

## **Nutrición materna y crecimiento fetal<sup>1, 2</sup>**

**AARON LECHTIG<sup>3</sup>, GUILLERMO ARROYAVE<sup>4</sup>, JEAN-PIERRE HABICHT<sup>3</sup>  
Y MOISÉS BÉHAR<sup>5</sup>**

Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP),  
Guatemala, C. A.

### **RESUMEN**

Se analiza la información existente acerca de la influencia de la desnutrición proteínico-calórica materna sobre el crecimiento fetal. Los estudios en animales muestran que la desnutrición severa de la madre produce alteraciones en el crecimiento del producto, pero existen diferencias fisiológicas y metodológicas que precluyen la analogía entre estos estudios y la situación en humanos. En el hombre, la desnutrición aguda de la madre gestante se asocia con una disminución del peso al nacer, que puede ser hasta de 600 gramos. En relación a la desnutrición crónica, los resultados de estudios de suplementación alimentaria cuidadosamente desarrollados indican que el mejoramiento del estado nutricional en las mujeres gestantes produce un incremento notable del crecimiento fetal. Además, la asociación entre talla y crecimiento fetal observada en diversas poblaciones sugiere que la historia nutricional materna previa a la adolescencia es un factor importante en el crecimiento del feto. Por las razones mencionadas, se concluye que la desnutrición materna disminuye la velocidad de crecimiento fetal. Las dificultades más importantes que se enfrenta para poner en evidencia dicho efecto estriban en la necesidad de valorar con precisión el estado nutricional de la gestante; la presencia de otros factores asociados al nivel socioeconómico que afectan también el crecimiento fetal, y los pro-

---

1 Esta investigación fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Niño y Desarrollo Humano (Contrato No. PH43-65-640), Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América.

2 Los autores agradecen la valiosa colaboración de la señorita M. Estela Sánchez Méndez Ruiz.

3. Oficial Médico Científico y Jefe de la Sección Biomédica, División de Desarrollo Humano del INCAP, respectivamente.

4 Jefe de la División de Química Fisiológica de la misma Institución.

5 Director del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

Publicación INCAP E-574.

Recibido: 17-5-1971

cesos de adaptación metabólica, los cuales amortiguan el efecto que sobre el feto ejercen los cambios en la ingesta materna. Por lo tanto, las medidas de salud pública orientadas a prevenir el retardo del crecimiento fetal deben basarse en el enfoque ecológico del problema, tratando de controlar simultáneamente los factores ambientales relevantes, incluso la nutrición materna.

## INTRODUCCION

Numerosos trabajos postulan que en la asociación observada entre el nivel socioeconómico y el crecimiento fetal median factores nutricionales (1). El objetivo de la presente revisión es analizar críticamente dichos trabajos en lo referente a la influencia de la desnutrición proteínico-calórica materna sobre el crecimiento fetal.

### I. MAGNITUD DEL PROBLEMA EN AMERICA LATINA

Diversas encuestas dietéticas han revelado que la ingesta de las mujeres gestantes es inadecuada tanto en calorías como en proteínas (2-4). Durante la encuesta regional que abarcó todo el Istmo Centroamericano pudo constatar que la ingesta de madres embarazadas era similar a la de las no gestantes (3), es decir, que no compensaba el probable aumento de las necesidades calóricas inducido por la gestación. En Guatemala, Colombia y Chile las madres gestantes de bajo nivel socioeconómico muestran un promedio de incremento ponderal de 5 a 7 kg (5-7), el cual es aproximadamente la mitad del que se observa en sociedades industrializadas (8). Por último, la relación de aminoácidos no esenciales/esenciales en el plasma sugiere deficiencias en la ingesta de proteínas en una elevada proporción de las madres embarazadas (3-5).

La talla promedio de las mujeres de los países centroamericanos es notoriamente baja (3), lo que podría deberse a una deficiencia nutricional crónica durante las etapas de rápido crecimiento prenatal y postnatal (9, 10).

En dichos países, el peso de los recién nacidos generalmente es bajo, fluctuando entre 2.6 y 3.0 kg, y la proporción de niños con un peso menor de 2.5 kg es mucho más alta que la que se informa en países industrializados, llegando a ser hasta de 50% en algunos grupos de población (11-13). Aun cuando la mayor parte de los trabajos no dan a conocer la edad gestacional ni las características maternas, es probable que tales

cifras representen una alta frecuencia de retardo en el crecimiento intrauterino (bajo peso para la edad gestacional), ya que sólo 20 a 30% de estos niños son realmente prematuros (12). Si la desnutrición materna es la causa principal de esta situación, el problema nutricional de salud pública es muy grave, ya que tan elevada proporción de retardo en el crecimiento fetal significaría que anualmente nacen en Latino-América 3.6 millones de niños con un peso inferior a 2.5 kg. Dichos niños presentan elevadas tasas de mortalidad durante el primer año de vida y están sujetos a un alto riesgo de secuelas en su desarrollo físico y mental (14-26). Tales cifras representan una carga muy grande para las sociedades tecnológicamente subdesarrolladas, tanto por el derroche que supone esa elevada mortalidad como por el costo de los servicios institucionales y el menor potencial de los sobrevivientes para asimilar el avance tecnológico.

En resumen, la información disponible sugiere que en estas poblaciones existe una elevada prevalencia de desnutrición proteínico-calórica materna y de niños con peso bajo al nacer. ¿En qué proporción es responsable la desnutrición de la madre del complejo causal que produce alteraciones en el crecimiento intrauterino?

## II. EVIDENCIA DE INTERACCION ENTRE LA NUTRICION MATERNA Y EL CRECIMIENTO FETAL

Primero reseñaremos los estudios más importantes que en relación con este tema se han llevado a cabo en animales de experimentación, abordando las limitaciones que se enfrentan para establecer analogía con lo que ocurre en los seres humanos. Luego se revisará críticamente la información recabada en humanos. Los estudios serán analizados según el componente dietético limitante en la madre —calorías o proteínas—, ya que éste podría ser un factor de importancia en la respuesta homeostática de la unidad materno-fetal. En esta revisión se utilizarán los términos metabolismo, nutrición, crecimiento y desarrollo con las acepciones previamente descritas (27).

## A. Estudios en animales

### 1. Desnutrición calórica

Cuando la ingesta total de las ratas se restringe durante la gestación a 50% de la de un grupo testigo alimentado *ad libitum*, se observa retardo en el crecimiento fetal. Luego, a pesar de una alimentación adecuada, al año de edad las ratas nacidas de las madres del grupo experimental pesan menos que las del grupo testigo. Aun cuando la diferencia en peso es pequeña, comparados con las ratas testigo estos animales muestran retardo en el desarrollo neuromotor (28, 29). Chow *et al.* sostienen, además, que las ratas muestran una menor eficiencia en la utilización de los nutrientes y un incremento en la excreción urinaria de nitrógeno (29, 30). Hallazgos similares han sido informados en niños con retardo en el crecimiento fetal (31). Estos cambios podrían explicarse por la diferente proporción que representan los órganos con elevada actividad metabólica en relación a la masa corporal total (32).

A juzgar por la concentración de ácido desoxirribonucleico (DNA), los fetos de ratas con desnutrición calórica severa durante la gestación presentan un menor número de células en la placenta y en el resto de los órganos fetales, incluso en el cerebro (33, 34). La disminución de DNA es mayor en el timo que en los otros órganos (35), hecho que probablemente contribuye a explicar la mayor susceptibilidad a la infección que presentan los niños con bajo peso al nacer. Dicho efecto sería mediado por cambios en la secreción de la hormona del crecimiento o en la receptividad tisular a dicha hormona (36-38), y en algunos órganos como el cerebro no se normaliza con alimentación postnatal adecuada (33). En otras palabras, esto significaría que la interferencia con la división celular durante la fase hiperplásica de crecimiento tiene como resultado un daño permanente e irreversible.

