

LA TERATOLOGIA CONDUCTUAL: UNA REVISION

Rosa REDOLAT
Alicia SALVADOR
Vicente SIMON
Area de Psicobiología
Facultad de Psicología
Universidad de Valencia
Avda. Blasco Ibañez, 21
46010 Valencia

La teratología es el estudio de las anomalías que surgen durante el desarrollo prenatal. Tradicionalmente tales estudios se han centrado principalmente en el período de desarrollo conocido como "organogénesis", que en el mamífero abarca la primera parte de la gestación. Durante esta fase del desarrollo la exposición a agentes teratógenos diversos puede dar lugar a anomalías morfológicas (principalmente esqueléticas), que tienden a ser graves y fácilmente reconocibles. Sin embargo, recientemente se ha puesto de manifiesto que la exposición durante otros períodos evolutivos (final de la gestación y primeras semanas postnatales) puede producir alteraciones funcionales graves, que se manifestarán como alteraciones conductuales durante la vida postnatal (Coyle y col., 1975; Kellog y col., 1980). Además, aunque estas alteraciones funcionales son menos espectaculares que las alteraciones estructurales, generalmente son más inquietantes porque son compatibles con la vida: afectan al comportamiento (Auroux, 1981).

La teratología conductual podría definirse como el estudio de los cambios conductuales postnatales, generalmente sutiles, atribuidos a los agentes teratógenos administrados durante el desarrollo prenatal y postnatal temprano. Durante estos períodos el sistema nervioso central del mamífero es vulnerable a muchos agentes químicos y ambientales. El sistema nervioso central es uno de los primeros sistemas orgánicos en iniciar su desarrollo y diferenciarse embriológicamente, pero es también una de las últimas estructuras en completar su desarrollo. Este amplio período de maduración contribuye a la vulnerabilidad del cerebro. Además, el sistema nervioso no es una estructura simple y homogénea sino que diferentes sistemas neuronales se desarrollan en diferentes períodos y a distintos ritmos de crecimiento. De ahí que las alteraciones conductuales resultantes dependan en gran medida del estadio de desarrollo del organismo en el momento de la exposición al agente teratógeno

(Langman y col., 1975). Parece ser que el período más crítico para la inducción de efectos teratógenos conductuales es la última fase de la gestación y el período inmediatamente posterior al nacimiento (Gai y Grimm, 1982).

Existe creciente evidencia que sugiere que los psicotrópos y otros fármacos, así como agentes ambientales diversos (Stress, malnutrición...), al actuar sobre el sistema nervioso central, producen cambios conductuales persistentes cuando se administran a los animales experimentales durante el período de rápido desarrollo del cerebro (Werboff y Kesner, 1963; Vorhees y col., 1979). Un número cada vez más amplio de datos experimentales y clínicos apoyan la existencia de efectos adversos (problemas evolutivos y psicológicos duraderos) resultantes de la exposición de los organismos inmaduros a tales agentes.

El interés y la investigación acerca de la teratología conductual se inició en los años 60, aunque con anterioridad se habían realizado algunos estudios esporádicos acerca de los efectos sobre la conducta y el sistema nervioso central de la exposición prenatal y postnatal temprana a diversos agentes teratógenos.

La teratología conductual es pues un nuevo campo de estudio, que se ha ido configurando como área independiente durante los últimos 25 años, a medida que ha ido creciendo el interés por el tema. Dada la reciente aparición de esta disciplina no existen apenas estudios descriptivos de su surgimiento, desarrollo y consolidación. Por esta razón consideramos que sería interesante plantear un estudio en el que, con ayuda de la metodología bibliométrica, pudiesemos llegar a un mejor conocimiento de esta rama de la teratología. Para conseguir este objetivo, se han examinado los siguientes aspectos: evolución diacrónica de la teratología conductual, autores más destacados en el área así como colaboraciones entre dichos autores, instituciones y países con mayor actividad investigadora, revistas que publican la mayor parte de artículos sobre este tema y tipo y contenido de las investigaciones realizadas: especies utilizadas, conductas evaluadas y agentes teratógenos estudiados en los distintos trabajos.

1.- FUENTES Y METODO

La fuente utilizada como base de nuestra investigación ha sido el "Excerpta Medica". Este repertorio bibliográfico se eligió tras una minuciosa comparación con otros repertorios, en la que se comprobó que éste era el que nos proporcionaba la información más completa tanto con respecto al número de abstracts sobre el tema como en cuanto a los datos reseñados acerca de cada publicación. En cada artículo recogido por este repertorio aparece: título del artículo, primer autor y autores colaboradores, institución en la que se llevó a cabo la investigación y dirección de la misma, revista en la que apareció el trabajo con indicación del año, volumen, número y páginas en las que se publicó. Estas referencias van acompañadas de un breve resumen en inglés del artículo.

El período de tiempo estudiado abarcó los años comprendidos entre 1964 y 1985. El año de inicio de la revisión (1964) se escogió como punto de

partida porque en el repertorio correspondiente a ese año aparecen reseñados los trabajos que la mayoría de autores coinciden en señalar como pioneros en el estudio de la teratología conductual.

El repertorio "Excerpta Medica" está dividido en 52 secciones, dedicada cada una de ellas a un área específica de la investigación biomédica. Entre todas estas secciones nosotros elegimos y revisamos aquellas que estaban más relacionadas con el tema de la teratología conductual. Las secciones y años del "Excerpta Medica" utilizados en nuestro trabajo fueron los siguientes: -*Developmental Biology and Teratology* (Sección 21): Años 1964-1985; -*Pharmacology and Toxicology* (Sección 30): Años 1964-1982. En el año 1982 esta sección se subdivide en dos subsecciones más específicas, que también fueron revisadas en nuestro trabajo: *Pharmacology* (Sección 30) -Años 1982-1985-, y *Toxicology* (Sección 52) -Años 1982-1985-.

En cada una de estas secciones se realizó una revisión cuyo objetivo era vaciar todos los abstracts que tuvieran como tema de estudio la teratología conductual. Para ello se seleccionaron todos los artículos que en el índice aparecían bajo los epígrafes siguientes: "behavioral teratology" y "behavioral teratogen". En total obtuvimos 338 abstracts, una cifra pequeña comparada con las que generalmente se obtienen al revisar otras áreas de investigación. Este escaso número de artículos podría atribuirse a la reciente creación de la teratología conductual.

