

## Efecto de la desnutrición en las etapas fetal y de la lactancia sobre el crecimiento del sistema nervioso de la rata

LEOPOLDO VEGA-FRANCO  
GUILLERMO ROMO y  
TERESA TOCA

---

*La limitación del consumo de alimento a 60 por ciento de lo normal a ratas gestantes y en lactación dio lugar a marcada disminución en la concentración de proteínas y de ácidos nucleicos del cerebro y cerebelo en las crías, a la edad de 21 días. El grupo que presentó mayor deterioro fue aquel que estuvo sujeto a la carencia de nutrimentos durante la gestación y continuó con ella en la etapa postnatal. Tal efecto prevaleció en las ratas con desnutrición intrauterina que fueron después lactadas por ratas bien alimentadas.*

---

CLAVES: Desnutrición experimental, ratas, gestación, lactación, encéfalo, proteínas, ácidos nucleicos.

Recibido: 27 de noviembre de 1981.  
Aceptado: 1º de marzo de 1982.

Todos los autores. Departamento de Nutrición y Gastroenterología. Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

El empleo de animales en los modelos de experimentación biológica ha permitido responder a hipótesis que por circunstancias éticas o técnicas no pueden ser comprobadas en humanos. De esta manera, diversos investigadores<sup>1-3</sup> han demostrado en ratas recién nacidas que la desnutrición fetal da

lugar a reducción en la cantidad de ácido desoxirribonucleico (ADN) del cerebro, indicando una disminución importante en el número de células del sistema nervioso central.<sup>4</sup>

Todo hace suponer que el impacto de la desnutrición se extiende a la etapa postnatal. Al menos experimentalmente, se ha comprobado que cuando la enfermedad acontece durante la lactancia, se afectan en forma cuantitativa e irreversible las células del cerebro.<sup>5,6</sup> Las observaciones hechas por Winick en nueve niños que nacieron con peso normal y fallecieron tempranamente con desnutrición,<sup>7</sup> sugieren que también en humanos la deficiencia proteíno-energética da lugar a menor proliferación de células del sistema nervioso. El mismo autor señala que cuando la desnutrición ocurre en la etapa prenatal y en la postnatal, el ADN del cerebro disminuye en 60 por ciento. Esta última afirmación parte del estudio de cuatro niños que supuestamente fueron desnutridos *in utero*, dado que su peso al nacer era menor de 2 000 g, los cuales fallecieron con desnutrición tipo marasmo en el primer año de la vida.

Pero por otro lado informan Ahmad y Rahman<sup>8</sup> que la desnutrición proteínica en ratas gestantes no altera el desarrollo ulterior del encéfalo durante el periodo postnatal, basándose en estimaciones de ácidos nucleicos realizadas por estos investigadores al sacrificar las crías a los 42 días de edad. Por otro lado señalan que las ratas nacidas y lactadas por madres con desnutrición proteínica muestran un crecimiento del cerebro semejante al observado en animales sólo moderadamente desnutridos durante la época de la lactancia; hacen énfasis en que el periodo crítico para el crecimiento del encéfalo se limita a la etapa en que las crías son amamantadas por sus madres.

Las implicaciones que pueden derivarse de los estudios en humanos hechos por Winick<sup>7</sup> y las que se desprenden de las observaciones de Ahmad y Rahman,<sup>8</sup> hasta cierto punto contradictorias, son de tal trascendencia que se sometieron los hallazgos de estos autores a la comprobación experimental del impacto que ejerce la desnutrición proteíno-energética durante las fases intrauterina o de la lactancia, sobre el crecimiento del cerebro de la rata.

## Material y métodos

Veinticuatro ratas hembra de la cepa Wistar, de tres a cuatro meses de edad y de 250 a 300 g de peso, fueron apareadas con 12 ratas macho; para tal objeto dos hembras y un macho se colocaron en la misma jaula durante 72 horas. Al término de este lapso las hembras se pasaron a jaulas individuales, iniciándose el experimento.