### 2. Desnutrición proteínica

Cuando la proteína de la dieta de la madre se reduce ostensiblemente, el crecimiento fetal se retarda en perros (39), ratas (29, 40-43) y cerdos (44). Este efecto se debería a la carencia de aminoácidos esenciales, ya que en ratas puede ser parcialmente revertido mediante la administración de dichos aminoácidos, en especial metionina (45). La disminución moderada de la ingesta proteínica durante el embarazo no induce

diferencias en el crecimiento fetal, lo que en gran parte se debe al consumo de proteína de la masa muscular materna (46). Sin embargo, se ha podido observar que los animales nacidos bajo estas condiciones presentan diferencias en crecimiento postnatal, en comparación con un grupo testigo, aun cuando ambos grupos hayan sido alimentados con dietas idénticas (47).

Se ha podido constatar anomalías en la conducta, y retraso en el desarrollo neuromotor, en ratas cuyas madres sufrieron de desnutrición proteínica durante la gestación (28). Experimentos similares en cerdos no han tenido los mismos resultados (44). Viene al caso subrayar que los resultados de las observaciones de la conducta son muy variables, y que dependen de varios factores: a) la especie, b) la duración, severidad, tipo y momento en que se aplica la restricción dietética, y c) otros factores ambientales capaces de afectar el desarrollo mental. En muchos estudios, por ejemplo, no se han controlado variables de índole no nutricional capaces de influenciar la conducta, particularmente el hacinamiento determinado por el tamaño de la camada y el contacto repetido con los observadores (48).

### 3. Analogía con la situación en humanos

De los experimentos llevados a cabo en mamíferos se desprende que el déficit nutricional severo, tanto de calorías como de proteínas, conduce a grados variables de desnutrición fetal y de retardo en el crecimiento intrauterino. Sin embargo, es muy difícil establecer analogía entre los resultados de la experimentación animal y la situación en humanos, ya que existen notables diferencias fisiológicas entre unos y otros, así como en lo referente a la metodología a seguir para este tipo de estudios.

Es importante tener en cuenta que el crecimiento y el desarrollo varían según los órganos y las especies. Así, los cambios metabólicos relacionados con el desarrollo del feto humano ocurren en etapas comparativamente más tempranas que en los otros mamíferos (49, 50). En los humanos, la fase de velocidad máxima de crecimiento cerebral tiene lugar antes del nacimiento, en tanto que en los perros y las ratas ese momento se produce en la etapa neonatal (51). Tanto la velocidad relativa de crecimiento fetal como la relación ponderal feto/

madre son mucho menores en la especie humana que en los mamíferos utilizados para experimentación (52). Existen, pues, notables diferencias fisiológicas entre especies, lo cual explicaría por qué los efectos de la desnutrición materna son tan distintos en las diferentes especies, incluso bajo condiciones experimentales estrictas.

Llama la atención el hecho de que en todos los experimentos de desnutrición materna severa, la camada acusa un peso menor para la edad gestacional, ya sean las calorías o las proteínas el factor limitante de la dieta. Esto sugiere un patrón común de homeostasis, el cual se traduce en la limitación del aporte calórico al feto. Los mecanismos de este fenómeno serían la disponibilidad materna de proteína muscular, y las características del transporte placentario. Así, para que el transporte de glucosa se efectúe, la glicemia materna debe ser siempre mayor que la del feto, en tanto que el transporte de aminoácidos se produce a pesar de que su concentración en el plasma de la madre es menor que en el plasma fetal (53-55). Además, la existencia de transporte selectivo para cuatro grupos de aminoácidos (56) permitiría, dentro de ciertos límites, compensar la relación desfavorable de aminoácidos plasmáticos no esenciales/esenciales que el plasma materno acusa como consecuencia de la restricción proteínica. Sin embargo, los resultados experimentales son insuficientes para comprobar esta hipótesis.

En cuanto a la metodología, los estudios en animales son experimentos de depleción aguda y muy severa de nutrientes. A pesar de que en los seres humanos ocurren casos comparables de desnutrición aguda severa, es mucho más frecuente y de mayor trascendencia la desnutrición crónica. Por último, la situación estudiada bajo condiciones de laboratorio es diferente, en términos ecológicos, de la que se presenta en humanos, en los que un conjunto de variables ambientales asociadas con la desnutrición y el bajo nivel socioeconómico influyen en el crecimiento fetal. No obstante las consideraciones precedentes, los estudios en animales son de gran utilidad, dado que sugieren las características de esta interacción en la especie humana y ayudan a comprender sus mecanismos básicos.

CUADRO N° 1  
RESULTADO DE ENCUESTAS DIETETICAS Y CRECIMIENTO FETAL

Diseño	Ingesta mínima/día		Resultados	Observaciones
	Calorías	Proteínas g		
3 grupos según dieta: deficiente, suplementada y excelente. Ebbs, 1941 (57).	1837	62	Asociación entre dieta y prematuridad.	Las diferencias son tan pequeñas que la significación estadística es controversial.
5 grupos según dieta y estado del recién nacido. Burke et al., 1943 (58).	—*	45	Asociación entre dieta y estado del recién nacido.	De los recién nacidos en "mal estado", 75% presentan infecciones o malformaciones congénitas. Niños seleccionados después del nacimiento. Compara diferentes niveles socioeconómicos.
2 grupos según resultado del embarazo. Bourquin y Bennum, 1957 (62).	1340	42	No hay asociación con estado del recién nacido.	Se controla el nivel socioeconómico.
3 grupos según tipo de actividad. Thomson, 1959 (9, 61).	1423	42	No hay asociación con crecimiento fetal.	Controla talla, atención médica y nivel socioeconómico.
Grupo representativo de la población. McGanity et al., 1954 (59).	1000	40	No hay asociación con crecimiento fetal.	Muestra al azar. Pequeño número de casos en el extremo miento. Compara di- de ingestas.
Grupo de mendigos. Pathak, 1958 (63).	1620	58	No hay asociación con crecimiento fetal.	Información insuficiente. Pequeña amplitud de variación.
Campeñinas de Guatemala. Lechtig et al., 1971 (2).	700	20	Asociación entre ingesta calórica y crecimiento fetal.	Controla nivel socioeconómico, atención médica, edad gestacional, talla materna, paridad y sexo del niño.

\* No hay información.

## B. Estudios en Humanos

Hemos optado por agrupar los trabajos en base al método usado para valorar el estado nutricional de las madres, como sigue:

### 1. Encuestas dietéticas

Según revela el Cuadro Nº 1, las primeras publicaciones sobre este tema mostraron que los índices de mortalidad neonatal, de mortinatalidad y de prematuridad, así como la prevalencia de malformaciones congénitas, eran aparentemente mayores en niños cuyas madres ingerían dietas muy deficitarias, comparadas con las de aquellas cuya ingesta era adecuada (57, 58). Investigaciones posteriores no han confirmado estos hallazgos. Un estudio que incluyó 2,046 madres de los Estados Unidos no reveló asociación alguna entre la ingesta materna y el peso del recién nacido (59). En otro estudio llevado a cabo en 489 primigestas de Aberdeen (9, 60, 61) los hallazgos fueron similares, y trabajos realizados ulteriormente han rendido los mismos resultados (62, 63).