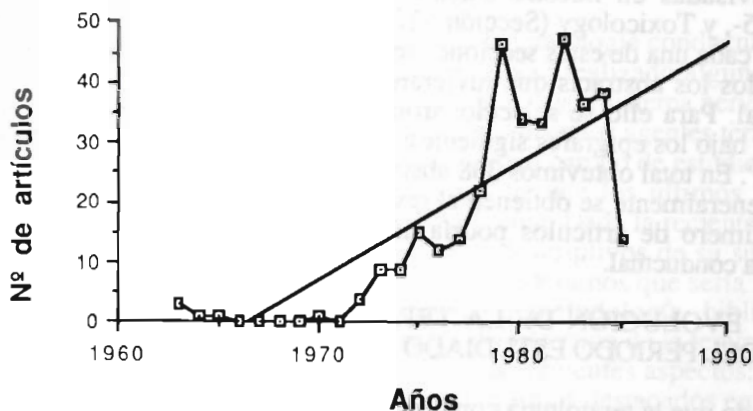
2.- EVOLUCION DE LA TERATOLOGIA CONDUCTUAL A LO LARGO DEL PERIODO ESTUDIADO

Dado que la teratología conductual es un área de creación reciente y que todavía se encuentra en pleno desarrollo, consideramos interesante el estudio de su evolución cuantitativa, reflejada en el número de artículos publicados por año. En el gráfico 1 se refleja la desigual distribución de las publicaciones en el área de la teratología conductual a lo largo del período estudiado. En ella se encuentran claramente representadas las investigaciones pioneras en teratología conductual, realizadas en Estados Unidos por Werboff y colaboradores a principios de los años 60. Pero este desarrollo inicial fue seguido en la segunda mitad de la década de los años 60 por un período de ausencia total de publicaciones relevantes sobre el tema. En el año 1972 se inicia un crecimiento continuado, que es especialmente notable en la década 1975-1984. Podemos observar que en los años 1984 y 1985 se produce un brusco descenso en el número de publicaciones. Debemos hacer constar que éste es un artefacto metodológico atribuible al hecho de que generalmente pasa un cierto período de tiempo entre la publicación de un artículo en una revista y su inclusión en el "Excerpta Medica". Por ello muchos de los artículos publicados durante esos años irán apareciendo en el repertorio correspondiente a 1986, año no incluido en nuestra revisión.

Durante todo este período de tiempo diversas publicaciones teóricas han ido definiendo el campo de la teratología conductual (Barlow y Sullivan, 1975; Coyle y col., 1975; Hutchings, 1978). El desarrollo de este área de estudio

durante la última década ha sido muy rápido: Desde 1977 se desarrollaron secciones de "teratología conductual" dentro de la Sociedad de Teratología. Se han creado revistas especializadas en el tema (entre las que destaca: "Neurobehavioral Toxicology and Teratology") y se han publicado libros y monografías dedicados enteramente a esta rama de la teratología, el más relevante de los cuales es el titulado "Neurobehavioral Teratology", editado por J. Yanai y publicado en 1984 y donde se ofrece una revisión bastante amplia y completa de las principales investigaciones en este área.

Gráfico1.- Representación del número de artículos publicados por año, con ajuste de línea de regresión que muestra la tendencia creciente.



Se puede afirmar, por tanto, que aunque la idea de que los fármacos pueden producir alteraciones conductuales no es nueva, las investigaciones acerca de sus posibles efectos teratógenos sobre la conducta sólo han comenzado a realizarse y publicarse de forma sistemática en fechas recientes. Esta falta de investigación podría atribuirse a una falta de comunicación entre los psicólogos y los teratólogos: Los psicólogos, que conocían las técnicas para evaluar la conducta y habían estudiado la ontogenia conductual de los animales experimentales, no estaban familiarizados con la teratología. Los teratólogos, que sabían como evaluar los agentes que producen efectos teratógenos, no sabían como valorar la conducta. Esta situación ha ido cambiando en los últimos años, con la aplicación creciente de las técnicas y experiencia de la psicología experimental a la detección y evaluación de las alteraciones conductuales producidas por la exposición prenatal o postnatal temprana a diversos fármacos o agentes ambientales (Kolata, 1978). De este modo, la teratología conductual se ha ido desarrollando como resultado de una fructífera unión entre la psicología experimental y la clásica teratología morfológica.

Es importante destacar que, a pesar del notable impulso de este área de investigación en los últimos años, la teratología conductual es un campo todavía

en desarrollo que necesita de guías y procedimientos aceptados unánimemente, tal y como ha sido puesto de manifiesto recientemente (Yanai, 1984).

3.- PRODUCTIVIDAD

AUTORES

El número total de autores diferentes que han colaborado en la realización de los 338 artículos revisados es de 584. Así pues el promedio de artículos por autor es de 0.58. Esta media global de productividad es inferior a la unidad, lo cual indica que numerosos trabajos han sido fruto de la colaboración entre diversos autores. Estos autores han producido un total de 849 trabajos, por lo que el índice de productividad (índice de firmas por artículo) es de 1.45. Entre los diversos autores se observan diferencias muy grandes en cuanto a su nivel de producción, tal y como queda reflejado en la tabla 1.

TABLA 1.- Distribución de los trabajos entre los distintos autores.

	Nº autores	% autores	Nº trabajos	% trabajos
GRANDES PRODUCTORES (10 o más trabajos)	3	0,51	46	5,42
PRODUCTORES MODERADOS (entre 5 y 9 trabajos)	11	1,88	61	7,20
ESCASOS PRODUCTORES (entre 2 y 4 trabajos)	122	20,89	294	34,62
TRANSEUNTES	448	76,71	448	52,77

Sólo tres autores pueden considerarse como *grandes productores* en el área de la teratología conductual: *C.V. Vorhees*, *R.E. Butcher* y *R.L. Brunner*. Estos autores colaboran frecuentemente entre sí ya que sus investigaciones tienen una temática similar centrada principalmente en el estudio de los efectos teratogénos conductuales de psicofármacos, aditivos y colorantes alimentarios. *C.V. Vorhees* es el autor que mayor número de artículos ha publicado (individualmente o en colaboración) durante el período estudiado: 20 trabajos. *R.E. Butcher* y *R.L. Brunner* le siguen en cuanto a productividad, con 11 trabajos cada uno de ellos.

