

# Conexión entre el cerebro y el resto del cuerpo: el desarrollo infantil temprano y la salud para toda la vida están profundamente interconectados

DOCUMENTO DE TRABAJO 15

15

# NATIONAL SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD

*This paper is dedicated to Bruce S. McEwen, Ph.D. (1938-2020)*

## MEMBERS

### Jack P. Shonkoff, M.D., Chair

Julius B. Richmond FAMRI Professor of Child Health and Development, Harvard T.H. Chan School of Public Health and Harvard Graduate School of Education; Professor of Pediatrics, Harvard Medical School and Boston Children's Hospital; Research Staff, Massachusetts General Hospital; Director, Center on the Developing Child, Harvard University

### Pat Levitt, Ph.D., Science Co-Chair

Simms/Mann Chair in Developmental Neurogenetics, Institute for the Developing Mind, Children's Hospital Los Angeles; W.M. Keck Provost Professor in Neurogenetics, Keck School of Medicine, University of Southern California

### Nathan A. Fox, Ph.D., Science Co-Chair

Distinguished University Professor, Department of Human Development and Quantitative Methodology, Program in Neuroscience and Cognitive Science; Director, Child Development Lab, University of Maryland

### Judy Cameron, Ph.D.

Professor of Psychiatry, Neuroscience, Obstetrics-Gynecology Reproductive Sciences, and Clinical and Translational Science, University of Pittsburgh; Director of Outreach, School of Medicine, University of Pittsburgh

### Greg J. Duncan, Ph.D.

Distinguished Professor, Department of Education, University of California, Irvine

### Damien Fair, PA-C, Ph.D.

Professor, Institute of Child Development, Department of Pediatrics; Director, Masonic Institute for the Developing Brain, University of Minnesota

### Philip A. Fisher, Ph.D.

Philip H. Knight Chair; Professor of Psychology, University of Oregon; Senior Fellow, Center on the Developing Child at Harvard University

### Megan R. Gunnar, Ph.D.

Regents Professor and Distinguished McKnight University Professor, Institute of Child Development, University of Minnesota

### Takao Hensch, Ph.D.

Professor of Molecular and Cellular Biology, Harvard Faculty of Arts and Sciences; Professor of Neurology, Harvard Medical School at Children's Hospital

### Fernando D. Martinez, M.D.

Regents Professor; Director of the Arizona Respiratory Center; Director of BIO5 Institute; Director of the Clinical

### About the Authors

The National Scientific Council on the Developing Child, housed at the Center on the Developing Child at Harvard University, is a multi-disciplinary collaboration designed to bring the science of early childhood and early brain development to bear on public decision-making. Established in 2003, the Council is committed to an evidence-based approach to building broad-based public will that transcends political partisanship and recognizes the complementary responsibilities of family, community, workplace, and government to promote the well-being of all young children. For more information, go to [www.developingchild.net](http://www.developingchild.net).

Please note: The content of this paper is the sole responsibility of the authors and does not necessarily represent the opinions of the sponsors.

Suggested citation: National Scientific Council on the Developing Child. (2020). *Connecting the Brain to the Rest of the Body: Early Childhood Development and Lifelong Health Are Deeply Intertwined: Working Paper No. 15*. Retrieved from [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu)

© JUNE 2020, NATIONAL SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD, CENTER ON THE DEVELOPING CHILD AT HARVARD UNIVERSITY

and Translational Science Institute; Swift-McNear Professor of Pediatrics, University of Arizona

### Bruce S. McEwen, Ph.D.\*

Alfred E. Mirsky Professor; Head, Harold and Margaret Miliken Hatch Laboratory of Neuroendocrinology; The Rockefeller University

### Charles A. Nelson, Ph.D.

Professor of Pediatrics and Neuroscience, Harvard Medical School; Professor of Education, Harvard Graduate School of Education; Richard David Scott Chair in Pediatric Developmental Medicine Research, Boston Children's Hospital

### Patrícia Pelufo Silveira, M.D., Ph.D.

Assistant Professor, Department of Psychiatry, McGill University; Primary Investigator, Ludmer Centre for Neuroinformatics and Mental Health

*\* Dr. Bruce McEwen contributed in many ways to the drafting of this paper before his untimely death in January 2020. We greatly miss him as a person and as a world-leading expert whose wide-ranging knowledge and gentle humor were so appreciated by the members of the National Scientific Council and all of his many admirers and students.*

## ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge the significant contributions to this paper made by:

Reggie Bicha, M.S.W., Shine Early Learning

W. Thomas Boyce, M.D., University of California, San Francisco

Gloria Corral, M.P.P., Parent Institute for Quality Education

Iheoma U. Iruka, Ph.D., HighScope Educational Research Foundation

Nat Kendall-Taylor, Ph.D., FrameWorks Institute

Joan Lombardi, Ph.D., Early Opportunities

Michael J. Meaney, Ph.D., McGill University; Singapore Institute for Clinical Sciences, Agency for Science, Technology & Research; Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

Aaliyah Samuel, Ed.D., NWEA

Mandy Sorge, M.A.Ed. and Beth Caron, Ph.D., National Governors Association

Donna Wilson, Ph.D., National Conference of State Legislatures

## SPONSORS

The Alliance for Early Success

Buffett Early Childhood Fund

Chan Zuckerberg Initiative

Genentech

Imaginable Futures

The JPB Foundation

The LEGO Foundation

Overdeck Family Foundation

The David and Lucile Packard Foundation

Pritzker Children's Initiative

The Simms/Mann Family Foundation

Tikun Olam Foundation

# El problema: la salud y el aprendizaje están interrelacionados en el cuerpo, pero separados en las políticas

LA COMPRESIÓN, CADA VEZ MAYOR, DE CÓMO LAS RELACIONES RECEPTIVAS Y LAS EXPERIENCIAS ricas en idiomas en los niños pequeños ayudan a crear una base sólida para el éxito posterior en la escuela ha atraído una mayor inversión y ha desatado la innovación en el aprendizaje temprano en todo el mundo. Las fronteras de las ciencias biológicas del siglo XXI en rápido avance nos ofrecen evidencia convincente de que las bases de la *salud* para toda la vida también se construyen desde el principio: cada vez hay más evidencia de la importancia del período prenatal y de los primeros años después del nacimiento.<sup>1</sup> La ciencia tiene estos dos puntos claros:

1. Lo que sucede durante este período puede tener un impacto importante en los resultados relacionados con el aprendizaje, el comportamiento y la salud física y mental, tanto a corto como a largo plazo.
2. La interdependencia de todos estos dominios es sorprendente, y el potencial de aprendizaje está inexorablemente conectado a la calidad de la salud física y mental.

Un niño que vive en un entorno con relaciones comprensivas y rutinas constantes tiene más posibilidades de desarrollar sistemas biológicos con un buen funcionamiento, incluidos los circuitos cerebrales, que promuevan el desarrollo positivo y la salud para toda la vida. Los niños que se sienten amenazados o perciben la falta de seguridad pueden desarrollar respuestas fisiológicas y comportamientos de afrontamiento en sintonía con las condiciones difíciles que están experimentando en ese momento,<sup>2</sup> en detrimento del bienestar físico y mental, la autorregulación y el aprendizaje eficiente a largo plazo.<sup>3</sup> Los legisladores, los líderes de los sistemas de servicios sociales, los desarrolladores de intervenciones y los profesionales pueden usar estos conocimientos para crear soluciones innovadoras a fin de reducir las desigualdades en enfermedades evitables y muertes prematuras, y disminuir los altos costos de la atención médica por enfermedades crónicas que tienen su origen en las adversidades durante la primera infancia.<sup>4,5</sup> Además, es probable que estos costos aumenten, a menos que la inversión de la sociedad en la promoción de la salud y la prevención de enfermedades se enfoque en el “principio” a fin de abordar la raíz de estos problemas en la primera infancia.

Prácticamente todos los aspectos del desarrollo temprano y de la salud posterior se ven afectados por la interacción entre las experiencias, los genes, la edad y los entornos donde viven los niños pequeños. Estas interacciones influyen en cada sistema biológico del cuerpo y tienen un efecto especialmente importante durante los primeros años.<sup>6,7</sup> Los sistemas relacionados con el desarrollo

del cerebro, el funcionamiento del corazón y de los pulmones, la digestión, la producción de energía, la lucha contra las infecciones y el crecimiento del cuerpo están interconectados e influyen unos en otros en su desarrollo y funcionamiento. Cada sistema “lee” el entorno, se prepara para responder y comparte esa información con los demás. Luego, cada sistema “devuelve señales” a los otros mediante circuitos de retroalimentación que ya están funcionando en el momento del nacimiento.<sup>8</sup> A modo de ejemplo, los índices más altos de infección en la primera infancia pueden

**Los entornos que creamos y las experiencias que brindamos a los niños pequeños y sus familias afectan no solo al cerebro en desarrollo, sino también a muchos otros sistemas fisiológicos.**

aumentar el nivel de ansiedad más adelante,<sup>9</sup> lo que a su vez puede afectar el desempeño escolar. Los niños que viven en condiciones de amenaza y privaciones pueden convertirse en adultos con un mayor riesgo de diversos tipos de enfermedades cardiometabólicas. En pocas palabras, los entornos que creamos y las experiencias que brindamos a los niños pequeños y sus familias afectan no solo al cerebro en desarrollo, sino también a muchos otros sistemas fisiológicos, desde la función cardiovascular y la respuesta inmunológica hasta la regulación metabólica. Todos estos sistemas son responsables de nuestra salud y bienestar para toda la vida.

El cerebro y todos los demás órganos y sistemas del cuerpo son como un equipo de atletas de elite, cada uno con una capacidad especializada que complementa a los demás y que tienen un objetivo en común. Los miembros de un equipo que funciona bien leen las acciones de los demás, modifican sus acciones según lo que sucede a su alrededor y aprenden constantemente del resto del equipo. Con el tiempo, los sistemas biológicos del cuerpo maduran y se convierten en una unidad bien calibrada, y responden como unidad a los distintos desafíos. A medida que cambian sus experiencias compartidas o entornos, estos sistemas deben ajustarse, al igual que los jugadores de cada puesto deben responder. Cada desempeño se suma a lo anterior y, si bien siempre se pueden hacer cambios, es más difícil (y más costoso) modificar las estrategias, los patrones y los hábitos más adelante que crear un equipo eficiente y que funcione bien desde el principio. Y al igual que cada equipo es distinto en cuanto a cómo sus jugadores responden y se ajustan al entorno, también lo es cada niño. Los conceptos fundamentales del desarrollo se aplican a todas las personas, pero el modo en que estos

sistemas se adaptan e interactúan puede cambiar, y estas diferencias son esenciales para desarrollar estrategias de prevención e intervención efectivas en virtud de la ciencia del siglo XXI.

