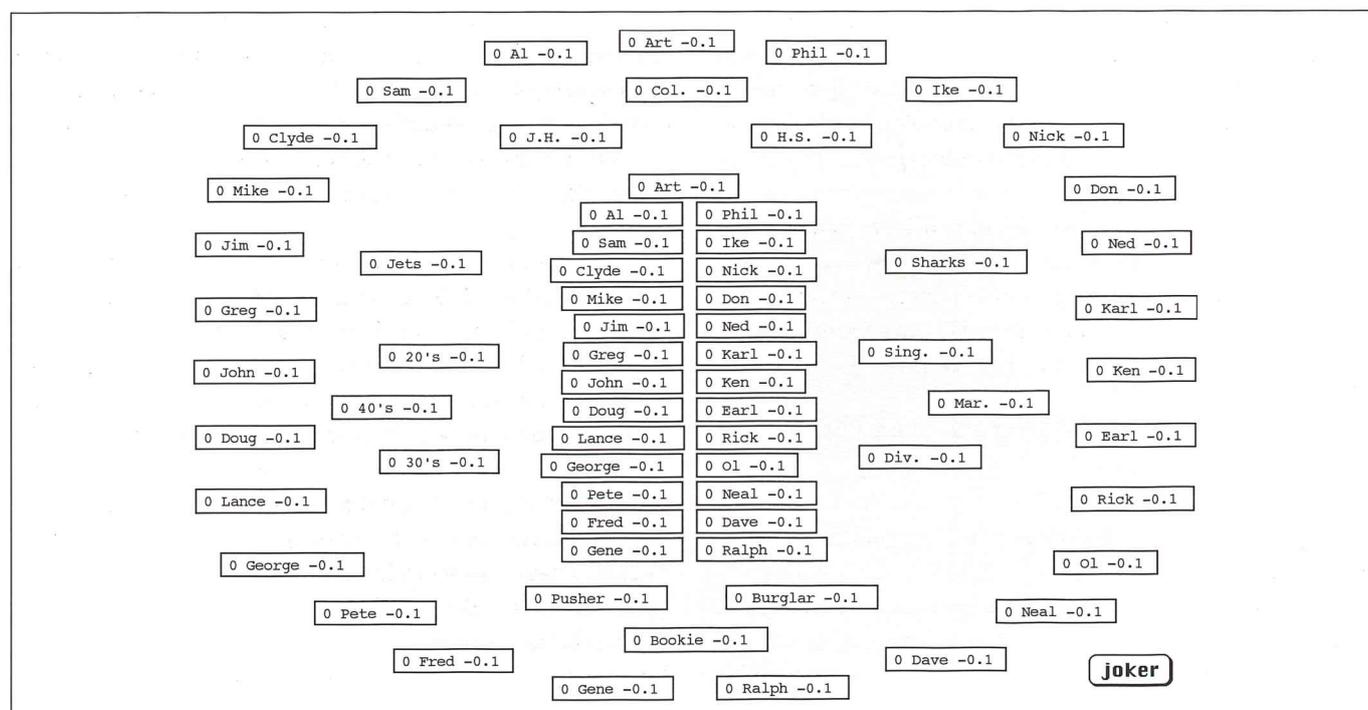


Fig.4.1. Estado inicial de la red, previo al experimento siguiente y que equivale a su estado de reposo. El fondo está constituido por las conexiones excitatorias e inhibitorias que por su falta de actividad (-0.1) no están resaltadas. Este caso corresponde al clásico ejemplo de las bandas de los *Jets* y los *Sharks*, descrito por McClelland y Rumelhart. Cada integrante de la banda, se define por su instancia (unidades centrales) y por una serie de atributos personales (*nombre, pertenencia a una de las bandas, edad, profesión, estado civil y estudios*). Este modelo de red neuronal denominado por sus autores como modelo de *activación y competición interactivas* (iac) sirve de fundamento al espacio neuronal creado por nuestro programa CODES.