En un estudio realizado recientemente en poblaciones rurales de Guatemala (2), los resultados indicaron asociación entre la ingesta calórica y el peso al nacer, cuando se controla la influencia que sobre éste ejerce el sexo del niño, la paridad y la talla materna. Las características de esta asociación fueron tales que 78% de las madres cuya ingesta fue mayor de 2,200 calorías dieron a luz niños con peso satisfactorio ( $\geq 3.0$  kg) en comparación con sólo 38% de las madres cuya ingesta fue menor de 1,800 calorías.

### 2. Disponibilidad de alimentos

En el curso de la Segunda Guerra Mundial el descenso brusco que acusó la disponibilidad de alimentos en varias regiones del globo permitió recabar mayor información acerca de este problema, la cual se resume en el Cuadro Nº 2. Durante el Sitio de Leningrado (1941-1943) ocurrió una severa disminución en la disponibilidad de alimentos, y el peso de los varones al nacer evolucionó en la siguiente forma: 3.44, 3.34, 2.82, y 3.20 kg en los cuatro semestres sucesivos, desde enero de 1941 hasta diciembre de 1942. La evolución en el peso de las mujeres fue similar. Aproximadamente la mitad de los niños nacidos a término durante el primer semestre de 1942

## CUADRO Nº 2

## DISPONIBILIDAD DE ALIMENTOS Y CRECIMIENTO FETAL

Diseño	Ingesta mínimo/día		Resultados	Observaciones
	Calorías	Proteínas g		
Sitio de Leningrado, 1941-1943. Antonov, 1947 (64).	1000	—*	Bajó 600 gramos.	Cambios en estructura de población; aumentó tensión psicológica y riesgo de infección.
Hambruna en Holanda, 1944-1945. Smith, 1947 (65).	731-1144	24-34	Bajó 200 gramos.	Aumentó tensión psicológica y riesgo de infección.
Japón, 1945 vs. 1963. Peso para la edad gestacional. Gruenwald y Funakawa, 1967 (66).	—*	—*	No hay diferencias hasta la 35ª semana. A partir de entonces la diferencia fue de 300 gramos.	Información insuficiente sobre disponibilidad de alimentos. No valora ingesta dietética. Cambió notablemente el tipo de población que asiste al hospital, la frecuencia de abortos y las condiciones sanitarias.

\* No hay información.

pesaban menos de 2.5 kg, y el incremento observado durante el último semestre de ese mismo año coincidió con el ligero aumento en disponibilidad de alimentos que hubo en ese período (64).

Una hambruna severa azotó Rotterdam desde septiembre de 1944 hasta mayo de 1945, siendo la disponibilidad de alimentos más baja en enero de 1945, cuando las madres consumían diariamente un promedio de 1,145 calorías y 34 gramos de proteína. El peso promedio de los niños nacidos a término disminuyó de 3.4 kg en octubre de 1944 a 3.2 kg en los ocho meses subsiguientes (noviembre a junio de 1945). Luego empezó a subir, siendo de 3.3 kg en agosto y de 3.5 kg en septiembre del mismo año (65).

En el Japón se estudió el crecimiento intrauterino durante un año de privación alimentaria (1945-1946), comparándolo con un año próspero de la postguerra (1963-1964). Se llegó a

la conclusión de que en este último año la velocidad de crecimiento fetal fue significativamente mayor a partir de la 35ª semana de gestación (66).

### 3. *Suplementación alimentaria.*

Se han llevado a cabo varios estudios de suplementación alimentaria en gestantes en diversas partes del mundo, y sus resultados no muestran un efecto definido del suplemento sobre el crecimiento fetal (67-70). Dos trabajos de este tipo, efectuados recientemente, merecen ser mencionados con mayor detalle debido a las características de su diseño experimental.

En la India se llevó a cabo un estudio en dos grupos de gestantes. Las madres del primer grupo ingresaron a un hospital donde se les administró una dieta óptima en calorías y proteínas durante las últimas 4 ó 6 semanas de gestación. Según pudo constatarse, sus hijos tuvieron mayor peso al nacer que las del grupo testigo compuesto por madres que únicamente ingresaron al hospital para ser atendidas en el parto (71). En Guatemala se estudiaron las gestantes de 4 poblaciones rurales, en dos de las cuales (grupo experimental) se distribuyó un suplemento a base de una mezcla de proteínas vegetales y leche, en tanto que en las otras dos (grupo testigo) se distribuyó una preparación de bajo valor calórico y carente de proteínas. Se evaluó en dichas gestantes el consumo del suplemento, la ingesta dietética habitual y la morbilidad. Se determinó además su paridad, talla y peso. Bajo estas condiciones, y controlando todas las variables mencionadas, se observó un efecto definido de la cantidad total de suplemento consumido sobre el crecimiento fetal. Las madres con alto consumo de suplemento dieron a luz niños cuyo promedio de peso al nacer fue 400 g mayor que el de las del grupo testigo ( $P < 0.05$ ). Asimismo, la proporción de niños con peso satisfactorio ( $\geq 3.0$  kg) fue de 92% en comparación con sólo 60% en el grupo testigo ( $P < 0.05$ ) (72).

### 4. *Incremento de peso*

Normalmente el incremento ponderal de la madre durante la gestación es de 10 a 12 kg y se produce en su mayor parte durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (5-8). Existe asociación entre el incremento de peso durante la gestación y el peso del niño al nacer, tanto en poblaciones industrial-

zadas (8) como en sociedades técnicamente subdesarrolladas (5-7).

### 5. *Paridad*

La influencia que el estado nutricional ejerce sobre la relación entre paridad y crecimiento fetal es otro tipo de evidencia indirecta. Con los partos sucesivos, el peso al nacer aumenta hasta alcanzar un máximo que, en poblaciones bien nutridas, ocurre al octavo o noveno parto (73). Sin embargo, en poblaciones con dietas deficitarias, el efecto de paridad empieza a declinar más precozmente. En algunos casos extremos se ha demostrado que el punto de inflexión ocurre a partir del cuarto parto (74).

### 6. *Talla materna*

Se ha postulado que la menor talla observada en adultos de poblaciones crónicamente subalimentadas podría deberse a factores nutricionales (75). Numerosos trabajos muestran una asociación significativa entre la talla materna y el crecimiento fetal (7, 9, 10, 61) y se ha indicado que las diferencias en el peso al nacer que se observan entre los distintos niveles socioeconómicos se deben en gran parte a diferencias en la talla de las madres (9, 61).

## III. ANALISIS DE LA EVIDENCIA EN HUMANOS

Revisaremos, en primer lugar, la metodología usada en estos estudios, y luego se abordarán las características de adaptación metabólica de la madre gestante.

### A. *Metodología*

#### 1. *Indicadores de crecimiento fetal*

En todos los trabajos se ha utilizado el peso del recién nacido para valorar los efectos de la nutrición sobre el crecimiento y desarrollo fetal, estimación que es ampliamente usada con fines epidemiológicos. No obstante, debe tenerse en cuenta que no es discriminativo de las causas que producen retardo en el crecimiento, aun cuando su valor mejora al relacionarse con la edad gestacional, la paridad y la talla materna. En otras palabras, no permite diferenciar si la causa del

retardo es desnutrición fetal u otras como infección intrauterina, toxemia del embarazo o toxicomanía (10, 76).