Otros 11 autores destacan como *productores moderados*: *E.L. Abel* ha publicado 9 trabajos, centrados preferentemente en los efectos del alcohol y el cannabis sobre el aprendizaje y la actividad motora en ratas. Le sigue con 6 trabajos publicados *I.S. Zagon* que, en colaboración con *McLaughlin*, ha realizado investigaciones con ratas para estudiar los efectos de la metadona y los opiáceos sobre la conducta sensoriomotriz. También con 6 trabajos destaca *J. Yanai* quien ha estudiado los efectos del etanol y los barbitúricos sobre la conducta exploratoria, el aprendizaje y la agresión en ratones. Con 5 artículos

publicados destacan: *M.G. Cutler* quien ha publicado trabajos con una temática muy similar a la de *J. Yanai*, pero realizados principalmente con ratones. *D.G. Hutchings* ha seguido dos líneas de investigación principales: Una centrada en el estudio del exceso de vitamina A sobre el condicionamiento operante, la otra línea se relaciona con el estudio de los efectos de la metadona sobre el aprendizaje. *I.J. Sobotka* ha desarrollado trabajos experimentales con ratas estudiando los efectos del plomo, la malnutrición y los colorantes alimentarios sobre la actividad motora y el aprendizaje. *D.C. Martin* y *J.C. Martin* trabajan en la misma institución (Department of Pediatrics and Behavioral Sciences, Washington), estudiando los efectos de la nicotina, metanfetamina y alcohol sobre la actividad motora en ratas. Finalmente, *E. Riley* ha realizado estudios con ratas acerca de los efectos del alcohol sobre el aprendizaje y la conducta exploratoria.

El resto de autores se dividen entre un grupo de *escasos productores*, en el que se incluyen 122 autores que han publicado entre 2 y 4 trabajos sobre el tema de la teratología conductual y un gran grupo de 448 autores que únicamente cuentan con un trabajo dentro del área (y que por ello pueden considerarse simplemente como "*transeúntes*" dentro de este área de investigación).

COLABORACIONES ENTRE AUTORES

Un gran número de trabajos publicados en el ámbito de la teratología conductual han sido resultado de la colaboración entre distintos investigadores. Por ello, consideramos interesante realizar un análisis de los equipos de investigación existentes. Para establecer estos grupos de autores aplicamos el criterio sugerido por Price y Beaver (1966) para detectar la existencia de colegios invisibles. Se considera que un grupo de autores estaría constituido por aquellos que firman conjuntamente al menos un artículo y por aquellos otros que, en otros trabajos, tienen una o más colaboraciones con los miembros ya incluidos en el grupo. Siguiendo este criterio hemos detectado la existencia de 169 grupos de investigación diferentes. Dichos colegios invisibles son de muy distinto tamaño, pero entre ellos uno destaca claramente, tanto por el número de artículos publicados como por el número de autores que agrupa. Debido a limitaciones de espacio, centraremos nuestra discusión en este grupo de trabajo, cuya estructura puede observarse esquemáticamente en el gráfico 2 (Véase página 335).

Este equipo de investigación se agrupa en torno al autor más productivo en el área de la teratología conductual: *C.V. Vorhees*, que desarrolla su actividad investigadora en la Universidad de Cincinnati. En torno a este núcleo central se sitúan un total de 47 investigadores que, a su vez, forman distintos subgrupos de trabajo. *Vorhees* ha colaborado principalmente con *R.E. Butcher* y *R.L. Brunner*. Los trabajos de estos autores han seguido dos líneas de investigación principales: Una línea está centrada en el estudio de los efectos teratógenos conductuales de los aditivos y colorantes alimentarios sobre la conducta exploratoria, tareas de aprendizaje y retención, desarrollo de las funciones sensoriales y actividad motora. En esta dirección estos investigadores han colaborado con *W. Wooten* y con los autores agrupados en torno a *T.J.*

Sobotka (S.L. Spaid, R.E. Brodie y M.P. Cook). Este subgrupo de investigadores desarrolla su trabajo en la "Food and Drug Administration" de Estados Unidos, donde han realizado trabajos no sólo con colorantes artificiales sino con otros posibles agentes teratógenos como el plomo y la malnutrición.

La segunda línea de investigación se ha dirigido al estudio de los efectos teratógenos de distintos psicofármacos (difenilhidantoína, porcloperazina, fenfluramina, propoxifeno, diazepam ...). En esta línea Vorhees ha colaborado esporádicamente con R.L. Bornschein, K. Stemmer y C.O. Shore. A su vez, Bornschein ha trabajado con otro subgrupo de investigación, centrado en torno a L. Hastings cuya temática fundamental se relaciona con los efectos teratógenos de metales pesados (principalmente cadmio y plomo) sobre la conducta agresiva, actividad motora y adquisición y recuerdo de tareas de discriminación. Por su parte, C.V. Vorhees ha colaborado también, e independientemente de Butcher y Brunner, en trabajos acerca de la influencia del etanol administrado prenatalmente sobre el aprendizaje, la conducta motora y la conducta exploratoria. Estos trabajos han sido realizados en colaboración con dos instituciones diferentes: 1) Neuroteratology Laboratory de New York, donde trabajan autores como R. Dumas, R.K. Haddad y K. Fernández, y 2) Department of Psychology (Vanderbilt University, Nashville, USA) donde desarrollan su actividad investigadora G.L. Osborne, W.F. Caul y G.I. Henderson.

Un aspecto destacable es el hecho de que todas las investigaciones realizadas por todo el colectivo de autores indicados han utilizado la misma especie: ratas. Este hecho puede explicar la existencia de colaboración en el estudio de temas similares, debido a que permite una fácil comparación de los resultados obtenidos por los distintos autores en cada uno de sus laboratorios respectivos.