A 12 de las ratas se les alimentó a libre demanda con *Purina Chow*<sup>9</sup> y a las otras 12 se les dio, de este mismo alimento, el equivalente al 60 por ciento del promedio de la ingesta diaria estimada.<sup>10</sup> De esta manera recibieron 12 g en la primera semana del embarazo, 13 g durante la segunda y 14 g en los últimos siete días de la gestación.

Siete ratas de cada grupo resultaron embarazadas. Al nacer las crías de cuatro de las ratas alimentadas *ad libitum*, fueron cambiadas por las camadas de cuatro de las ratas cuya alimentación estuvo restringida durante el embarazo. En esta forma las crías procedentes de las madres alimentadas a libre demanda durante la gestación fueron amamantadas por las que estaban siendo sometidas a la restricción dietética, y a la inversa. Durante la lactancia se limitó el alimento ofrecido a las ratas experimentales, proporcionándoles diariamente 22.5 g de *Purina*; las otras continuaron a libre demanda. Las crías de las restantes tres ratas de cada grupo fueron alimentadas por sus madres durante toda la lactancia; en esta etapa el grupo experimental, como ya se mencionó, recibió sólo 22.5 g de *Purina* diariamente.

El total de las 93 crías, nacidas de las 14 ratas, quedaron repartidas en cuatro grupos de acuerdo a un diseño factorial de 2 x 2, tal como se presenta en el cuadro 1. Para propósito de la presente comunicación los grupos serán identificados como:

Cuadro 1. Número de crías que integraron los grupos de estudio, según la alimentación\* que recibieron las madres durante el embarazo y la etapa en que estuvieron lactando.

Etapa intrauterina	Etapa de la lactancia	
	Libre demanda	Dieta restringida (22.5 g)
Libre demanda	22 (nutr-nutr)	17 (nutr-desnt)
Dieta restringida**	40 (desnt-nutr)	14 (desnt-desnt)

\* *Purina Chow*.  
 \*\* 12 g la primera semana de la gestación  
 13 g la segunda semana y  
 14 g la tercera semana.

bien nutridos (*nutr*) cuando las camadas procedan de las madres alimentadas a libre demanda, y desnutridos (*desnt*) cuando las madres han estado sujetas a una dieta restringida en cantidad. La combinación de estas dos abreviaturas permitirá reconocer las circunstancias que imperaron durante las dos fases del experimento; la que aparezca en primer término señalará la situación que previó durante el embarazo, mientras que la abreviatura que se encuentre en segundo término se referirá a la condición que prevaleció en la época de la lactancia.

A los 21 días de edad las ratas fueron destetadas, pesadas y sacrificadas por decapitación; se procedió luego a extraer el encéfalo, procurando que no quedase incluida alguna porción de médula espinal, ni los bulbos olfatorios. Una vez obte-

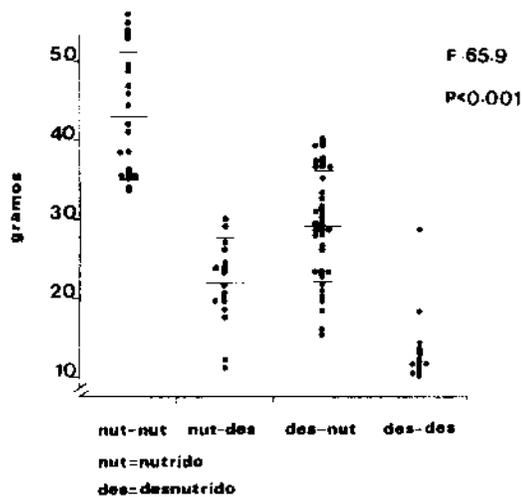


Fig. 1. Peso de cada una de las ratas integradas en los cuatro grupos de estudio, al ser sacrificadas.