Las implicancias de estos conocimientos para las políticas y para la práctica son impresionantes: *las inversiones estratégicas en los niños pequeños y en los adultos que los cuidan influyen en la salud física y mental a largo plazo tanto como en el aprendizaje temprano*. Cuando se asegura el acceso a los recursos esenciales y las relaciones comprensivas, se fortalecen los cimientos tanto de la resiliencia (p. ej., la autorregulación y las habilidades adaptativas) como del bienestar (p. ej., los sistemas de respuesta al estrés bien regulados).<sup>10</sup> Cuando las dificultades o las amenazas son extremas o constantes, en especial en el contexto de pobreza intergeneracional o racismo sistémico,<sup>11</sup> se pueden ver afectados distintos sistemas biológicos. Los resultados posteriores de estas alteraciones son el desempeño educativo deficiente, una menor productividad económica, índices de delito más altos y costos de atención médica más elevados.<sup>12,13,14,15</sup>

## Qué nos enseña la ciencia del siglo XXI

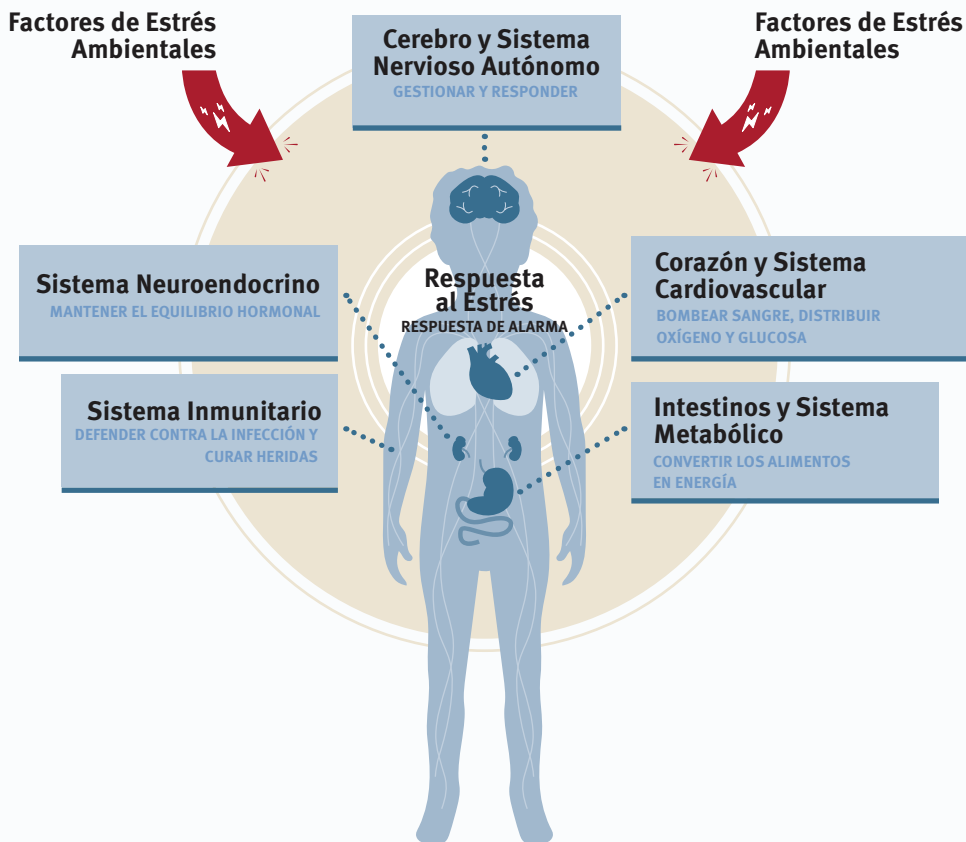
**Todos los sistemas biológicos del cuerpo interactúan entre sí y se adaptan a los contextos en los que se desarrolla el niño (para bien o para mal), y las adaptaciones en un sistema pueden influir las adaptaciones en otros.** Piense en cómo todos los sistemas del cuerpo de un niño pequeño deben funcionar de forma muy coordinada para responder a condiciones desafiantes. La respuesta biológica inicial es la misma, independientemente de si la experiencia es un evento breve y normativo, como el primer día en la guardería, o si se trata de un trauma constante de abuso físico recurrente: lo que determina si la respuesta es, en última instancia, perjudicial o promotora del crecimiento es la duración, la gravedad y la frecuencia de la experiencia (junto con la existencia de relaciones comprensivas).<sup>16</sup> En ambas situaciones, los sistemas de estrés del cuerpo responden mediante la coordinación de distintos componentes interactivos: (1) el sistema nervioso autónomo aumenta la frecuencia cardíaca y la respiración para que el sistema cardiovascular pueda bombear más cantidad de sangre rica en oxígeno al cerebro y los músculos a fin de generar la reacción de alarma; (2) el sistema

inmunitario se activa para combatir la posibilidad de heridas abiertas e infección; (3) los sistemas metabólicos se ajustan para generar más energía para las células, los tejidos y los órganos de cuerpo; (4) el sistema neuroendocrino mantiene el delicado equilibrio de las hormonas que regulan muchas dimensiones de la adaptación del cuerpo a lo que percibe en el entorno.

Esta respuesta integrada a una amenaza es un claro ejemplo de cómo los jugadores de un equipo trabajan con un objetivo en común: todos estos sistemas están fuertemente interconectados y juntos ayudan al cuerpo a adaptarse al entorno. El cerebro recibe señales de cada sistema, que influyen en la manera que trabaja (e incluso pueden alterar su química y arquitectura), y luego devuelve señales a otros órganos. Por ejemplo, distintos estudios han demostrado que el ejercicio físico promueve la salud cardiovascular y también estimula los procesos que generan nuevas conexiones neuronales y un aumento del flujo de sangre al cerebro, lo que mejora la memoria y el estado de ánimo.<sup>17,18,19,20,21</sup> La diabetes está relacionada con problemas en el metabolismo del azúcar que pueden afectar los pequeños vasos de los ojos y los riñones y que pueden producir

## Los Sistemas Biológicos Interactúan Entre sí y Con el Entorno

Cuando las amenazas externas desencadenan la respuesta al estrés del cuerpo, distintos sistemas se ponen en acción como un equipo de atletas de elite, cada uno con una capacidad especializada que complementa a los demás. Los sistemas relacionados con la actividad cerebral, la función cardíaca y pulmonar, la digestión, la producción de energía y la lucha contra las infecciones están interconectados e influyen en el desarrollo de los demás.



el deterioro de la vista y de la función renal. Las mismas alteraciones metabólicas también pueden producir cambios en la estructura del cerebro que pueden dar como resultado el deterioro del estado de ánimo y de la memoria y un aumento del riesgo de demencia a largo plazo.<sup>22,23</sup> Estos son solo algunos ejemplos que demuestran las conexiones que hay entre el cerebro y el resto del cuerpo.