## 2. Valoración del estado nutricional de la madre

Muchos estudios basan la valoración del estado nutricional de la madre en el grado de adecuación de la ingesta. Esta se estima por tres tipos de métodos: 1) los basados en la disponibilidad total de alimentos para una población cuya magnitud y composición son conocidas; 2) los de encuesta, que se basan en el interrogatorio, registro o peso de los alimentos ingeridos por cada madre en un período de tiempo determinado, y 3) los experimentos de suplementación alimentaria. Otros estudios se fundan en estimaciones del incremento de peso durante la gestación, la interacción entre paridad y crecimiento fetal, y la determinación de la talla materna.

Las estimaciones de la dieta basadas en la *disponibilidad global de alimentos* durante períodos de escasez muestran en forma consistente una notable asociación con el crecimiento fetal. En los tres estudios que se presentan en el Cuadro N° 2 (64-66) el nivel estimado de ingesta es de los más deficitarios que se ha informado en este campo (1,000 calorías y 30 g de proteínas/día); el factor calórico es el limitante en la dieta materna, y la descripción de los recién nacidos sugiere que el tipo de desnutrición que presentaban era también predominantemente calórico. Se produce una normalización gradual del crecimiento fetal conforme la disponibilidad de alimentos mejora, a juzgar por la evolución de los pesos al nacer en las épocas de hambruna y de recuperación. Desafortunadamente, durante estos "experimentos sociales" ocurrieron también cambios notables en las condiciones de saneamiento ambiental, las cuales se tornaron muy deficientes; por otro lado, hubo un gran aumento en la tensión psicológica debido a los bombardeos, migraciones y trabajo físico excesivo. No menos importante, durante el tiempo de privación nutricional se produjeron cambios radicales tanto en la composición de la población estudiada como en sus características reproductivas.

En relación a los trabajos que utilizan *encuestas dietéticas*, dos de éstos muestran cierta asociación entre la nutrición materna y el crecimiento fetal (57, 58), y sus resultados han tenido gran difusión en la literatura. Sin embargo, tal como se observa en el Cuadro N° 1, en uno de ellos (57) las diferencias

son tan pequeñas que su significación estadística es controvertible y varía según el método de análisis que se emplee. En el otro (58) se estudiaron grupos de nivel socioeconómico diferente, no se controlaron las variables asociadas *vide infra*, que afectan el crecimiento fetal, y los casos fueron seleccionados después del parto según el peso al nacer. La mayor utilidad de este último estudio es la demostración de asociación entre el nivel socioeconómico de la madre y la patología del neonato.

Estudios posteriores en los cuales se controlaron algunas de las variables interferentes no muestran relación entre dieta y crecimiento fetal (59-63), resultado que probablemente se explica por la falta de control de otras variables importantes que afectan el crecimiento fetal (60-62) y por la ausencia de un número suficiente de casos en el extremo inferior de ingesta (59) o de una amplitud de variación de ingesta adecuada (63).

En el estudio efectuado en Guatemala se trató de controlar cuidadosamente las variables interferentes más importantes, y se obtuvo un rango suficiente de ingesta dietética. Los resultados indican que las encuestas dietéticas en gestantes permitirían la selección de los grupos en los cuales es más probable la aparición de retardo en el crecimiento fetal (2). Sin embargo, aun cuando en dicho trabajo la estratificación social de la población estudiada fue relativamente pequeña y se controlaron las variables maternas y metodológicas más importantes, subsiste la posibilidad de que tanto la ingesta calórica como el crecimiento fetal sean variables que evolucionan paralelamente. La variable común a ambas, dada por factores asociados al patrón sociocultural de cada madre, determinaría tanto las características peculiares de su alimentación como la velocidad de crecimiento fetal. Por lo tanto, no es posible concluir de dicho trabajo que la asociación observada expresa una relación causal entre ingesta calórica diaria y crecimiento fetal.

En relación a los *experimentos de suplementación*, la introducción de cambios controlados en la alimentación es una característica que diferencia estos trabajos de los que se basan en la observación de fenómenos que ocurren espontáneamente. Por esta razón consideramos que constituyen probablemente el método más adecuado para neutralizar la influencia de las

variables que comúnmente se asocian al nivel socioeconómico. Al efectuar el diseño experimental de estudios de suplementación alimentaria en gestantes, o al valorar los efectos de esa suplementación sobre el crecimiento fetal, es necesario tener en cuenta algunas condiciones básicas: a) Al inicio del programa, el estado nutricional de los grupos experimental y testigo debe ser igualmente deficiente. b) Ambos grupos deben ser semejantes y comparables en relación a todos los aspectos que pueden afectar la nutrición materna o el crecimiento fetal. c) El diseño del experimento y el análisis de los datos deben efectuarse en tal forma que se pueda separar el efecto nutricional propiamente dicho del efecto de las otras variables comúnmente asociadas al estado nutricional. d) Durante el programa de suplementación deben obtenerse diferencias ostensibles en cuanto al estado nutricional de ambos grupos a fin de observar un efecto sobre el crecimiento fetal, si éste existiere.

En la mayor parte de los experimentos de suplementación citados, que no mostraron un efecto definido sobre el crecimiento fetal (67-70), el estado nutricional inicial de los grupos experimentales no fue realmente deficiente, y no se incluye información precisa sobre la cantidad de suplemento consumido. En el estudio de Iyengar y colaboradores (71), el cual mostró la existencia de una asociación definida entre suplementación alimentaria y crecimiento fetal, las condiciones en que se llevó a cabo el estudio no permiten inferir que dicha suplementación haya sido la causa que determinó el incremento en el crecimiento fetal. Así, se desconoce la composición de ambos grupos en cuanto al sexo del niño y a la talla y paridad maternas, siendo probable que factores tales como la mayor receptividad y colaboración con los programas de salud —los que a su vez pueden afectar el crecimiento fetal— hayan influido en la selección del grupo experimental. Por último, al internar a las madres en un hospital durante el último trimestre de la gestación, se introducen diferencias, tanto en cuanto a la morbilidad materna —derivadas de la mejor atención médica y condiciones de saneamiento ambiental adecuadas— como en cuanto a la educación, tipo de actividad y grado de tensión emocional. Estas diferencias podrían producir cambios en la velocidad de crecimiento fetal e impiden, por lo tanto, el establecimiento de una relación causal entre la suple-

mentación alimentaria y el crecimiento fetal a partir de los resultados de dicho experimento.

En el experimento de suplementación efectuado en Guatemala (72), cuyos resultados fueron similares a los comunicados por Iyengar, se ha tratado de satisfacer las condiciones básicas mencionadas en párrafos anteriores. Así, a juzgar por la dieta, el estado nutricional fue igualmente deficiente en ambos grupos del estudio, y los dos grupos fueron muy parecidos en lo que respecta a morbilidad, ocupación habitual, atención médica y otros factores ecológicos, ya que las aldeas fueron pareadas en base a su alto grado de homogeneidad social y a su similitud en cuanto a ambiente físico, biológico y sociocultural. Además, el experimento fue diseñado en tal forma que se neutralizó la influencia de los factores socioculturales, los cuales determinan diferencias tanto en el grado de colaboración con los programas de salud como en la velocidad de crecimiento fetal. Dado que las principales variables capaces de afectar el peso al nacer fueron controladas, pudo concluirse que la suplementación alimentaria mejoró la velocidad de crecimiento fetal.

En cuanto a los trabajos que no se basan en estimaciones de la adecuación de la dieta, la asociación comprobada entre *incremento de peso* durante la gestación y crecimiento fetal podría revelar la influencia del estado nutricional de la madre, ya que existe información sugestiva de que dicho incremento se asocia, dentro de ciertos límites, con el estado nutricional de la madre, y que el aumento ponderal que no se explica por el peso del producto correspondería fundamentalmente a tejido adiposo en mujeres bien nutridas (77).