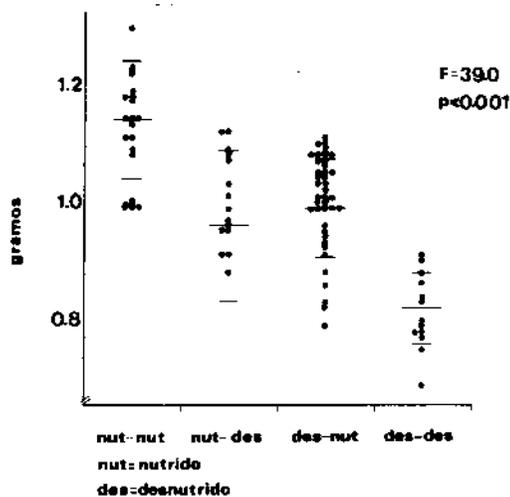


Fig. 2. Peso de la corteza cerebral de las ratas de los grupos experimentales y control (nutr-nutr), al ser sacrificadas.

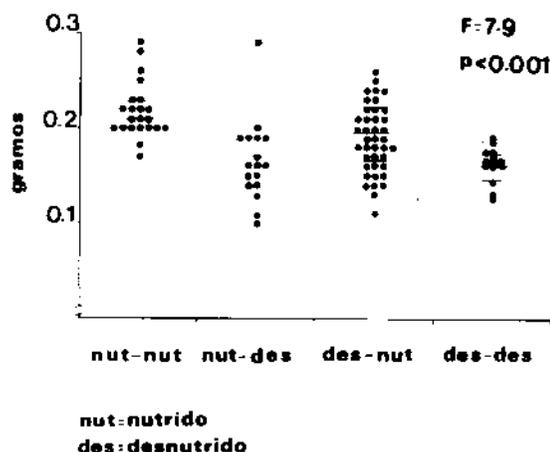


Fig. 3. Peso del cerebelo de las ratas de los cuatro grupos en estudio, al ser sacrificadas.

nido el peso del encéfalo se separó el cerebro del cerebelo, incluyendo el tallo central. Cada una de estas estructuras fueron homogeneizadas en agua destilada usando para ello un aparato tipo Potter. La extracción de los ácidos nucleicos y de las proteínas se hizo de acuerdo con lo sugerido por Schneider;<sup>11</sup> la determinación del ácido ribonucleico (ARN) se llevó al cabo por la reacción del orcinol,<sup>12</sup> la estimación de ADN por un método modificado por Burton<sup>13</sup> y la medición de las proteínas por el procedimiento de Lowry y col.<sup>14</sup>

## Resultados

La figura 1 ilustra acerca de la distribución del peso en los cuatro grupos de animales, momentos antes de ser sacrificados. Como se aprecia, la dispersión de las mediciones correspondientes a los grupos *nutr-desnt* y *desnt-desnt* estuvo por debajo del grupo control *nutr-nutr*, particularmente el grupo *desnt-desnt* en el cual 12 de las 14 ratas tuvieron menos de 15 g. Los promedios mostraron ser significativamente diferentes ( $F = 65.9$ ,  $P < 0.001$ ).

De manera semejante, el peso del cerebro y cerebelo mostraron magnitudes estadísticamente diferentes en los cuatro grupos. En la figura 2 se puede observar que la dispersión del peso en el grupo *desnt-desnt* se mantuvo por abajo de 1.0 g, que fue la cifra mínima registrada en el grupo control; el análisis acerca de la variación entre los grupos y dentro de estos grupos dio un valor de  $F$  igual a 39.0 ( $p$  menor de 0.001). Aun cuando las diferencias en el peso del cerebelo que se presenta en la figura 3 no son tan amplias como las precedentes, la comparación entre los promedios de los cuatro grupos permite reconocer que existieron también divergencias ampliamente significativas ( $F = 7.9$ ,  $P < 0.001$ ).