Nuestros cuerpos están diseñados para mantener un equilibrio fisiológico saludable y para restaurarlo cuando se altera. Las interacciones continuas y la retroalimentación receptiva entre los distintos sistemas están diseñadas para buscar

y mantener ese equilibrio en un intervalo de funcionamiento relativamente pequeño, un proceso que los científicos llaman *homeostasis*. Por ejemplo, la temperatura corporal normal está programada para mantenerse en unos 98 grados Fahrenheit, y la variación excesiva en cualquiera de los extremos desencadena distintas respuestas fisiológicas para restaurar el intervalo normal (p. ej., la sudoración disminuye la temperatura corporal y los temblores la aumentan).

**La adversidad excesiva y persistente al comienzo de la vida puede sobrecargar los sistemas biológicos y tener consecuencias a largo plazo.** Movilizar las respuestas del cuerpo hacia la amenaza desvía la energía del crecimiento y el desarrollo saludable. En el caso de un niño que fue “castigado” por una rabieta, el desafío pasará, se restaura el equilibrio y la biología puede volver a la tarea de desarrollar un cerebro y un cuerpo sanos. No es el caso de un niño que experimenta la constante amenaza de maltrato, ya que la activación continua de la respuesta de estrés compromete la inversión del cuerpo en el desarrollo.

El proceso por el que el cuerpo se adapta para manejar las amenazas, como el aumento de la presión arterial como respuesta al estrés, es lo que los científicos denominan *alostasis*. Si una amenaza o dificultad es demasiado intensa o prolongada, da como resultado una *carga alostática o sobrecarga*.<sup>24</sup> Como sucede con cualquier sistema sobrecargado, la carga alostática puede producir una ruptura (es decir, cambios fisiológicos y conductuales que pueden socavar tanto la salud física como la salud mental). Por ejemplo, la presión alta es parte de la respuesta inicial al estrés que envía la sangre, los nutrientes y el oxígeno necesarios a todas las células del cuerpo, pero si es demasiado alta durante mucho tiempo, perjudica las arterias, lo que puede producir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

Si el cuerpo recibe indicios de que el entorno es, en general, predecible y presenta desafíos que pueden manejarse, el niño puede desarrollar un sistema de respuesta al estrés bien regulado sin problemas. Sin embargo, si el cerebro percibe una amenaza excesiva, frecuente o persistente, aprende a esperar la adversidad y desarrolla una “mecha más corta” para activar las respuestas fisiológicas en todo el cuerpo.<sup>25</sup> Estas adaptaciones pueden acarrear tanto costos como beneficios: protegen la salud en situaciones repentinas y de corta duración, pero pueden perjudicar la salud si se activan a un nivel demasiado alto durante mucho tiempo.<sup>26,27,28</sup> A menudo, estas compensaciones ocurren cuando el cuerpo se adapta a un entorno (p. ej., un entorno amenazante), pero luego necesita ajustarse a distintas condiciones (p. ej., una situación neutral).

Piense, por ejemplo, en los niños que crecen en condiciones de pobreza, donde los padres dedicados y otros cuidadores se enfrentan al

## Homeostasis y Alostasis



desafío de llegar a fin de mes. Generalmente, estos desafíos forman parte de desigualdades estructurales, como la segregación residencial, los desiertos de alimentos y las oportunidades laborales limitadas. Puede suceder que no haya alimentos nutritivos disponibles, que la vivienda estable no esté garantizada y que las preocupaciones económicas constantes y la



imprevisibilidad generen distracciones frecuentes en las interacciones cotidianas entre los adultos y niños, lo que activa distintos componentes de la respuesta al estrés. Algunos niños pueden desarrollar comportamientos que los ayuden a adaptarse y a sobrellevar estas condiciones de escasez o miedo (p. ej., comer en exceso cuando sea posible), pero dichas adaptaciones inmediatas pueden ser problemáticas más adelante.

En el caso de los niños que no están viviendo en condiciones crónicas de dificultades, la activación de los sistemas de respuesta al estrés breve e intermitente, seguida del regreso al equilibrio, produce adaptaciones saludables que construyen la resiliencia (al igual que un simulacro de incendio prepara a los niños para una emergencia, pero el orden se restablece después un breve período). Por el contrario, si las respuestas al estrés siguen activadas a niveles altos durante períodos largos, esto puede tener un importante efecto de desgaste en el cerebro y en otros sistemas biológicos. En otras palabras, si se interrumpe a los niños con simulacros de incendio urgentes sin parar durante días, semanas o meses, con el tiempo se cansarían y sería menos probable que su respuesta a una emergencia verdadera fuera eficaz. En el cuerpo, esta carga acumulada puede tener consecuencias a corto y largo plazo, como conductas inadaptadas (p. ej., dificultades con el control de los impulsos, adicciones), un efecto de “desgaste” que acelera el proceso de envejecimiento, enfermedades crónicas