INSTITUCIONES

El número total de instituciones diferentes que han realizado investigaciones en el ámbito de la teratología conductual es de 223. Esta cifra es muy alta si tenemos en cuenta que el número de artículos contabilizados es sólo de 338. Hemos observado que casi la mitad de estos trabajos han sido realizados en instituciones que sólo esporádicamente han investigado sobre teratología conductual dado que 162 instituciones han publicado únicamente un artículo relacionado con dicho tema. Otras instituciones, sin embargo, muestran una gran actividad investigadora centrada en este área. En la tabla 2 se recoge cual es la distribución entre las distintas instituciones de los trabajos revisados.

La información procedente de los abstracts revisados en nuestro trabajo pone de manifiesto que las instituciones que más publican dentro del área de la teratología conductual son las siguientes:

- 1) "Behavioral Sciences Unit". Division of Inborn Errors of Metabolism. Department of Pediatrics. University of Cincinnati. College of Medicine. Ohio. USA.

Este laboratorio, en el que trabajaron C.V. Vorhees, R. E. Butcher y R.L. Brunner, ha mostrado un interés especial por la psicotoxicología evolutiva

y durante los años 70 examinó en ratas las consecuencias funcionales post-natales de la exposición prenatal a sustancias químicas diversas (porcloperazina, propoxifeno, fenfluramina, vitamina A...). Fruto de este interés fueron diversos trabajos que se publicaron en "Neurobehavioral Toxicology and Teratology", "Teratogenesis, Carcinogenesis, Mutagenesis", "Toxiology and Applied Pharmacology" y "Teratology".

TABLA 2.- Número de instituciones que han publicado en el ámbito de la teratología conductual, con indicación del número de trabajos publicados.

Instituciones con 1 trabajo	162
Instituciones con 2 trabajos	36
Instituciones con 3 trabajos	11
Instituciones con 4 trabajos	9
Instituciones con 5 trabajos	2
Instituciones con 6 trabajos	1
Instituciones con 9 trabajos	1
Instituciones con 10 trabajos	1

- 2) "Psychoteratology Laboratory" Institute for Developmental Research. Children's Hospital. Research Foundation. Cincinnati. Ohio. USA.

Este laboratorio, tal y como su mismo nombre indica, está principalmente dedicado a la investigación sobre los efectos teratógenos conductuales. En este instituto trabajan actualmente los investigadores que hasta 1980 desarrollaron su labor en la institución descrita anteriormente (Vorhees, Butcher y Brunner). El principal interés de estos autores es el estudio de los efectos de la administración perinatal de distintos aditivos y colorantes alimentarios sobre la conducta mostrada postnatalmente por los animales. Estos estudios los realizan principalmente con ratas y se centran en conductas tales como actividad en campo abierto, aprendizaje, desarrollo de los reflejos... Los resultados de tales investigaciones han sido publicados principalmente en las revistas "Food Chemical Toxicology", "Developmental Brain Research", "Teratology", "Toxicology", "Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis" y "Neurobehavioral Toxicology and Teratology".

- 3) "Research Institute of Alcoholism". Buffalo. New York. USA.

El autor más destacado dentro de esta institución, ya que aparece como único autor en la mayoría de trabajos, es E.L. Abel. Sus investigaciones se centran en el estudio de la exposición prenatal y postnatal temprana a agentes teratógenos tales como alcohol, tabaco, canabinoides y marihuana. La mayoría de tales estudios son trabajos experimentales realizados con ratas, aunque este autor también ha publicado diversas revisiones acerca de los efectos de tales agentes sobre el desarrollo humano. Las revistas en las que se han publicado los resultados de estas investigaciones son: "Neurobehavioral Toxicology and Teratology", "Behavioral and Neural Biology", "Human Biology" y "Alcoholism, Clinical and Experimental Research".

Puede observarse que los tres centros de investigación más importantes en el ámbito de la teratología conductual están ubicados en Estados Unidos. Este es, asimismo, el país en el que se han llevado a cabo el mayor número de investigaciones sobre el tema (concretamente 223, lo que representa un 66 % del total). Otros países cuyos centros de investigación también cuentan con una participación destacada son Japón (9.76 %) y Gran Bretaña (6.21 %). Así pues, entre estos tres países abarcan más del 80 % de las publicaciones en el área. El restante 20 % se reparte entre centros de investigación pertenecientes a 24 países distintos, destacando entre ellos Canadá, Israel, Italia y Francia.

Es importante resaltar la ausencia de España entre los países en los que se han realizado investigaciones sobre este tema. Esta falta de investigación podría atribuirse, por una parte, al reciente desarrollo de esta rama de la teratología y, por otra parte, al todavía escaso número de laboratorios dedicados al estudio de las bases biológicas de la conducta.

4.- REVISTAS QUE PUBLICAN ARTICULOS SOBRE TERATOLOGIA CONDUCTUAL

Los 338 artículos revisados en nuestro trabajo han aparecido publicados en un total de 100 revistas distintas, lo que denota una enorme dispersión de la información existente acerca de este área de estudio. El promedio es aproximadamente de 3 artículos por revista, pero en realidad la distribución no es equitativa, tal como puede observarse en la tabla 3.

TABLA 3.- Revistas que publican mayor número de trabajos sobre teratología conductual.

	n	%	nº de citas	índ.impacto
Neurobehavioral Toxicology and Teratology	41	12,1	2.209	1,32
Pharmacology, Biochemistry and Behavior	24	7,1	10.124	1,73
Developmental Psychobiology	23	6,8	1.417	1,22
Teratology	19	5,6	3.433	1,76
Neurobehavioral Toxicology	19	5,6	*	*
Psychopharmacology	19	5,6	7.531	1,85
Pharmacometrics	10	2,9	*	*
Congenital Anomalies	10	2,9	*	*
Toxicology and Applied Pharmacology	8	2,4	7.884	1,93
Physiology and Behavior	7	2	8.391	1,35

(* Los datos correspondientes a estas revistas no han podido ser localizados en "Science Citation Index" correspondiente a 1985.

Un gran porcentaje de revistas donde aparecen artículos sobre teratología conductual (concretamente un 52 %, lo que representa más de la mitad del total) son publicaciones no especializadas en el tema, pero en las que esporádicamente ha aparecido algún artículo relevante en este área (por

ejemplo: Life Science, Nature, Brain Research, Behavioral Biology, Neuropharmacology, Neuroscience Letters ...). Existe, por otra parte, un pequeño número de revistas que aglutinan la mayor parte de las publicaciones: Las 10 revistas con mayor número de trabajos sobre el tema han publicado más del 50 % de los artículos. En la tabla 3 aparecen reseñadas cuales son estas 10 revistas, así como el número de artículos aparecidos en cada una de ellas.