La interacción que se ha demostrado entre los efectos de *paridad* y la nutrición puede analizarse de la siguiente manera. Primero, el efecto de la paridad sobre el crecimiento fetal es debido probablemente al mejor desarrollo de la vascularización uterina.

Dicho efecto alcanza un punto máximo a partir del cual el crecimiento fetal es menor con los partos subsiguientes (7); segundo, el efecto de la desnutrición sobre la relación entre paridad y crecimiento fetal. Esta influencia determinaría que la declinación del efecto de paridad sobre el peso al nacer se observe precozmente en poblaciones crónicamente subalimentadas (73, 74), y podría explicarse por la mayor depleción

tisular materna. Asimismo, el intervalo excesivamente corto entre un parto y otro afecta desfavorablemente el crecimiento fetal sólo cuando la paridad es elevada (7, 78). Tal efecto sería debido a que dicho intervalo no es suficiente para recuperar el estado nutricional que la madre tuvo al inicio del embarazo anterior.

Se ha postulado que la asociación entre talla materna y peso al nacer evidencia el efecto de la historia nutricional de la madre sobre el crecimiento fetal (75). Dicha consideración se basa en la menor talla observada en poblaciones humanas con desnutrición crónica (75) y en la producción de "razas pequeñas" de animales por restricción nutricional severa de la primera generación (39). Sin embargo, aunque la evidencia es muy sugestiva, se requiere controlar la influencia de otros factores ecológicos que podrían estar asociados al estado nutricional. Por lo tanto, la transformación de esta asociación en una relación causal entraña problemas similares a los discutidos en lo que respecta a la información obtenida por las encuestas dietéticas.

### 3. Aspectos ecológicos

Las infecciones maternas durante el embarazo, incluso las de carácter aparentemente leve, son más frecuentes, severas y de mayor duración en poblaciones de bajo nivel socioeconómico, y se asocian a su vez con retardo en el crecimiento fetal (79, 80). En los mismos grupos humanos donde la desnutrición es endémica, se ha comunicado evidencia sugestiva de una elevada prevalencia de infección *in utero* (81-83), la que, a través de mecanismos de índole no nutricional, puede producir alteraciones en el crecimiento y desarrollo fetal (84, 85).

En las gestantes de bajo nivel socioeconómico a menudo se observa un alto índice de paridad (86, 87), menor talla (87), frecuentes traumatismos durante la gestación y el parto (88), características psicosociales inadecuadas (89), y, en algunas regiones, un elevado consumo de drogas estimulantes (90), todos los cuales son factores que pueden ejercer efectos desfavorables sobre el crecimiento del feto. Estas variables se presentan frecuentemente asociadas con la deficiencia nutricional, ya que son determinadas por un complejo causal común (91-93). Pocos son los estudios en los que, además de la variable nutricional, se han explorado simultáneamente estos

factores asociados, y la mayor parte de ellos indican un efecto definido de la nutrición materna sobre el crecimiento fetal. Es necesario, sin embargo, comprobar sus resultados realizando experimentos similares. De esta manera se comprendería mejor el papel que la nutrición materna juega en el crecimiento y desarrollo fetal.

### B. *Adaptación metabólica*

El crecimiento del feto, como el de todo organismo, depende de la provisión de nutrientes y de su capacidad para utilizarlos. En la especie humana, la velocidad de crecimiento fetal sigue una proporción exponencial en relación al tiempo, la cual se mantiene hasta la 38ª semana (94). Por esta razón, las necesidades nutricionales del feto son mayores durante el último trimestre.

El feto sintetiza sus carbohidratos, grasas y proteínas a partir de la glucosa y los aminoácidos proporcionados por la madre (50, 95, 96). El transporte placentario de estos metabolitos se realiza a través de procesos específicos y no se correlaciona con las concentraciones de tales sustancias en el plasma materno. Dicho transporte se asocia significativamente con el flujo sanguíneo útero-placentario, el cual sería el factor limitante del crecimiento fetal (97-99). Esta posibilidad es reforzada por la asociación altamente significativa que existe entre el área de las vellosidades coriónicas y el peso al nacer (100).

Es un principio general que los seres vivos tratan de adecuar su metabolismo a los cambios nutricionales (101). Durante la gestación las hormonas placentarias modifican el metabolismo materno favoreciendo el ahorro de nitrógeno, la utilización materna de las grasas de reserva y la provisión adecuada de glucosa y aminoácidos al feto (46, 96, 102, 103). Tales procesos de adaptación contribuyen a mantener el crecimiento fetal relativamente independiente de los cambios en la dieta materna, y son de importancia cuando la ingesta dietética de la madre es insuficiente (102). Por otro lado, existen necesidades nutricionales que deben ser satisfechas para lograr una función reproductiva eficiente, pero por encima de estos niveles mínimos, las gestantes podrían adaptarse a una amplia variabilidad en cuanto a cantidad y calidad de la ingesta, sin que ello afecte el crecimiento fetal.

De este fenómeno se deriva que es más probable observar un efecto de la nutrición materna sobre el crecimiento fetal, cuando existe en el grupo bajo estudio un número suficiente de casos cuya ingesta dietética es deficitaria.

## V. COMENTARIO FINAL

A juzgar por las observaciones epidemiológicas en humanos y los estudios en animales, la nutrición materna es uno de los factores ambientales que afectan el crecimiento fetal. Este efecto es evidente bajo situaciones de desnutrición severa y aguda —aproximadamente 1,000 calorías y 30 g de proteínas por día para gestantes—, en cuyo caso se producen hasta 600 g de diferencia. En poblaciones crónicamente subalimentadas, estudios cuidadosamente controlados de suplementación alimentaria en gestantes han mostrado que en este tipo de poblaciones existe también una influencia notable del estado nutricional materno sobre el crecimiento fetal.

Las necesidades nutricionales para el crecimiento fetal son mayores en el tercer trimestre de la gestación, por lo que la influencia del estado nutricional es probablemente mayor durante esa etapa. No obstante este fenómeno y debido a la capacidad de utilizar las grasas y proteínas de los tejidos maternos, el estado nutricional de la madre durante el tercer trimestre depende no solamente de la dieta que consume durante esa etapa del embarazo, sino de su historia nutricional previa a la gestación y durante los dos primeros trimestres.

En los casos de desnutrición aguda en humanos, en los que se ha observado retardo del crecimiento fetal, el factor limitante de la nutrición materna fue de naturaleza calórica y los signos clínicos en el feto corresponden también a una desnutrición calórica. La experimentación en animales sugiere que la desnutrición fetal es calórica, incluso en los casos en que la proteína es el factor limitante de la dieta materna.

Un punto de referencia importante para valorar el nivel de adecuación de las dietas de mujeres gestantes y para diseñar experimentos de suplementación alimentaria, es el conocimiento más preciso de los requerimientos nutricionales en este grupo de población. Es probable que no se observen cambios en el crecimiento fetal entre dos grupos de gestantes que presentan notables diferencias en ingesta, si ambas dietas sa-

tisfacen sus necesidades nutricionales mínimas (46, 102). Por el contrario, puede postularse que si la dieta de uno de estos grupos está por debajo de las necesidades nutricionales, se observarán diferencias en el crecimiento fetal. Este concepto puede servir de base para un nuevo enfoque de la estimación de las necesidades nutricionales durante el embarazo. Hasta el presente, esta estimación se funda en los cambios de la composición corporal de gestantes anglosajonas (77), y tanto los criterios de conversión como las generalizaciones utilizadas carecen de base científica suficiente. Es indispensable, por lo tanto, un mejor conocimiento de los requerimientos de las gestantes, los cuales deberían ser estimados en términos de función reproductiva, es decir, de la capacidad para dar a luz un producto en condiciones óptimas de crecimiento y desarrollo.