en la edad adulta y una menor esperanza de vida.<sup>29</sup>

Un conjunto de pruebas cada vez más grande, tanto de las ciencias biológicas como de las ciencias sociales, retoma este concepto de desgaste crónico. Más allá de los efectos acumulativos de la adversidad crónica en general, esta investigación ofrece un convincente marco para explorar de qué manera las desigualdades raciales bien documentadas en la salud, independientemente de la condición socioeconómica, pueden estar arraigadas en los efectos del racismo individual y sistémico en el desarrollo infantil temprano.<sup>30</sup> A nivel individual, distintos estudios han documentado de qué manera el estrés de la discriminación cotidiana sobre los padres y otros cuidadores puede afectar los comportamientos del cuidado y la salud mental de los adultos, y, en consecuencia, el desarrollo infantil.<sup>31,32,33</sup> A nivel institucional, los investigadores están examinando de qué manera las desigualdades estructurales y las leyes discriminatorias afectan el contexto en el que las familias de color crían a sus hijos. El acceso desigual a la educación y a los servicios de salud de calidad, las oportunidades económicas y la acumulación de riquezas, junto con las desigualdades raciales en los sistemas de bienestar infantil y de justicia penal, ofrecen diversos ejemplos de cómo el legado de racismo en las políticas y los sistemas ha creado un contexto que socava desproporcionalmente la salud y el desarrollo de los niños de color y sus familias.<sup>34</sup>

## De qué modo la adversidad temprana afecta los sistemas biológicos en desarrollo

CUANDO LAS RESPUESTAS AL ESTRÉS SE ACTIVAN DE manera frecuente, intensa y persistente durante la primera infancia, los sistemas involucrados pueden calibrarse de forma permanente para activarse con más facilidad y es posible que no se “apaguen” tan rápidamente como deberían.<sup>35,36,37</sup> Desde una perspectiva biológica, esto es fundamental para la supervivencia. Si el mundo es un lugar peligroso, los sistemas internos diseñados para protegernos deben desarrollarse de manera que anticipen las amenazas frecuentes. Pero, con el tiempo, estas activaciones repetidas conducen a un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con el estrés que se manifiestan hasta bien entrada la edad adulta (afecciones cardiovasculares, obesidad, diabetes de tipo 2, trastornos respiratorios e inmunológicos y una gama de problemas de salud mental).<sup>38,39</sup> Esa

es la compensación de adaptarse a una adversidad significativamente temprana.

¿Qué podría estar pasando en el entorno de un niño pequeño que pudiera transformar una adaptación beneficiosa a corto plazo en una activación crónica y poco saludable del estrés con consecuencias a largo plazo? Estas son algunas respuestas posibles:

- las dificultades socioeconómicas de la pobreza;
- las cargas material y psicosocial del racismo intergeneracional u otras formas de discriminación institucionalizada;
- las amenazas psicológicas de maltrato y violencia comunitaria;
- los desafíos interpersonales de la depresión maternal y las adicciones de los padres;
- las alteraciones fisiológicas de la contaminación

- del aire y los tóxicos ambientales;
- las consecuencias metabólicas de la nutrición inadecuada o excesiva;
- las cargas que tienen la enfermedad crónica o la discapacidad en el desarrollo.

Cualquiera de estos factores de estrés (en especial, cuando se perpetúan mediante desencadenantes recurrentes u obstáculos sistémicos para la prevención, la reducción o la mitigación efectivas) puede contribuir a un entorno que podría activar de manera constante e intensa los sistemas de respuesta al estrés de un niño en desarrollo.<sup>40</sup>

Los sistemas fisiológicos, en general, funcionan con más eficacia cuando operan dentro de un intervalo bien regulado, y las desviaciones significativas fuera de cualquiera de los extremos de ese intervalo pueden causar problemas en la salud física y mental. Por ejemplo, un sistema inmunitario que no reacciona a un nivel lo suficientemente alto no podrá combatir las infecciones graves; por otra parte, un sistema inmunitario hiperreactivo podría inundar al cuerpo con una inflamación que le provoque enfermedades. Cuando las experiencias muy estresantes persisten, la falta de regulación biológica puede dar como resultado una desviación en cualquiera de las direcciones. Por ejemplo, el cerebro puede sensibilizarse demasiado

## Los malos resultados de salud no son inevitables, pero son más probables si no respaldamos de manera adecuada a los niños y las familias que tienen dificultades o desafíos constantes.

y desencadenar respuestas de alarma cuando las amenazas son relativamente bajas, mientras que el sistema neuroendocrino que eleva los niveles de cortisol puede debilitarse y responder con menor intensidad después de haberse activado en repetidas ocasiones durante mucho tiempo. Con frecuencia se observan estos niveles de cortisol paradójicamente bajos como resultado del abuso y la negligencia crónicos.<sup>41</sup> Si bien no se han identificado los mecanismos causales exactos, esta reducción en la activación del cortisol se ha relacionado con el aumento de la grasa corporal,<sup>42</sup> los problemas sociales y conductuales en niños maltratados<sup>43</sup> y los altos niveles de síntomas depresivos en mujeres con bajos ingresos.<sup>44</sup> Cuando se ofrece un tratamiento eficaz, estos sistemas pueden recuperar el nivel de respuesta.<sup>45,46</sup>

Por último, es fundamental recordar que hay muchas oportunidades para desarrollar la

resiliencia de cara a la adversidad significativa (desde la primera infancia y durante toda la vida) si se proporcionan relaciones comprensivas en entornos predecibles, se reducen las fuentes que generan alto nivel de estrés y se crea un conjunto de herramientas de adaptación. Los malos resultados de salud *no* son inevitables, pero son más probables si no respaldamos de manera adecuada a los niños y las familias que tienen dificultades o desafíos constantes.

A continuación, se describe de qué manera la adversidad significativa afecta tres sistemas biológicos (tres miembros del equipo de respuesta al estrés que también incluye los pulmones, el sistema endocrino y el microbioma de los intestinos, es decir, las bacterias que viven en los intestinos, entre otros), lo que ejemplifica cómo todos están interrelacionados entre sí y también con otros sistemas.