Los datos resumidos en la tabla permiten concluir que las principales fuentes de información acerca de la teratología conductual son las revistas "Neurobehavioral Toxicology and Teratology", que como su mismo nombre indica está especializada en este área, "Pharmacology, Biochemistry and Behavior", una revista de carácter más general pero que frecuentemente publica artículos relevantes en el área de la teratología conductual, "Developmental Psychobiology", "Teratology", "Neurobehavioral Toxicology" y Psychopharmacology. Estas son pues publicaciones de necesaria consulta para cualquier persona interesada en este tema o que se plantee realizar una investigación relacionada con esta rama de la teratología. A continuación describiremos los aspectos de la teratología conductual tratados más específicamente por cada una de estas revistas, así como los autores relevantes que publican en cada una de ellas.

-*Neurobehavioral Toxicology and Teratology*": Entre los autores que han publicado trabajos en esta revista destacan E.L. Abel, C.V. Vorhees, D.G. Hutchings, J.C. Martin, D.C. Martin y J. Yanai. Esta revista recoge investigaciones realizadas con muy diversas especies (ratas, ratones, cobayas y monos) y una amplia diversidad de agentes teratógenos: alcohol, tabaco y drogas (canabinoides y metadona), metales pesados (plomo y metilmercurio), psicofármacos (anfetamina, diazepam y barbitúricos), agentes ambientales (stress) y colorantes alimentarios. El rango de conductas estudiadas en los trabajos publicados es también muy variado: aprendizaje y retención de tareas, conducta exploratoria, conducta maternal, desarrollo sensoriomotriz y conducta social.

-*Pharmacology, Biochemistry and Behavior*": I.S. Zagon, P.J. McLaughlin y D.G. Hutchings han colaborado, entre otros autores, en esta revista. Los trabajos publicados han sido realizados con ratas, ratones y monos. Los agentes teratógenos evaluados en tales investigaciones han sido principalmente: tabaco, alcohol y drogas (canabinoides, morfina, metadona, heroína), metales pesados (metilmercurio, plomo), psicofármacos (imipramina) y agentes ambientales (malnutrición). Los trabajos publicados evalúan los efectos de dichos agentes sobre el desarrollo de los reflejos, las funciones sensoriales, la actividad motora, el aprendizaje y retención y la conducta exploratoria.

-*Developmental Psychobiology*": Los autores más relevantes que han publicado en esta revista son D.G. Hutchings, D.C. Martin y J.C. Martin. Las investigaciones que recoge esta publicación han utilizado como animales experimentales ratas, ratones, cobayas, corderos y monos. Entre los agentes teratógenos evaluados en distintos trabajos destacan: alcohol y tabaco, agentes ambientales (stress, hipoxia), psicofármacos (anfetamina, clorpromazina,

clorimipramina y barbitúricos), metales pesados (metilmercurio y plomo) y vitamina A. Las pruebas conductuales utilizadas por los investigadores en los trabajos publicados en esta revista han sido: pruebas de aprendizaje y retención de tareas, evaluación de la actividad motora, conducta exploratoria, desarrollo de los reflejos, desarrollo sensorial y conducta maternal.

-*"Teratology"*: Esta es una publicación que recoge trabajos tanto dentro del ámbito de la teratología morfológica como de teratología conductual. En esta última línea ha publicado artículos acerca de los efectos teratógenos conductuales en ratas y ratones de agentes ambientales (hipoxia y stress), metilmercurio, psicofármacos (barbitúricos y diazepam), alcohol, colorantes alimentarios y exceso de vitamina A. Las conductas evaluadas en estos trabajos abarcan aspectos tan diversos como: desarrollo de los reflejos, aprendizaje y retención, desarrollo motor, conducta exploratoria y conducta de succión. Entre los autores más relevantes que han publicado en esta revista destacamos a C.V. Vorhees y L. Riley.

-*"Neurobehavioral Toxicology"*: Los trabajos publicados en esta revista han sido realizados principalmente con roedores (ratas y ratones). En ellos se evalúan los efectos de psicofármacos, colorantes alimentarios, plomo, alcohol, tabaco y drogas (metadona y morfina) y agentes ambientales (malnutrición) sobre el aprendizaje y retención, desarrollo de los reflejos, actividad motora y exploración. Autores destacados que han colaborado en esta revista son: R.E. Butcher, C.V. Vorhees e I.S. Zagon.

-*"Psychopharmacology"*: Esta revista recoge fundamentalmente investigaciones centradas en las consecuencias sobre la conducta exploratoria, el aprendizaje y actividad motora de la exposición prenatal a psicofármacos (diazepam, anfetamina, cafeína, imipramina, clorimipramina y barbitúricos), aunque también ha publicado trabajos con otros agentes teratógenos (etanol, cannabis y glutamato monosódico). Entre los autores que han colaborado en esta revista destacamos a D.G. Cutler y J. Yanai.

5.- ANALISIS DE CONTENIDO Y TIPO DE TRABAJO

Con el objeto de precisar cómo se investiga y qué temas son los más destacados dentro del ámbito de la teratología conductual hemos llevado a cabo un análisis de contenido de los abstracts recogidos en nuestro trabajo. Este análisis se ha centrado en tres aspectos básicos. Por una parte, nos interesaba conocer si las investigaciones en este área se realizaban básicamente con sujetos humanos o con animales y, en este caso, cuáles eran las especies más frecuentemente utilizadas. Por otra parte, y dado que el principal interés de la teratología conductual es, como su mismo nombre indica, determinar los posibles efectos teratógenos de agentes diversos sobre la conducta, pensamos que sería importante evaluar cuantitativamente tanto los agentes teratógenos que han sido estudiados como los parámetros conductuales utilizados en las investigaciones.

ESPECIES UTILIZADAS EN LAS INVESTIGACIONES.