Por consiguiente, entre las áreas cuyo estudio merece prioridad se encuentran: 1) la valoración del estado nutricional de la gestante, incluyendo su historia previa al embarazo; 2) las recomendaciones nutricionales basadas en la eficiencia de la función reproductiva, y 3) los indicadores del desarrollo fetal con valor-discriminativo del agente causal y predictivo del desarrollo ulterior. A fin de que tales estudios contribuyan a responder a las interrogantes planteadas, es muy importante seleccionar el grupo testigo tratando de controlar las variables ambientales que con frecuencia se asocian a la desnutrición materna.

Los esfuerzos preventivos de las alteraciones en el crecimiento y desarrollo fetal deben fundarse, por lo tanto, en una comprensión de las dimensiones ecológicas del problema, a fin de controlar simultáneamente los factores ambientales más importantes: nutrición, infección y otras características del complejo sociocultural que las genera.

#### SUMMARY

##### Maternal nutrition and fetal growth

Current knowledge concerning the influence of maternal protein-calorie malnutrition on fetal growth is reviewed. Experimental studies in animals show that severe maternal undernutrition retards fetal growth, but physiological and methodological differences preclude analogy with humans. In human populations, severe and acute malnutrition is associated with a decrease of a mean birth weight, by as much as 600 grams. In relation

to chronic malnutrition, the results of carefully developed studies on food supplementation in pregnant women, indicate that improvement of nutritional status produces a remarkable increment of fetal growth. In addition, the significant degree of association observed in different populations between maternal height and birth weight suggests that preadolescent nutritional history of the mother is an important factor affecting fetal growth. Because of these evidences, it is concluded that maternal malnutrition decreases the rate of fetal growth. The main obstacles encountered in demonstrating this effect are: evaluation of the mother's nutritional status; the presence of other environmental factors associated with socio-economic level that influence fetal growth, and the metabolic adaptation processes that minimize the effect of changes in dietary intake on fetal growth. Therefore, public health measures leading to the prevention of alterations in fetal growth should be based on an ecologic approach. They must be directed towards the simultaneous control of important environmental factors, including maternal nutrition.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) **Maternal Nutrition and Family Planning in the Americas.** Washington, D. C., Pan American Health Organization, 1971. (Scientific Publication No. 204).
- (2) Lechtig, A., J. P. Habicht, E. de León, G. Guzmán & M. Flores.—Influencia de la nutrición materna sobre el crecimiento fetal en poblaciones rurales de Guatemala. I. Aspectos dietéticos. Enviado para publicación a Arch. Latinoamer. Nutr.
- (3) **Evaluación Nutricional de la Población de Centro América y Panamá, Guatemala.** Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP); Oficina de Investigaciones Internacionales de los Institutos Nacionales de Salud (EE.UU.); y Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala, Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, 1969, 136 p. (Publicación INCAP V-25).
- (4) Arroyave, G., W. H. Hicks, D. L. King, M. A. Guzmán, M. Flores & N. S. Scrimshaw.—Comparación de algunos datos bioquímico-nutricionales obtenidos de mujeres embarazadas procedentes de dos niveles socio-económicos de Guatemala. *Rev. Col. Med. (Guatemala)*, 11: 80-87, 1960.
- (5) Beteta, C. E.—**Embarazo y Nutrición.** Tesis de Médico y Cirujano. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala, 1963.
- (6) Venkatachalam, P. S., K. Shankar & C. Gopalan.—Changes in body-weight and body composition during pregnancy. *Indian J. Med. Res.*, 48: 511-517, 1960.
- (7) Lechtig, A., J. P. Habicht, G. Guzmán & E. M. Girón.—Influencia de las características maternas sobre el crecimiento fetal en poblaciones rurales de Guatemala. Enviado para publicación Arch. Latinoamer. Nutr.
- (8) Hytten, F. E. & M. A. Thomson.—Maternal psychological adjustments. I. The maternal organism. Maternal physiological adjust-

- ments. (Chapter 8). En: *Biology of Gestation*. N. S. Assali (ed.). New York, Academic Press, 1968, p. 450-479.
- (9) Thomson, A. M.—Diet in pregnancy. II. Assessment of the nutritive value of diets, especially in relation to differences between social classes. *Brit. J. Nutr.*, 13: 190-204, 1959.
  - (10) Thomson, A. M.—The evaluation of human growth patterns. *Am. J. Dis. Child.*, 120: 398-403, 1970.
  - (11) Jurado García, E.—Epidemiología de la prematuridad. *Bol. Med. Hosp. Infantil (México)*, 27: 225-249, 1970.
  - (12) Mata, L. J., J. J. Urrutia & A. Lechtig.—Infection and nutrition of children of a low socio-economic rural community. *Am. J. Clin. Nutr.*, 24: 249-259, 1971.
  - (13) Meredith, H. V.—Body weight at birth of viable human infants: a worldwide comparative treatise. *Human Biol.*, 42: 217-264, 1970.
  - (14) Clifford, H. S.—Fetal growth and neonatal mortality of white and Negro infants by birth weight and gestation. The small-for-date infant a high risk at all gestational ages. Personal communication.
  - (15) Erhardt, C. L., H. Abramson, J. Pakter & F. Nelson.—An epidemiological approach to infant mortality. *Arch. Environ. Health*, 20: 743-757, 1970.
  - (16) Douglas, J. W. B.—Premature children at primary schools. *Brit. Med. J.*, 1: 1008-1113, 1960.
  - (17) Eaves, L. C., J. C. Nuttall, H. Klonoff & H. G. Dunn.—Development and psychological tests scores in children of low birth weight. *Pediatrics*, 45: 9-20, 1970.
  - (18) Knobloch, H., R. V. Rider, P. Harper & B. Pasamanick.—Neuropsychiatric sequelae of prematurity. *J. Am. Med. Assoc.*, 161: 581-585, 1956.
  - (19) Lubchenco, L. O., F. A. Horner, L. H. Reed, H. E. Hix, D. Metcalf, R. Cohig, H. C. Eliot & M. Bourg.—Sequelae of premature birth. Evaluation of premature infants of low birth weights at ten years of age. *Am. J. Dis. Child.*, 106: 106-115, 1963.
  - (20) Wiener, G., R. V. Rider, W. C. Oppel & P. A. Harper.—Correlates of low birth weight. Psychological status at eight to ten years of age. *Pediat. Res.*, 2: 110-118, 1968.
  - (21) Bacola, E., F. C. Behrle, L. De Schweinitz, H. Miller & M. Mira.—Perinatal and environmental factors in late neurogenic sequelae. I. Infants having birth weights under 1,500 grams. *Am. J. Dis. Child.*, 112: 359-368, 1966.
  - (22) Brimblecombe, F. S. W., J. R. Ashford & J. G. Fryer.—Significance of low birth weight in perinatal mortality. A study of variation with England and Wales. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 22: 27-35, 1968.
  - (23) Michaelis, R., F. J. Schulte & R. Nolte.—Motor behavior of small for gestational age newborn infants. *J. Pediat.*, 76: 208-213, 1970.
  - (24) Parmelee, A. H. & F. J. Schulte.—Developmental testing of preterm and small-for-date infants. *Pediatrics*, 45: 21-28, 1970.
  - (25) Jurado-García, E.—Epidemiología de la prematuridad. Definición y ensayo de clasificación. Características del agente y del huésped. *Bol. Med. Hosp. Infantil (México)*, 25: 105-133, 1968.