**Efectos de la adversidad temprana excesiva en el cerebro en desarrollo:** Las bases de la arquitectura del cerebro se desarrollan durante los períodos prenatal, de lactancia y de niño pequeño, y toman forma gracias a las *experiencias*, interactuando con los *genes*, en un *entorno de relaciones* con el paso del *tiempo*.<sup>47,48</sup> Durante estos períodos de desarrollo rápido, el cerebro tiene el nivel más alto de adaptabilidad y flexibilidad de toda la vida. Esto significa que los circuitos en desarrollo del cerebro también son muy sensibles a los efectos perturbadores de la activación elevada del estrés, que libera una ola de hormonas, respuestas inmunitarias y neurotransmisores (las sustancias químicas que envían señales de una célula cerebral a otra). Los sistemas cerebrales son especialmente susceptibles: (1) los sistemas de regulación de emociones, que incluyen la amígdala (donde se desarrollan los circuitos para procesar el miedo y la amenaza al principio de la vida); (2) los sistemas de la memoria, que incluyen el hipocampo, donde los circuitos de la memoria y el aprendizaje simple (por ejemplo, el recordar dónde está un objeto) comienzan en la primera infancia y continúan hasta la niñez más avanzada;<sup>49</sup> y (3) los sistemas de función ejecutiva, que incluyen la corteza prefrontal y otras regiones del cerebro, donde se desarrollan los circuitos para la atención concentrada, el control de los impulsos y las habilidades cognitivas de nivel superior hasta bien entrada la edad adulta.<sup>50,51,52,53,54,55</sup> Además, estos sistemas ejecutivos ayudan a moderar las respuestas al estrés (mediante la regulación de otras regiones del cerebro), así como la respuesta inmunitaria a las amenazas (ya que influyen en la cantidad



de inflamación que se produce para proteger al cuerpo). La inflamación es una de las características centrales de la respuesta de alarma, dado que prepara al cuerpo para la curación de posibles heridas y la protección contra las infecciones, y el cerebro influye en cuánto y qué cantidad se necesita.<sup>56,57</sup>

La activación breve del sistema de estrés es protectora en un entorno peligroso, porque prepara al cuerpo y al cerebro para responder a una amenaza repentina. Pero estos sistemas deben recuperarse y volver al equilibrio después de que la fuente de estrés se elimine o reduzca. Si no lo hacen (si los factores de estrés son intensos, duraderos o hay una falta de relaciones comprensivas que ayuden a los niños a calmar estas respuestas), el cerebro podría quedarse “atascado” en un estado de gran alerta. Con el tiempo, esta situación puede tener efectos de desgaste perjudiciales. Cuanto antes en la vida ocurra este tipo de respuestas frecuentes y desmedidas ante la adversidad, mayor será el riesgo de sufrir problemas de salud relacionados con el estrés que serán más resistentes al tratamiento hasta bien entrada la edad adulta. Además, las investigaciones recientes determinaron que la adversidad significativa antes del nacimiento o en la primera infancia puede contribuir a un cerebro más susceptible al daño debido a los factores de estrés repetidos más adelante en la vida.<sup>58,59</sup> Esto se puede remediar a cualquier edad, pero los resultados son mejores y más fáciles de alcanzar cuando las intervenciones se ofrecen antes; además, promover el desarrollo saludable de los sistemas biológicos desde el comienzo es mejor y más económico que intentar repararlos más adelante.<sup>60</sup>

**Efectos de la adversidad temprana excesiva en el sistema inmunitario en desarrollo:** El sistema inmunitario defiende al cuerpo de las infecciones y de distintas sustancias tóxicas. Uno de los componentes más importantes de la respuesta del sistema inmunitario es la inflamación, una función fisiológica que ataca las bacterias o los virus que invaden el cuerpo, elimina la destrucción de tejido que estos producen y comienza el proceso de reparación. El estrés *agudo* (desencadenado por experimentar o ser testigo de un evento breve, pero traumático) activa una respuesta inflamatoria que hace que las células inmunitarias “se dirijan a sus estaciones de batalla.” Nuestros cuerpos necesitan esta movilización fisiológica para la supervivencia. El estrés *crónico* (que se experimenta durante un largo período en un entorno amenazante) puede

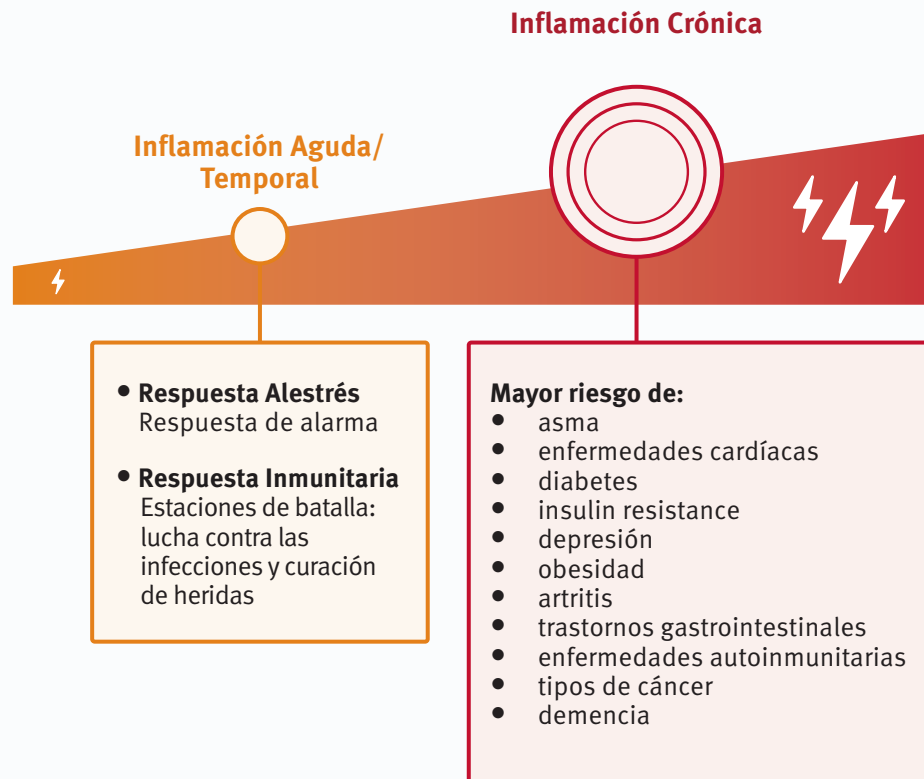
provocar una inflamación persistente. Este estado de alerta prolongado pone sustancias inflamatorias poderosas, que se utilizan para eliminar microbios, en constante contacto con los órganos del cuerpo, lo que con el tiempo puede dañarlos. Al mismo tiempo, el estado de activación constante también debilita el sistema inmunitario y hace que sea menos eficiente en la lucha contra los microbios.<sup>61</sup> Este golpe doble hace que los niños que viven en entornos