La mayor parte de investigaciones en el ámbito de la teratología

conductual se han realizado utilizando modelos animales basados en la conducta de especies diversas. En la tabla 4 se especifican cuales han sido las especies utilizadas en las investigaciones revisadas por nosotros. Puede observarse que más del 80 % de los estudios experimentales han sido realizados con roedores (principalmente con ratas y, en menor medida, con ratones). Esta preferencia puede explicarse por el corto ciclo vital de esta especie y porque hay disponible considerable información acerca de la neuroquímica y fisiología de su desarrollo. Otras especies utilizadas, aunque con menor frecuencia, han sido: monos, cobayas, hamsters ...

Es importante destacar el pequeño número de trabajos realizados con sujetos humanos. Debido a la imposibilidad de desarrollar investigaciones experimentales con fetos, únicamente se dispone de datos descriptivos y correlacionales acerca de los posibles efectos teratógenos conductuales de los fármacos en humanos.

TABLA 4.- Especies utilizadas en las investigaciones sobre teratología conductual.

Especie	Nº trabajos	% de trabajos
Ratas	226	66,0
Ratones	47	14,8
Humanos	28	8,8
Monos	7	2,2
Cobayas	4	1,3
Hamsters	1	0,3
Pollo	1	0,3
Hurón	1	0,3
Cordero	1	0,3

CONDUCTAS ESTUDIADAS

El repertorio de respuestas conductuales que pueden medirse en estudios experimentales con animales queda limitado dado que consiste básicamente en movimientos o respuestas observables. A ello se añade la dificultad de que cualquier respuesta, incluso la más simple, resulta de la interacción de diversas partes del sistema nervioso (Zbinden, 1981).

Aunque se han realizado intentos para establecer baterías standard de tests para evaluar los efectos teratógenos conductuales de los fármacos, todavía no se ha alcanzado un acuerdo a este respecto. Por ello, en cada investigación cada autor recurre al empleo de las medidas conductuales que cree más convenientes, existiendo a este respecto muy poco acuerdo entre los investigadores. Esta situación hace que resulte difícil clasificar las conductas con un criterio claro. Por ello nosotros creímos conveniente la utilización de una clasificación con categorías amplias, en las que pudiesen englobarse los tests específicos empleados en los distintos trabajos revisados. Con este fin utilizamos una clasificación basada en las propuestas por Lochry y col. (1986)

y Zbinden (1981). Dicha clasificación engloba 10 parámetros conductuales: Los 6 primeros parámetros son comunes a las clasificaciones de ambos autores. El parámetro "conducta social" es formulado únicamente por Zbinden. Los tres últimos parámetros fueron añadidos por nosotros porque aparecían como conductas evaluadas en algunos de los trabajos revisados. A continuación se ofrece una breve descripción de cuales han sido las categorías conductuales definidas y que aspectos abarca cada una de ellas:

1) *Signos físicos y desarrollo de los reflejos*: Estos tests evalúan la presencia o ausencia de distintos parámetros evolutivos específicos durante un período de días sucesivos.

2) *Estudio de la función y procesamiento sensorial*: En estos tests se presentan al animal diversos estímulos visuales, auditivos o somatosensoriales y se evalúan sus respuestas. Algunos tests de este tipo implican la utilización de un equipo automatizado.

3) *Coordinación sensoriomotriz*: Evaluación de la coordinación motora del animal bajo condiciones que requieren el uso de habilidades sensoriales.

4) *Tests de actividad*: Estos tests miden la actividad, manualmente o electrónicamente, durante un período de tiempo especificado, generalmente breve. El test más ampliamente utilizado dentro de esta categoría es el procedimiento de campo abierto, del cual existen innumerables versiones.

5) *Tests de conductas exploratorias*: Evalúan la frecuencia y el patrón de las respuestas a los estímulos ambientales.

6) *Aprendizaje y retención*: Los tests de aprendizaje abarcan tres categorías básicas: aprendizaje apetitivo, aprendizaje de escape y aprendizaje de evitación. La retención hace referencia al recuerdo de las conductas aprendidas durante la realización de dichos tests.

7) *Conducta social*: Medida de los movimientos inducidos al colocar a los animales del test con otros animales, lo que refleja su capacidad de interacción social. Incluye la agresión.

8) *Emocionalidad*: Conducta emocional del animal, medida con el procedimiento de campo abierto o en pruebas de condicionamiento.

9) *Conducta maternal*: Observación de la conducta hacia las crías mostrada por hembras expuestas a un agente teratógeno en las etapas iniciales de su desarrollo.

10) *Conducta de succión*: Evaluación de la conducta de succión mostrada por crías previamente expuestas a agentes teratógenos.

Basándonos en estas 10 categorías hemos determinado cuales eran los tests conductuales utilizados en cada uno de los artículos revisados. Hay que hacer notar que en muchos de estos trabajos se evalúa más de una de estas categorías conductuales. Al clasificar los artículos en función de la conducta estudiada utilizamos un criterio no excluyente, es decir, contabilizamos todas las categorías conductuales distintas evaluadas. Los resultados de esta clasificación se muestran en la tabla 5.

En esta tabla observamos que los tests más frecuentemente utilizados para evaluar los efectos teratógenos sobre la conducta son las pruebas de aprendizaje y retención de tareas, así como las pruebas de actividad. Estas dos

categorías conductuales han sido estudiadas en más de la mitad de los trabajos . Otras conductas que también aparecen evaluadas en un importante número de trabajos son: la coordinación sensoriomotriz, los reflejos y desarrollo físico del animal, diversos aspectos de la función y procesamiento sensorial de estímulos y las conductas exploratorias.

TABLA 5. Conductas evaluadas en los trabajos sobre teratología conductual

	n	%
1.- Aprendizaje y retención	144	56
2.- Tests de actividad	132	51,3
3.- Coordinación sensoriomotriz	57	22
4.- Reflejos y desarrollo físico	49	19
5.- Función y procesamiento sensorial	32	12,4
6.- Conductas exploratorias	29	11,3
7.- Conducta social	23	9,3
8.- Emocionalidad	12	4,6
9.- Conducta materna	14	1,5
10.- Conducta de succión	2	0,7

AGENTES TERATOGENOS EVALUADOS

Una amplia diversidad de agentes han sido evaluados respecto a sus posibles efectos teratogénos sobre la conducta. En la tabla 6 se especifican aquellos que han sido más frecuentemente estudiados. Pueden distinguirse claramente 5 grandes grupos: 1) Agentes ambientales (stress, hipoxia y malnutrición), 2) Alcohol, tabaco y drogas (morfina, canabis, metadona), 3) Psicofármacos (diazepam, fenobarbital, anfetamina, clorpromazina, clorimipramina e imipramina), 4) Metales pesados (cadmio, plomo y metilmercurio) y 5) Aditivos y colorantes alimentarios (glutamato monosódico).