- (26) Urrutia, J. J., L. J. Mata & B. García.—Relación entre el peso del recién nacido y su supervivencia. **Resúmenes de temas libres presentados a la II Reunión Científica de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, II Congreso de la Sociedad Chilena de Nutrición, Bromatología y Toxicología, con la adhesión de la Sociedad Chilena de Tecnología de Alimentos, Viña del Mar, Chile, del 2 al 6 de diciembre de 1970**, p. 5.
- (27) Lechtig, A., G. Arroyave, J. P. Habicht, F. Viteri, L. J. Mata & M. Béhar.—Metabolismo, nutrición, crecimiento y desarrollo. (Carta al Editor.) *Arch. Latinoamer. Nutr.*, 21: 87-88, 1971.
- (28) Simonson, J., R. W. Sherwin, J. K. Anilane, W. Y. Yu & B. F. Chow. Neuromotor development in progeny of underfed mother rats. *J. Nutr.*, 98: 18-24, 1969.
- (29) Chow, B. F., Q. R. Blackwell & R. W. Sherwin.—Nutrition and development. *Borden's Rev. Nutr. Res.*, 29: 25-39, 1968.
- (30) Chow, B. F. & C. J. Lee.—Effect of dietary restriction of pregnant rats on body weight gain of the offspring. *J. Nutr.*, 82: 10-18, 1964.
- (31) Sinclair, J. C. & W. A. Silverman.—Intrauterine growth in active tissue mass of the human fetus, with particular reference to the undergrown baby. *Pediatrics*, 38: 48-62, 1966.
- (32) Holliday, M. A.—Metabolic rate and organ size during growth from infancy to maturity and during late gestation and early infancy. *Pediatrics*, 47: 169-179, 1971.
- (33) Winick, M. & A. Noble.—Cellular response in rats during malnutrition at various ages. *J. Nutr.*, 89: 300-306, 1966.
- (34) Winick, M. & P. Grant.—Cellular growth in the organs of the hypopituitary dwarf mouse. *Endocrinology*, 83: 544-547, 1968.
- (35) Committee on Maternal Nutrition/Food and Nutrition Board - National Research Council. **Maternal Nutrition and the Course of Pregnancy. Summary Report.** Washington, D. C., National Academy of Sciences, 1970.
- (36) Graystone, J. E. & D. B. Cheek.—The effects of reduced calorie intake and insulin induced calorie intake on the cell growth of muscle, liver and cerebrum and on skeletal collagen in the post-weanling rat. *Pediat. Res.*, 3: 66-76, 1969.
- (37) Cheek, D. B., & J. E. Graystone.—The action of insulin, growth hormone and epinephrine on cell growth in liver, muscle and brain of the hypophysectomized rat. *Pediat. Res.*, 3: 77-88, 1969.
- (38) Beach, K. K. & J. L. Kostyo.—Effect of growth hormone on DNA content of muscles of young hypophysectomized rats. *Endocrinology*, 32: 882-884, 1968.
- (39) Platt, B. S., C. R. C. Heard & R. J. C. Stewart.—Experimental protein-calorie deficiency. En: **Mammalian Protein Metabolism**. H. N. Munro & J. B. Allison (eds.). New York, Academic Press, 1964, pp. 445-521.
- (40) Zeman, F. J.—Effect on the young rat of maternal protein restriction. *J. Nutr.*, 93: 167-173, 1967.
- (41) Venkatachalam, P. S. & K. S. Ramanathan.—Severe protein deficiency during gestation in rats in birth weight and growth of offspring. *Indian J. Med. Res.*, 54: 402-409, 1966.

- (42) Hsueh, A. M., Q. Blackwell & B. F. Chow.—Effect of maternal diet in rats on feed consumption of the offspring. *J. Nutr.*, 100: 1157-1164, 1970.
- (43) Andie, M., C. E. Hsueh & B. F. Chow.—Growth of young rats after differential manipulation of maternal diet. *J. Nutr.*, 91: 195-200, 1967.
- (44) Pond, W. G., D. N. Strachan, Y. N. Sinha, E. F. Walker Jr., J. A. Dunn & R. H. Barnes.—Effect of protein deprivation of swine during all or part of gestation on birth weight, postnatal growth rate and nucleic acid content of brain and muscle of progeny. *J. Nutr.*, 99: 61-67, 1969.
- (45) Kinsey, W. G.—Maintenance of pregnancy in protein-deficient rats with dietary supplements of methionine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 133: 449-451, 1970.
- (46) Nainsmith, D. J.—The foetus as a parasite. *Proc. Nutr. Soc.*, 28: 25-31, 1969.
- (47) Venkatachalam, P. S. & K. S. Ramanathan.—Effect of protein deficiency during gestation and lactation on body weight and composition of offspring. *J. Nutr.*, 84: 38-42, 1964.
- (48) Klein, R. E., J. P. Habicht & C. Yarbrough.—Effects of protein-calorie malnutrition on mental development. En: *Advances in Pediatrics*. I. Schulman (ed.). Chicago, Ill., Yearbook Medical Publishers, 1971. En prensa.
- (49) Kornfed, R. & D. H. Brown.—The activity of some enzymes of glycogen metabolism in fetal and neonatal guinea pig liver. *J. Biol. Chem.*, 238: 1604-1607, 1963.
- (50) Shelley, H. J.—Carbohydrate metabolism in the foetus and the newly born. *Symposium Proc.*, 28: 42-49, 1969.
- (51) Dobbing, J. & J. Sands.—Timing of neuroblast multiplication in developing human brain. *Nature*, 226: 639-640, 1970.
- (52) Widdowson, E. M. —How the foetus is fed. *Proc. Nutr. Soc.*, 28: 17-24, 1969.
- (53) Widdas, W. F.—Transport mechanisms in the foetus. *Brit. Med. Bull.*, 17: 107-111, 1961.
- (54) Dancis, J., G. Olsen & G. Folkart.—Transfer of histidine and xylose across the placenta and into the red blood cell and amniotic fluids. *Am. J. Physiol.*, 194: 44-46, 1958.
- (55) Folkart, G. R., J. Dancis & W. L. Money.—Transfer of carbohydrates across guinea pig placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 80: 221-223, 1960.
- (56) Page, E. W. Transfer of materials across the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 74: 705-718, 1957.
- (57) Ebbs, J.—The influence of prenatal diet on the mother and child. *J. Nutr.*, 22: 515-526, 1941.
- (58) Burke, B. S., V. A. Beal, B. Kinkwood & H. C. Stuart.—The influence of nutrition during pregnancy upon the condition of the infant at birth. *J. Nutr.*, 26: 569-583, 1943.
- (59) McGanity, W. J., R. O. Cannon, E. B. Bridgforth, M. P. Martin, P. M. Densen, J. A. Newbill, S. G. McClean, A. Christie, C. J. Peterson & W. J. Darby.—The Vanderbilt cooperative study of ma-