**Esto se puede remediar a cualquier edad, pero los resultados son mejores y más fáciles de alcanzar cuando las intervenciones se ofrecen antes; además, promover el desarrollo saludable de los sistemas biológicos desde el comienzo es mejor y más económico que intentar repararlos más adelante.**

adversos sean más propensos a la infección recurrente y a presentar afecciones inflamatorias crónicas que pueden durar toda la vida,<sup>62</sup> como enfermedades cardíacas, diabetes, depresión, artritis, trastornos gastrointestinales, trastornos autoinmunitarios, distintos tipos de cáncer y demencia, entre muchos otros.

El asma es un ejemplo de las consecuencias del exceso de inflamación durante la niñez. El estrés del hogar, la exposición a los gases de escape de los vehículos y otras formas de contaminación, el humo del tabaco, los alérgenos y distintos tipos de virus pueden contribuir a una mayor respuesta inflamatoria en los pulmones, en particular en los niños cuyos genes los hacen más propensos a tener asma.<sup>63,64</sup> A su vez, esta inflamación recurrente puede estimular las reacciones que hacen que los músculos bronquiales estén “inquietos” y tengan reacciones excesivas a desencadenantes que, en general, son inocuos. Como consecuencia de esto, las vías respiratorias se estrechan demasiado, lo que dificulta la respiración, y el niño tiene ataques de asma que requieren una intervención médica. Con el tiempo, la inflamación crónica y la reacción exagerada en las vías respiratorias puede provocar cambios estructurales en los pulmones que aumentan el riesgo de presentar

## Inflamación Aguda a Crónica



enfermedades pulmonares crónicas en la edad adulta.<sup>65</sup> Si las *experiencias* desafiantes (p. ej., la exposición al estrés, los contaminantes o los alérgenos) genera una *respuesta inmunitaria* significativa (es decir, inflamación) en los primeros años de vida y esa respuesta permanece activada durante demasiado tiempo, se puede correr un mayor riesgo de padecer enfermedades de por vida.

El asma, al ser una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños, es un ejemplo de la poderosa influencia que ejerce la interacción entre los genes y el entorno en la salud física. Las investigaciones han demostrado que esta afección es más frecuente y grave en niños que viven en familias con bajos ingresos, niños expuestos a condiciones de vivienda deficientes y niños de color, independientemente de los ingresos, cuyas familias informan que experimentan discriminación.<sup>66</sup> Estos resultados ejemplifican la

medida en que las desigualdades estructurales que afectan los entornos donde las familias crían a sus hijos pueden socavar los cimientos de la salud y el bienestar durante los primeros años de vida.<sup>67</sup>

Podemos encontrar otro ejemplo de cómo el sistema inmunitario del niño se pone en sintonía gracias a las experiencias o las exposiciones del ambiente en los estudios recientes sobre las bacterias y los virus que habitualmente viven en los intestinos (lo que los científicos llaman el “microbioma de los intestinos”). Desde las últimas etapas del embarazo, el feto se prepara para adaptarse a un entorno externo repleto de distintos microorganismos (o microbios). Después del nacimiento, las distintas maneras en que se sostiene, se alimenta y se cuida a los recién nacidos afectan el tipo de bacterias y virus que comienzan a habitar sus cuerpos. La naturaleza de estos microbios se ve afectada por las diferencias entre el parto vaginal y el parto por

cesárea, la lactancia materna o la alimentación con fórmula, el tipo y la calidad de los nutrientes que se ingieren y el entorno físico donde se proporciona el cuidado. Por ejemplo, los niños que viven en granjas desde la primera infancia están expuestos a una amplia gama de bacterias y virus que estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas, lo que da como resultado índices mucho más bajos de alergias y asma a medida que crecen, en comparación con los niños pequeños que viven en áreas rurales pero en familias que no se dedican a la agricultura.<sup>68,69</sup>

Vivir en una amplia variedad de entornos enriquecedores socialmente, con distintas interacciones entre cuidadores, hermanos, mascotas y otros seres humanos, permite que el bebé adquiera un microbioma sólido y diverso. Por el contrario, la falta de interacción física con distintas personas o la limpieza obsesiva puede crear un microbioma que no sea lo suficientemente variado. Esto da como resultado un sistema inmunitario que tiene menos opciones para distinguir a los “amigos” de los “enemigos” biológicos y para regular las respuestas inmunitarias incluso en los órganos que están lejos de los intestinos; por lo tanto, responde de manera excesiva a virus y alérgenos que, habitualmente, son inocuos en las primeras etapas de la vida.