Entre todos ellos, el mayor número de trabajos se han realizado con el alcohol, la malnutrición y el plomo. Los resultados obtenidos en tales investigaciones son muy interesantes y, por ello, los resumimos brevemente a continuación.

1) Alcohol : Desde tiempos pasados ya se reconoció que el alcohol podría tener efectos adversos sobre la descendencia (esta creencia se refleja ya en la biblia). En 1899, Sullivan informó del primer trabajo empírico a este respecto. El alcohol es un teratógeno de especial interés debido a su amplio consumo y a los numerosos efectos que produce sobre las crías. En 1973, Jones y Smith acuñaron el término "Síndrome alcohólico fetal" para identificar el patrón reconocible de malformaciones que son consecuencia de la exposición al alcohol durante el período prenatal. Este síndrome se caracteriza por: rasgos faciales distintivos, alteraciones en el crecimiento, retraso mental, pequeñas anomalías en las articulaciones y en los genitales, microcefalia y anomalías craneo-faciales. Además de los bien establecidos defectos físicos que resultan de la exposición prenatal al alcohol, también se han observado defectos conductuales, tales como: mayor actividad en campo abierto (Branchey y

Friedhoff, 1976), déficits en la adquisición y recuerdo en tareas de discriminación simple (Lochry y Riley, 1980), disminución del reflejo de succión y menor actividad general, menor atención y mayor nerviosismo (Landesman-Dwyer y col., 1978) y problemas cognitivos y perceptuales (Streissguth y col., 1978).

TABLA 6. Agentes teratógenos evaluados con mayor frecuencia en los trabajos revisados.

	nº trabajos	%
1.- Alcohol	44	13
2.- Malnutrición	37	10,9
3.- Plomo	25	7,4
4.- Metadona	17	5
5.- Metilmercurio	11	3,2
6.- Diazepam	11	3,2
7.- Nicotina	11	3,2
8.- Fenobarbital	10	2,9
9.- Stress	10	2,9
10.- Anfetamina	8	2,3
11.- Clorpromazina	7	2
12.- Morfina	6	1,8
13.- Cannabis	5	1,7
14.- Vitamina A	5	1,7
15.- Clorimipramina	5	1,7
16.- Imipramina	4	1,2
17.- Cadmio	4	1,2
18.- Glutamato monosódico	4	1,2
19.- Hipoxia	4	1,2
20.- Hidroxurea	4	1,2

2) **Malnutrición:** La malnutrición grave puede dar lugar a alteraciones tanto en la conducta como en la actividad mental, por ejemplo: alteraciones en el aprendizaje y memoria, apatía extrema, falta de interés por el ambiente y menor capacidad de reacción ante los estímulos (Monckeberg y col., 1972).

3) **Plomo:** Experimentos animales realizados con diversas especies han mostrado que la exposición perinatal al plomo puede producir cambios conductuales diversos, incluyendo: hiperactividad, deterioro de la ejecución en tests de aprendizaje, alteraciones diversas de la conducta social, disminución de la interacción social y conducta estereotipada (Silbergeld, 1984).

Otros agentes teratógenos con efectos graves sobre la conducta y que también han sido frecuentemente estudiados son: metadona, metilmercurio, diazepam, nicotina, fenobarbital, stress y anfetamina.

6.- CONCLUSIONES

El análisis bibliométrico realizado nos ha permitido obtener una visión

global de la teratología conductual desde su surgimiento como área de estudio independiente hasta fechas recientes. El estudio diacrónico de la evolución de esta disciplina ha puesto de manifiesto el fuerte interés que despierta entre los investigadores, reflejado en el creciente número de artículos publicados.

Hemos detectado la existencia de un pequeño núcleo de autores muy productivos (entre los que destacan C.V. Vorhess, R.E. Butcher, y R.L. Brunner), junto a un gran número de autores que únicamente han publicado uno o dos trabajos en el área. Muchos de estos autores han publicado sus trabajos en colaboración, lo que refleja la existencia de numerosos "colegios invisibles", entre los cuales el más relevante es el que tiene como investigador principal a C.V. Vorhees

El país donde se realizan la mayor parte de investigaciones y en el que se ubican los centros de investigación o instituciones más relevantes en el ámbito de la teratología conductual son los Estados Unidos.

El principal medio de comunicación de los resultados obtenidos en la investigación en este área es la revista "Neurobehavioral Toxicology and Teratology".

La investigación en teratología conductual está basada de modo predominante en la experimentación con animales, especialmente con roedores. Se investigan numerosos agentes y sus efectos teratógenos sobre diversos parámetros conductuales. El agente teratógeno evaluado en mayor número de trabajos ha sido el alcohol y la categoría conductual más frecuentemente estudiada ha sido el aprendizaje.

RESUMEN

En este trabajo se exponen los principales resultados obtenidos a partir de una revisión bibliométrica de los abstracts aparecidos en el repertorio "Excerpta Medica" entre los años 1964 y 1985 referentes a la "teratología conductual". Esta es una disciplina de reciente aparición y que ha experimentado un crecimiento notable en los últimos años. Su interés se centra en el estudio de los cambios conductuales postnatales producidos por la exposición a agentes teratógenos durante el desarrollo prenatal y postnatal temprano. Los agentes que pueden considerarse como teratógenos conductuales abarcan: fármacos, agentes ambientales y sustancias químicas diversas (excluyendo a las hormonas que, debido a su importancia, se consideran como un campo de estudio diferente). Los principales aspectos revisados en este artículo son: la evolución diacrónica de la teratología conductual; los autores más productivos en el área y las colaboraciones entre ellos; las instituciones y países con mayor actividad investigadora; los principales medios de publicación de los trabajos en el área; y el tipo y contenido de las investigaciones: especies utilizadas, agentes teratógenos administrados y parámetros conductuales evaluados. Esta información nos ha permitido obtener una panorámica general de este nuevo campo de estudio.