En el cuadro 2 aparece el contenido total de ácidos nucleicos y de proteínas de la corteza cerebral de los grupos de ratas en estudio; el análisis de varianza demostró una diferencia estadísticamente importante entre los cuatro grupos; los valores de  $F$  al comparar los promedios de las proteínas, el ADN y el ARN, fueron respectivamente de 28.8, 33.2 y 12.7, que corresponden a una  $P$  menor de 0.01. Por otro lado, al cotejar los grupos en forma independiente, se apreció que el grupo *nutr-nutr* fue significativamente diferente de los otros tres integrados en forma conjunta; el grupo *desnt-nutr* no mostró divergencias con respecto a aquellos en los cuales las ratas estaban desnutridas al momento de ser sacrificadas, y estos dos últimos grupos acusaron diferencias importantes en las proteínas y el ADN ( $F = 28.1$ ,  $P < 0.01$  y 4.5,  $P < 0.05$ , respectivamente).

Comparando separadamente los promedios de cada uno de los grupos experimentales con respecto al del grupo *nutr-nutr*, tomado como control, los valores de "t" fueron altamente significativos; el promedio del grupo control fue el más elevado, tanto para las proteínas como para los ácidos nucleicos. Cabe hacer notar que los dos grupos de ratas que estuvieron sujetas a restricción en la die-

Cuadro 2. Contenido total de ácidos nucleicos en el cerebro de ratas sujetas a diferentes condiciones de nutrición durante su crecimiento intrauterino y su lactancia.

Grupo	n	Proteína (mg)	Valor de "t"*	ADN (mg)	Valor de "t"*	ARN (mg)	Valor de "t"*
Nutr-nutr (A)	22	97.7 ± 10.2	—	1.77 ± 0.15	—	3.55 ± 0.37	—
Desnt-nutr (B)	40	83.6 ± 9.6	5.3	1.28 ± 0.25	9.8	2.92 ± 0.45	5.9
Nutr-desnt (C)	17	81.0 ± 8.9	5.4	1.20 ± 0.14	13.4	2.80 ± 0.31	7.0
Desnt-desnt (D)	14	68.8 ± 6.5	10.3	1.13 ± 0.29	8.4	2.61 ± 0.85	4.0
Valores de "F"*		28.8		33.2		12.7	
A vs B + C + D		46.2		94.7		34.2	
B vs C + D		n.s.		n.s.		n.s.	
C vs D		28.1		4.5		n.s.	

\* Todos los valores de "t" y de "F" son significativos a un nivel menor de 0.01, excepto el de 4.5 (P < 0.05).

Cuadro 3. Contenido total de ácidos nucleicos en el cerebelo de ratas sujetas a diferentes condiciones de nutrición durante su crecimiento intrauterino y su lactancia.

Grupo	n	Proteína (mg)	Valor de "t"*	ADN (mg)	Valor de "t"*	ARN (mg)	Valor de "t"*
Nutr-nutr (A)	22	20.9 ± 2.9	—	1.17 ± 0.35	—	0.76 ± 0.10	—
Desnt-nutr (B)	40	18.7 ± 2.4	3.1	0.98 ± 0.16	2.6	0.69 ± 0.23	n.s.
Nutr-desnt (C)	17	17.4 ± 3.1	3.6	0.90 ± 0.23	3.1	0.67 ± 0.18	n.s.
Desnt-desnt (D)	14	16.0 ± 2.4	5.5	0.77 ± 0.10	5.5	0.55 ± 0.11	5.8
Valores de "F"*		11.0		9.5		3.9	
A vs B + C + D		21.9		19.4		50.0	
B vs C + D		n.s.		n.s.		n.s.	
C vs D		10.4		8.8		73.3	

\* Todos los valores de "t" y de "F" son significativos a un nivel menor de 0.01, excepto el de 3.9 (P < 0.05).

ta durante la lactancia, registraron los promedios más bajos y que de ellos el grupo *desnt-desnt* fue el más afectado.