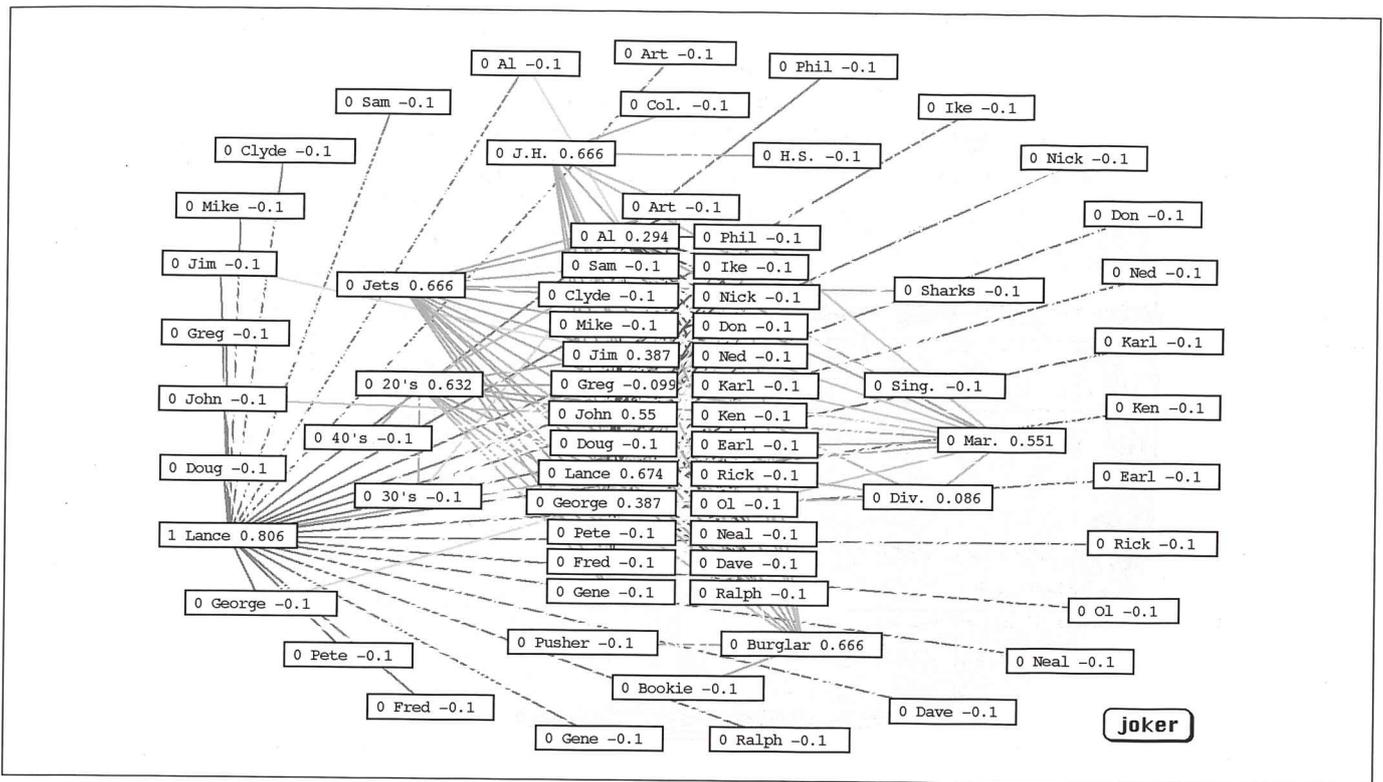


Fig. 4.2. Se ha activado el nombre Lance mediante una entrada externa de valor 1. En el transcurso del proceso, la actividad de Lance crece hasta alcanzar un valor de 0.806. Este valor activa por su parte - a través de las neuronas excitatorias coloreadas en rojo - los atributos de Lance. Los valores de actividad de estos atributos: Jets, JH, 20's, Burglar y Mar desactivan a su vez - por vía de las neuronas inhibitorias coloreadas en azul - el resto de los atributos que no corresponden a Lance.

El uso de redes neuronales artificiales, como modelos matemáticos de las redes neuronales biológicas y por ende como modelos del propio cerebro, puede hacer pensar que nuestro programa CODES pretenda ser un modelo mental, lo cual esta muy lejos aún de nuestras intenciones.

Puesto que las redes neuronales son artificios matemáticos que operan sobre números, se hace necesario convertir o codificar las estructuras gráficas a valores numéricos. Solo así podremos relacionar las estructuras con sus propiedades, que normalmente se expresan con valores numéricos.

5. ISOMORFISMO Y - ESTRUCTURA COMO PROCESO - DENTRO DE LA TEORÍA DE LA GESTALT

Para solventar este problema hemos recurrido a la Teoría de la Gestalt. Una teoría psicológica, que tuvo su auge a principios del siglo XX. Uno de sus paradigmas más discutidos fue el principio del isomorfismo entre la representación mental y el substrato biológico sobre el que se asienta dicha representación.

En nuestro caso, CODES consta de dos niveles. El primero lo forma un espacio topológico, tal como Turro define formalmente la representación de una estructura. El segundo nivel está constituido por un espacio neuronal, que no es más

que la definición formal de una RNA. Si además definimos matemáticamente ambos niveles, tal que los elementos del espacio topológico se correspondan -uno a uno- con los elementos del espacio neuronal, entonces ambos niveles serán isomorfos. De esta manera hemos creado con CODES, un modelo real del isomorfismo hipotetizado por los teóricos de la Gestalt.

La definición de estructura también ha sido tomada de la teoría de la Gestalt. Köhler entiende como estructura algo más que un simple grafismo. Para él, una estructura es un proceso en el que se interrelacionan todos sus elementos. Este proceso tiende a aproximarse a un estado de equilibrio entre sus elementos, alcanzado éste, se considera que el proceso ha concluido.

Aplicamos ahora esta definición de estructura -como proceso- al espacio neuronal isomorfo a la estructura, cuyos elementos o neuronas van a interactuar entre sí hasta alcanzar un estado de equilibrio. Alcanzado éste, la red neuronal entra en una fase de reposo y como consecuencia de ello, los valores de la actividad de sus neuronas -una por cada átomo de la molécula- ya no varían. El significado de todo este proceso es que cada uno de estos valores de actividad, es el resultado del equilibrado de las interacciones o influencias con el resto de las neuronas. Este hecho nos permite asignar como equivalente numérico o código de la estructura, a la colección de valores de actividad del conjunto de neuronas de la red neuronal isomorfa. Efectivamente cada uno de estos valores des-