SUMMARY

This paper shows the main results obtained in our bibliometric review of the abstracts included in the repertory "Excerpta Medica" between 1964 and 1985 about "Behavioral Teratology". This is a subject of recent development that has experienced an outstanding growth in the last years. Its aim is the study of behavioral changes caused by exposure to teratogen agents during prenatal and postnatal development. The behavioral teratogens include: drugs, environmental agents, and chemical substances (excluding hormones which, because of their importance, are considered a separate subject). Our review has comprised: development of research in this area along time; more productive authors and collaboration between them; institutions and countries more actively involved in this research; journals that publish the largest number of papers; and type and contents of the investigations: species used, teratogens administered and behavioral parameters that have been evaluated.

REFERENCIAS

- Auroux, M. (1981): La physio-tératogenese du comportement , *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, 10, 63-640.
- Barlow, S.M. y Sullivan, F.M. (1975): Behavioral Teratology , en "*Teratology: Trends and Application* " (Eds. C.L. Berry y D.E. Posvillo), Springer-Verlag, New York, pp. 103-120.
- Branchey, L. y Friedhoff, A.J. (1973): The influence of ethanol administered to pregnant rats on tyrosine hydroxylase activity of their offspring , *Psychopharmacology*, 32, 151-156.
- Coyle, Y.; Wayner, M.J y Singer, G. (1975): Behavioral Teratogenesis: a critical evaluation , *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 4, 191-200.
- Gai, N. y Grimm, V.E. (1982): The effect of prenatal exposure to diazepam on aspects of postnatal development and behavior in rats, *Psychopharmacology*, 78, 225-229.
- Hutchings, D.E. (1978): *Studies on the development of behavior and the nervous system* . Vol.4. Early Influences. Ed. Academic Press, New York.
- Jones, K.L. y Smith, D.W. (1973): Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy , *Lancet II*, 2, 299.
- Kellog , C.; Tervo, D.; Ison, J., Parisi, T. y Miller, R.K. (1980): Prenatal exposure to diazepam alters behavioural development in rats, *Science*, 207, 205-207.
- Kolata, G.B. (1978): Behavioral Teratology: Birth defects of the mind, *Science*, 202:732-734.
- Landesman-Dwyer, S.; Keller, L.S. y Streissguth, A.P. (1978): Alcoholism: Naturalistic observations of newborns effects of maternal alcohol intake, *Clin. Exp. Res.* , 2, 171-178.
- Langman, J.; Webster, W. y Rodier, P. (1975): Morphological and behavioural Abnormalities caused by insults to the CNS in the perinatal period, en "*Teratology: Trends and Application* " (Eds. C.L. Berry y D.E. Poswillo), Springer-Verlag, Berlín.
- Lochry, E. y Riley, E. (1980): Retention of passive avoidance and t-maze escape in rats

exposed to alcohol prenatally, *Neurobehav. Toxicol.*, 2, 107-115.

Lochry, E.; Hoberman, A. y Christian, M. (1986): Standarization and Application of Behavioral Teratology Screens, en *Safety Evaluation and Regulation of Chemicals* (Ed. Homburger), Karger-Basel, Zurich, pp.49-61.

Monckeberg, F.; Tisler, S.; Toro, S.; Gattás, V. y Vega, L. (1972): Malnutrition and mental development, *Am. J. Clin. Nutr.*, 25, 766-772.

Price, D.J.S. y Beaver, D. (1966): Collaboration in an invisible college, *American Psychologist*, 21, 1011-1018.

Silbergeld, E.K (1984): Behavioral teratology of lead, en "*Neurobehavioral Teratology*" (Editor: J.Yanai), Elsevier Science, Amsterdam, pp. 433-445.

Streissguth, A.P.; Herman, C.S.; Smith, D.V. (1978): Intelligence, behavior and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: A report on 20 patients, *J. Pediatr.*, 92, 363-367.

Vorhees, C.V.; Brunner, R.L. y Butcher, R.E. (1979): Psychotropic drugs as behavioral teratogens, *Science*, 205, 1220-1225.

Werboff, J. y Kesner, R. (1963): Learning deficits of offspring after administration of tranquilizing drugs to the mothers, *Nature*, 197, 106.

Yanai, J. (1984): Preface, en "*Neurobehavioral Teratology*" (ed. J. Yanai), Elsevier, Amsterdam, pp. 111-132.

Zbinden (1981): Experimental methods in behavioral teratology, *Arch. Toxicol.*, 48, 69-88.

que un comentarista, de Santo Tomás, abandonaron sus asientos, después de haberse sentado en las filas más avanzadas del neotomismo de la época. Un léyarde de filósofos entusiastas trabaja en este terreno (Arce, 1912, p. 100). El más entusiasta de todos ellos el laborioso y cultísimo profesor de filosofía, LUIS ANDRE, 1912, VIII). Este testimonio de 1912 marca el comienzo del cambio que comienza a operarse en España en los últimos años del XIX en el ámbito de la filosofía "cristiana".

Efectivamente, a los pocos años de la muerte de C. Cournot, en el año 1894, comienza a percibirse en nuestro país la presencia de la psicología y particularmente de la psicología de la Universidad de Lovaina.

Es este, un canal más por el que llega a nuestro país la psicología nacida en Alemania. Es conocido el papel desempeñado por la Universidad de Lovaina en la historia de la psicología (D. Mercier, A. Théry, J. Sarrailh, J. Sarrailh, etc.) (MISIAK, STAUDT, 1955; ZUSNE, 1975). El Instituto de Psicología de París (1875), la Universidad Católica de Washington (1863), el Instituto Superior de Filosofía (1894) de la Universidad de Lovaina, entre otros, que nacen con el afán de renovar el pensamiento católico. Las directrices del León XIII para adaptarlo a las ciencias modernas (MISIAK, 1976).

Formado según el nuevo espíritu de la Universidad de Lovaina, Marcelino Amaiz (1867-1930), agustino del Escorial, introduce la Psicología (ZARAGUETA, 1931; ESPASA, 1931; TURRIENZO, 1961). Desde finales del siglo XIX por el tema: "Los fenómenos psicológicos y filosóficos" (MISIAK, 1976).