En lo que respecta a la estimación de estos componentes químicos en el cerebelo, en el cuadro 3 se puede observar que también hubo una amplia diferencia en la concentración de las proteínas, el ADN y el ARN; los valores de F son altamente significativos. El grupo *nutr-nutr*, tomado en forma independiente fue también estadísticamente diferente de los otros tres grupos; de manera semejante que en el cerebro, el grupo *desnt-nutr* no mostró divergencias con respecto a los grupos in-

tegrados con ratas desnutridas durante la lactancia; sin embargo en estos dos últimos sí hubo diferencias en la concentración de las proteínas y de los ácidos nucleicos (cuadro 3). También los promedios de las proteínas y del ADN en los grupos experimentales, fueron significativamente diferentes de lo registrado en el grupo *nutr-nutr*, pero en lo que respecta al ARN, la diferencia no fue significativa entre los grupos *desnt-nutr* y *nutr-desnt* con respecto al tomado como control.

Los promedios obtenidos con las razones de ARN/ADN y de proteínas/ADN, para la corteza cerebral y para el cerebelo, se presentan en el cua-

Cuadro 4. Relaciones entre ARN/ADN y proteína/ADN en el cerebro y cerebelo de ratas sujetas a diferentes condiciones de nutrición durante su crecimiento intrauterino y su lactancia.

Grupo	Cerebro				Cerebelo			
	ARN/ADN	Valor de "t"	ARN/ADN	Valor de "t"	Prot/ADN	Valor de "t"	Prot/ADN	Valor de "t"
Nutr-nutr (22)	1.9 ± 0.18	—	56.8 ± 9.5	—	0.67 ± 0.14	—	18.3 ± 3.1	—
Desnt-nutr (40)	2.3 ± 0.44	5.2***	66.7 ± 11.7	3.6***	0.69 ± 0.18	0.5*	19.2 ± 3.2	1.1*
Nutr-desnt (17)	2.3 ± 0.32	5.2***	67.7 ± 7.8	3.9***	0.75 ± 0.15	1.9*	20.0 ± 5.0	1.3*
Desnt-desnt (14)	2.4 ± 1.0‡	—	65.4 ± 20.9‡	—	0.70 ± 0.14	0.7*	20.9 ± 4.5	1.9*
Valor de F	2.73**		3.55**		0.60*		1.47*	

\* No significativo.

\*\* P < 0.05.

\*\*\* P < 0.01.

‡ Prueba de "t" no aplicable por la desigualdad de las varianzas.

dro 4. Como se aprecia, sólo en el cerebro se encontraron diferencias significativas a un nivel de 0.05; los promedios de los grupos *desnt-nutr* y *nutr-desnt* mostraron ser muy diferentes de los registrados en el grupo control. El grupo *desnt-desnt* presentó una amplia dispersión de valores alrededor de los promedios de ARN/ADN y proteínas/ADN; en ambos casos la desigualdad de las varianzas con respecto a las del grupo control hace inaplicable la prueba de "t".

#### Comentarios

El lapso en el cual acontece en forma más intensa el proceso de división celular ha sido señalado como un "periodo crítico" del crecimiento biológico;<sup>15</sup> durante esta etapa de hiperplasia, los tejidos son particularmente vulnerables a deficiencias de nutrimentos indispensables para la proliferación y diferenciación celular. Una restricción de nutrimentos en esta fase da lugar a una disminución permanente en el número de células que integran a los órganos.<sup>5</sup>

Aun cuando todos los tejidos crecen de manera inicial por división celular, esta se presenta en cada uno de ellos con ciertas diferencias en tiempo y duración. Estudios bioquímicos realizados bajo la premisa de que el ADN se encuentra casi enteramente en el núcleo de las células diploides y es cuantitativamente constante en ellas,<sup>16</sup> han permitido determinar los lapsos en los cuales la multiplicación celular se manifiesta de manera más energética en diversos órganos de la rata.<sup>17</sup>

A este respecto, los estudios de Winick y Noble<sup>17</sup> han demostrado que entre los primeros diez días después de la concepción y los 13 días de la fase postnatal, el crecimiento en la rata se caracteriza por una rápida división celular; empleando timidina marcada, estos autores han encontrado que la síntesis de ADN en el cerebro, cesa cuando estos animales tienen 20 días de edad. Por otro lado se estima que el máximo incremento en ADN ocurre seis días antes de nacer la rata y entre el 6º y 10º día de la vida.<sup>18</sup>

Es así como el impacto de la desnutrición sobre el crecimiento del cerebro depende del tiempo y la duración en que coincide la carencia tisular de nutrimentos con la proliferación celular; por esta razón ha sido necesario investigar su efecto, tanto en la etapa prenatal como en la postnatal inmediata.