- ternal and infant nutrition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 67: 501-527, 1954.
- (60) Thomson, A. M.—Diet in pregnancy. I. Dietary survey technique and the nutritive value of diets taken by primigravidae. *Brit. J. Nutr.*, 12: 446-461, 1958.
- (61) Thomson, A. M.—Diet in pregnancy. Diet in relation to the course and outcome of pregnancy. *Brit. J. Nutr.*, 13: 509-515, 1959.
- (62) Bourquin, A. & R. Bennum.—The preconception diet of women who have had unsuccessful pregnancies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 5: 62-69, 1957.
- (63) Pathak, C. L.—Nutritional adaptation to low dietary intakes of calories, proteins, vitamins, and minerals in the tropics. *Am. J. Clin. Nutr.*, 6: 151-158, 1958.
- (64) Antonov, A. N.—Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J. Pediat.*, 30: 250-259, 1947.
- (65) Smith, C. A.—Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-45). *J. Pediat.*, 30: 229-243, 1947.
- (66) Gruenwald, P. & I. L. Funakawa.—Influence of environmental factors on foetal growth in man. *Lancet*, 1: 1026-1029, 1967.
- (67) Nutrition of expectant and nursing mothers interim report of the People's League of Health. *Lancet*, 2: 10-12, 1942.
- (68) Ebbs, J. H., F. F. Tisdall & W. A. Scott.—The influence of prenatal diet on the mother and child. *J. Clin. Nutr.*, 22: 515-526, 1941.
- (69) Dieckman, W. J., F. L. Adain, H. Michael, S. Kiamen, F. Dunkle, B. Arthur, M. Costin, A. Campbell, A. C. Winsley & E. Lorang.—Calcium, phosphorus, iron and nitrogen balance in pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 47: 357-368, 1944.
- (70) Kasius, R. V., A. Randall (IV), W. T. Tompkins & D. G. Wiehl.—Maternal and newborn nutrition studies at Philadelphia Lying-in-Hospital. Newborn studies. I. Size and growth of babies of mothers receiving nutrient supplements. *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 33: 230-245, 1955.
- (71) Iyengar, L.—Effect of dietary supplement on birth weight of infants. En: *First Asian Congress of Nutrition. Abstracts, Symposia, Special Reports, Research Communications*. Hyderabad, India, January, 28 - February 2, 1971. Hyderabad - 20, Kamal Printers, 1971, p. 126.
- (72) Lectig, A., J. P. Habicht, E. de León & G. Guzmán.—Influencia de la nutrición materna sobre el crecimiento fetal en poblaciones rurales de Guatemala. II. Suplementación alimentaria. Enviado para publicación a *Arch. Latinoamer. Nutr.*
- (73) Datta Banik, N. D., R. Krishna, S. I. S. Mane, L. Raj & A. D. Taskar.—The influence of maternal factors on birth-weight of the newborn. *Indian J. Pediat.*, 36: 278-283, 1969.
- (74) Saigal, S. & J. R. Srivastava.—Maternal factors in relation to birth weight. *Indian Pediat.*, 6: 773-782, 1969.
- (75) Thomson, A. M. & W. Z. Billewicz.—Nutritional status, maternal physique and reproductive efficiency. *Proc. Nutr. Soc.*, 22: 55-60, 1963.
- (76) Hughes, W. T.—Infecciones y retardo del crecimiento intrauterino.

- En: *Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Neonato Pequeño para la Edad de Gestación*. H. Vela Treviño (ed. español). México, Editorial Interamericana, S. A., febrero de 1970.
- (77) *Nutrition in Pregnancy and Lactation*. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1965 (WHO Technical Reports Series No. 302).
- (78) St. George, J., E. H. St. John & D. Josa.—Factors influencing birth weight in normal pregnancy. *J. Trop. Pediat.*, 16: 93-102, 1970.
- (79) Siegel, M. & H. T. Fuerst.—Low birth weight and maternal disease. A prospective study of rubella, measles, mumps, chickenpox and hepatitis. *JAMA*, 197: 680-684, 1966.
- (80) Lechtig, A., J. P. Habicht, E. de León & G. Guzmán.—Morbilidad materna durante la gestación y crecimiento fetal. Enviado para publicacin *Arch. Latinoamer. Nutr.*
- (81) Alford, C. A., J. W. Fort, W. J. Blakenship, G. Cassady & J. W. Benton.—Subclinical central nervous system disease of neonates: a prospective study of infants born with increased levels of IgM. *J. Pediat.*, 75: 1287-1291, 1969.
- (82) Lechtig, A. & L. J. Mata.—Levels of IgG, IgA and IgM in cord blood of Latin American newborns from different ecosystems. *Rev. lat-amer. Microbiol.*, 13: 78-84, 1971.
- (83) Lechtig, A. & L. J. Mata.—Cord IgM levels in Latin American neonates (Letters to the Editor). *J. Pediat.*, 78: 909-910, 1971.
- (84) Plotkin, S. A. & A. Vaheri.—Human fibroblasts infected with rubella virus produce a growth inhibitor. *Science*, 156: 659-661, 1967.
- (85) Medearis, D. N.—Viral infections during pregnancy and abnormal human development. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 90: 1140-1148, 1964.
- (86) Daly, C. & J. A. Heady.—The effect of mother's age and parity on social-class differences in infant mortality. *Lancet*, 1: 445-448, 1955.
- (87) Morley, B., J. Buknell & M. Woodlond.—Factores influencing the growth and nutritional status of infants and young children in a Nigerian village. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 62: 164-199, 1968.
- (88) Föllmer, W. & R. Braccale.—Birth and complications of birth in young mothers of an underdeveloped country. *Gerbutsh U Frauenheilk*, 24: 40-50, 1964.
- (89) Sherefsky, P.—Pregnancy and its outcome: psychosocial aspects. An essay review. *Soc. Serv. Rev.*, 43: 194-200, 1969.
- (90) Collazos, C., I. Moscoso, Y. Bravo, A. Castellanos, C. Cáceres, A. Roca & R. Bradfield.—La alimentación y el estado de nutrición en el Perú. *Anales Fac. Med. (Perú)*, 43: 7-340, 1960.
- (91) Pollack, H. & D. R. Sheldon.—The factor of disease in the world. Food problems. *JAMA*, 212: 598-603, 1970.
- (92) Gordon, J. E.—Social implications of nutrition and disease. *Arch. Environ. Health*, 18: 216-234, 1969.
- (93) Scrimshaw, N. S., C. E. Taylor & J. E. Gordon.—*Interactions of Nutrition and Infection*. Geneva, World Health Organization, 1968, 329 p. (WHO Monograph Series No. 57).

- (94) Payne, P. R. & E. F. Wheeler.—Comparative nutrition in pregnancy and lactation. *Proc. Nutr. Soc.*, 27: 129-137, 1968.
- (95) Van Duyne, C. M., R. J. Havel & J. M. Felts.—Placental transfer of palmitic acid 1-C<sup>14</sup> in rabbits. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 84: 1069-1074, 1962.
- (96) Page, W. E.—Human fetal nutrition and growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 104: 378-387, 1969.
- (97) Wigglesworth, J. S.—Experimental growth retardation on the foetal rat. *J. Pathol. Bacteriol.*, 88: 1-13, 1964.
- (98) Wigglesworth, J. S.—Pathological and experimental studies of intrauterine malnutrition. *Proc. Nutr. Soc.*, 28: 31-35, 1969.
- (99) Robertson, W. B., I. Brosens & H. G. Dixon.—The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J. Pathol. Bacteriol.*, 93: 581-592, 1967.
- (100) Aherne, W. & M. S. Dunnill.—Quantitative aspects of placental structure. *J. Pathol. Bacteriol.*, 91: 123-139, 1966.
- (101) Munro, H. N.—Adaptation of mammalian protein metabolism to amino acid supply. *Proc. Nutr. Soc.*, 28: 214-225, 1969.
- (102) Beaton, G. H.—Nutritional and physiological adaptations in pregnancy. *Fed. Proc.*, 20: 196-201, 1961.
- (103) Knopp, R. H., E. Herrera & N. Freinkel.—Carbohydrate metabolism in pregnancy from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J. Clin. Invest.*, 49: 1438-1446, 1970.