Los estudios de Zamenhof y col.<sup>1,3</sup> y los de Zeman y Stanbrough<sup>2</sup> han comprobado que la restricción de proteínas en la dieta de ratas gestantes da lugar a una menor concentración de ADN y ARN, que no recobran a pesar de ser alimentadas a libre demanda hasta por 110 días.

A un lado de estas observaciones, Ahmad y Rahman<sup>8</sup> han encontrado que la fase postnatal inmediata constituye el lapso del periodo crítico del crecimiento del cerebro que tiene mayor trascendencia; estos investigadores concluyen que la desnutrición en las ratas gestantes no afecta de manera significativa el crecimiento del cerebro de las crías.

Ante estas evidencias y considerando que es fac-

tible encontrar niños con antecedentes de desnutrición intrauterina que continúan con ella durante la lactancia, en tanto que otros se ven afectados en sólo una de esas dos etapas de la vida, era pertinente realizar un diseño experimental que cubriera tales posibilidades.

Los resultados del presente estudio permiten confirmar que cuando se ofrece a ratas gestantes o lactantes una dieta deficiente en nutrimentos, ocurre en las crías una disminución importante en el peso del cerebro y del cerebelo, que se acompaña de una menor concentración de proteínas, ADN y ARN.

La amplia divergencia observada en el peso corporal de las ratas al momento de ser sacrificadas, permite afirmar que las condiciones de nutrición de los cuatro grupos eran significativamente diferentes; aun el grupo *desnt-nutr* tenía un peso menor que el registrado en el tomado como control (*nutr-nutr*) ( $t = 6.97$ ,  $P < 0.01$ ).

Tal como aconteció con el peso corporal, el peso del cerebro y del cerebelo mostraron también amplias diferencias entre los grupos de estudio; de la misma manera la desnutrición en la etapa prenatal fue un factor determinante de la diferencia observada entre el grupo control y el identificado como *desnt-nutr* tanto en lo que respecta al peso del cerebro ( $t = 7.68$ ,  $P < 0.01$ ) como del cerebelo ( $t = 2.56$ ,  $P < 0.02$ ).

Por estas observaciones cabe suponer que el impacto que ejerce la desnutrición en la etapa intrauterina sobre el peso corporal y el crecimiento del sistema nervioso central de las ratas, persiste al término de la lactancia, a pesar de que en este lapso mejora en ellas el aporte de nutrimentos.

Los hallazgos acerca de las divergencias en la concentración de proteínas y ácidos nucleicos adquieren mayor significación al considerar los resultados obtenidos al contrastar en forma independiente el grupo *nutr-nutr*, con los tres grupos en estudio. Sin embargo, fue aun de mayor relevancia haber encontrado que las proteínas, el ADN y el ARN del grupo *desnt-nutr*, no mostraron diferencias estadísticamente importantes con respecto a las determinaciones hechas en los otros dos grupos experimentales.

Es preciso también considerar que la fase de más intensa división celular ocurre durante la lactancia de la rata, y suele ser en momentos diferentes en el cerebro y en el cerebelo, siendo mayor la velocidad de síntesis de ADN en esta última región;<sup>7,19</sup> por otra parte se sabe que durante la fase postnatal en el cerebro sólo ocurre proliferación glial, mientras que en el cerebelo es tanto neuronal como glial,<sup>7</sup> motivo por el cual es altamente vulnerable.<sup>20</sup> A pesar de ello el grupo de ratas que tenían el antecedente de desnutrición intrauterina y que fueron bien alimentadas durante la lactancia, no mostró diferencias en la concentración de las proteínas y de los ácidos nucleicos en ambas regiones, cuando se compararon estas cifras con las obtenidas en los otros dos grupos, caracterizados por estar desnutridos en el período postnatal.

Si bien estos datos confirman que la desnutrición pre y postnatal en las ratas interfiere con la

síntesis de las proteínas y de los ácidos nucleicos del cerebro y del cerebelo, esta deficiencia resulta ser particularmente adversa para el crecimiento del sistema nervioso cuando abarca los dos lapsos en estudio. A este respecto Winick<sup>7</sup> ha estimado el número de células del cerebro que tenían al nacer un grupo de ratas afectadas por desnutrición intrauterina, cotejando los resultados con los obtenidos en otros dos grupos de animales sacrificados al momento del destete, uno de ellos con desnutrición postnatal y otro afectado por la carencia de nutrimentos en los estadios prenatal y de la lactancia. Cuando acontece la última de las situaciones planteadas, el impacto sobre el sistema nervioso es aún mayor que la suma de efectos adversos producidos separadamente en estas dos etapas.

El incremento en el ARN de los tejidos de la rata suele ser paralelo al aumento en ADN, y la razón ADN/ARN no varía con el tiempo;<sup>17</sup> los tejidos con mayor actividad en la síntesis de proteínas son los más ricos en ARN. Por otra parte la razón proteína/ADN se ha tomado como un índice directo del tamaño de las células: a mayor magnitud de la razón, mayor tamaño celular.<sup>21</sup> Así pues, en el cerebelo ni el tamaño de las células ni la síntesis del ARN, con respecto a la del ADN, se modificaron de manera significativa; en cambio en los cerebros de los grupos experimentales se apreciaron magnitudes semejantes, pero todas ellas diferentes a las registradas en el grupo tomado como control.

Desde el punto de vista metodológico es necesario comentar que en los modelos de experimentación animal, a los que se ha hecho referencia, todos ellos realizados con el objeto de investigar el efecto de la desnutrición sobre el sistema nervioso de la rata, se han empleado diversos procedimientos para generar esta condición. Para producir la desnutrición en la fase intrauterina se han ofrecido a las ratas gestantes, dietas hipoproteicas e isocalóricas<sup>1,2,8</sup> o bien libres de proteínas.<sup>3</sup> En cuanto a la desnutrición postnatal, se ha duplicado el número de crías que son lactadas por una rata,<sup>5</sup> se ha restringido a las crías el tiempo de lactancia,<sup>6</sup> también se han ofrecido dietas hipoproteicas e isocalóricas<sup>8</sup> y se ha reducido a casi la mitad la cantidad de alimento que diariamente debe consumir una rata gestante o lactante.<sup>20</sup> Este último procedimiento, usado en el presente estudio, reproduce una desnutrición proteíno-energética, a la cual pueden asociarse otras deficiencias de minerales o vitaminas. Esta última circunstancia debe ser tomada en cuenta al analizar los resultados de la presente investigación.

A pesar de la controversia que suelen suscitar los modelos de experimentación animal diseñados con el propósito de explicar diversos problemas biológicos que acontecen en humanos, Dobbing<sup>22</sup> hace notar que las divergencias regionales en la velocidad de crecimiento y la secuencia de eventos en la diferenciación de las células del encéfalo son idénticas en todas las especies animales, incluyendo al hombre, si bien ocurren en momentos diferentes. En la rata, Davison y Dobbing<sup>23</sup> consideran que el cerebro de un niño de siete meses de ges-

tación y el de una rata de diez días de edad, se encuentran en el momento de iniciar su periodo de máxima vulnerabilidad. Es este un concepto bajo el cual puede examinarse la trascendencia de los hallazgos del presente estudio.

#### REFERENCIAS

1. Zamenhof, S.; van Marthens, E. y Margolis, F. L.: *DNA (cell number) and protein in neonatal brain. Alteration by maternal dietary restriction.* *Science* 160:322, 1968.
2. Zeman, F. J. y Stanbrough, E. C.: *Effect of maternal protein deficiency on cellular development in the fetal rat.* *J. Nutr.* 99:274, 1969.
3. Zamenhof, S.; van Marthens, E. y Grauel, L.: *DN4 (cell number) and protein in neonatal rat brain: Alteration by timing of maternal dietary protein-restriction.* *J. Nutr.* 101:1265, 1971.
4. Winick, M.; Brasel, J. A. y Roso, P.: *Nutrition and cell growth.* En: *Nutrition and development.* Winick, M. (Ed.). Nueva York, John Wiley and Sons, 1972, p. 49.
5. Winick, M. y Noble, A.: *Cellular response in rats during malnutrition at various ages.* *J. Nutr.* 89:300, 1966.
6. Culley, W. J. y Lineberger, R. O.: *Effect of undernutrition on the size and composition of the rat brain.* *J. Nutr.* 96:375, 1968.
7. Winick, M.: *Nutrition and nerve cell growth.* *Fed. Proc.* 29:1510, 1970.
8. Ahmad, G. y Rahman, M. A.: *Effects of undernutrition and protein malnutrition on brain chemistry of rats.* *J. Nutr.* 105:1090, 1975.
9. Chow, B. F. y Lee, C. J.: *Effect of dietary restriction of pregnant rats on body weight gain of the offspring.* *J. Nutr.* 82:10, 1964.
10. Vega-Franco, L.; Jiménez, E. y Pineda, Y. A.: *Efecto de la desnutrición fetal sobre la actividad de las disacaridasas.* *Gac. Méd. Méx.* 109:261, 1975.
11. Schneider, W. C.: *Phosphorus compounds in animal tissues. I. Extraction and estimation of desoxypentose nucleic acids and pentose nucleic acid.* *J. Biol. Chem.* 161:293, 1945.
12. Dische, Z.: *The nucleic acids.* Chargaff, E. y Davison, J. N. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1955.
13. Burton, K.: *A study of the conditions and mechanism of the diphenylamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid.* *Biochem. J.* 62:315, 1956.
14. Lowry, O. H.; Rosebrough, N. J.; Farr, A. I. y Randall, R. J.: *Protein, measurement with Folin's phenol reagent.* *J. Biol. Chem.* 193:265, 1951.
15. Pryor, G.: *Malnutrition and the "critical period" Hypothesis.* En: *Brain function and malnutrition: Neuropsychological methods of assessment.* Prescott, J. W.; Read, M. S. y Coursin, D. B. (Eds.). Nueva York, John Wiley and Sons, 1975, p. 103.
16. Enesco, M. y Leblond, C. P.: *Increase in cell number as a factor in the growth of the organs of the young male rat.* *J. Embryol. Exptl. Morphol.* 10:530, 1962.
17. Winick, M. y Noble, A.: *Quantitative changes in DNA, RNA, and protein during prenatal and postnatal growth in the rat.* *Develop. Biol.* 12:451, 1965.
18. Brasel, J. A.; Ehrenkranz, R. A. y Winick, M.: *DNA polymerase activity in rat brain during ontogeny.* *Develop. Biol.* 23:424, 1970.
19. Brasel, J. A. y Winick, M.: *Maternal nutrition and prenatal growth.* *Arch. Dis. Childh.* 47:479, 1972.
20. Giuffrida, A. M.; Hamberger, A.; Serra, I. y Geremia, E.: *Effects of undernutrition on nucleic acid synthesis in neuronal and glial cells from different regions of developing rat brain.* *Nutr. Metab.* 24:189, 1980.
21. Winick, M.; Brasel, J. A. y Roso, P.: *Nutrition and cell growth.* En: *Op. cit.* en 4, p. 50.
22. Dobbing, J.: *Undernutrition and the developing brain.* *Amer. J. Dis. Child.* 120:411, 1970.
23. Davison, J. N. y Dobbing, J.: *Myelination as a vulnerable period in brain development.* *Br. Med. Bull.* 22:40, 1966.