### **Efectos de la adversidad temprana excesiva en los sistemas cardiometabólicos en desarrollo:**

Esta red produce, distribuye o regula el combustible fisiológico (es decir, el oxígeno y la glucosa) que las células necesitan en todo el cuerpo mediante el flujo de sangre en circulación. Cuando se activa la respuesta al estrés, el sistema se pone en acción (p. ej., frecuencia cardíaca, presión y nivel de glucosa elevados) para proporcionar más energía a fin de responder a la amenaza y, al mismo tiempo, disminuye la actividad de otros sistemas (p. ej., la digestión) que son relativamente menos esenciales en una situación repentina. El impacto de la nutrición deficiente en la salud cardiovascular está ampliamente documentado.<sup>70</sup> La obesidad y la presión alta también son más frecuentes en niños que experimentan el estrés de la pobreza, el racismo, el cuidado de personas incomprensivas, la sobreestimulación a raíz

del ruido excesivo y el hacinamiento, y el comportamiento sedentario por vivir en un vecindario violento sin un lugar seguro para jugar al aire libre.<sup>71,72,73,74</sup> Además, cada vez hay más datos respecto de que la inflamación es un importante factor que contribuye a ese riesgo elevado, y la combinación del estrés y la inflamación es especialmente perjudicial para la salud y el bienestar con el paso del tiempo. Por ejemplo, la cantidad excesiva de hormonas de estrés, como el cortisol, combinada con la inflamación crónica puede generar resistencia a la insulina (una alteración fisiológica que puede provocar síndrome metabólico, obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular, así como cambios en el cerebro y deterioro cognitivo).<sup>75,76,77</sup>

**Tratar los factores de estrés de la primera infancia que producen inflamación crónica durante toda la vida puede reducir drásticamente la necesidad de costosos tratamientos para diversas afecciones médicas, incluida la enfermedad cardiovascular.**

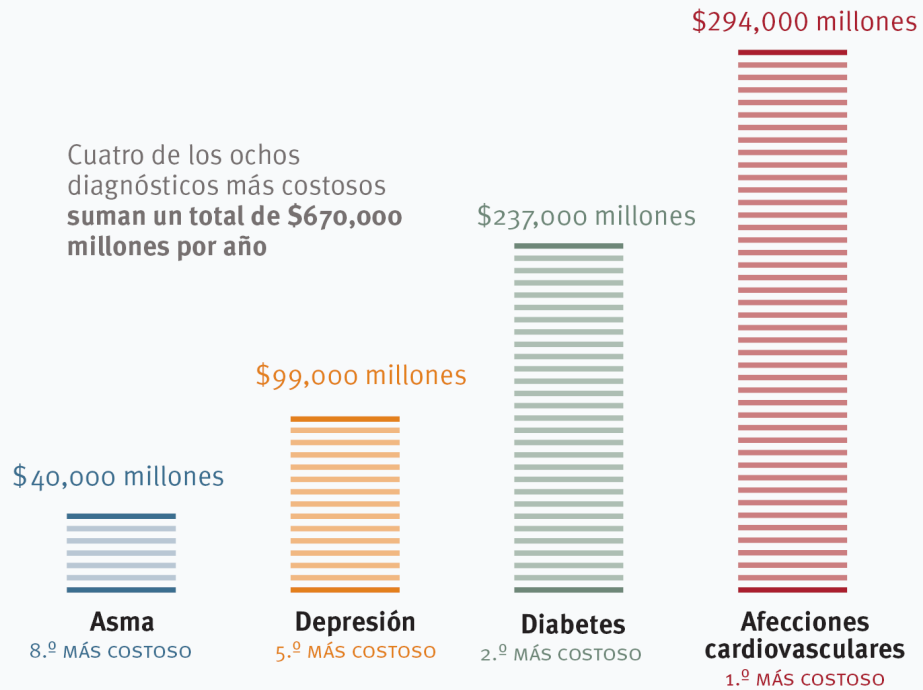
En 2018, la Asociación Americana del Corazón emitió una Declaración científica donde citó datos substanciales que documentaban la relación entre la adversidad infantil y adolescente y los trastornos cardiometabólicos en adultos (p. ej., obesidad, hipertensión, diabetes de tipo 2 y enfermedad cardiovascular). En función de esa base de conocimientos cada vez mayor, en la Declaración se afirmó lo siguiente: “Dado que las adversidades de la niñez afectan la salud cardiometabólica y distintos dominios de la salud durante toda la vida, las intervenciones para disminuir estas exposiciones iniciales difíciles pueden ser más adecuadas que las intervenciones necesarias para remediar los efectos consiguientes de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular más adelante en la vida”.<sup>78,79</sup> En otras palabras, si se tratan los factores de estrés de la primera infancia que crean inflamación crónica durante toda la vida, se puede reducir drásticamente la necesidad de costosos tratamientos para diversas afecciones médicas, incluida la enfermedad cardiovascular.

# Las enfermedades frecuentes en los adultos tienen sus bases en la adversidad durante la primera infancia

TRES PROBLEMAS DE SALUD CRÓNICOS EN LOS Estados Unidos (la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la depresión) representan, en conjunto, más de \$600,000 millones en gastos *directos* de atención médica por año (más allá de los costos indirectos, como la pérdida de la productividad).<sup>80,81,82</sup> Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, solo las enfermedades cardíacas y los accidentes cerebrovasculares matan a más de 859,000 personas en los Estados Unidos por año (esto representa un tercio de todas las muertes e incluso un porcentaje más alto en las comunidades de color); además, se calcula que tienen un costo de \$131,000 millones

por año en productividad económica perdida. Más de 30 millones de personas tienen diabetes (de las cuales una cantidad desproporcionada son personas de color) y otros 84 millones de adultos tienen una afección denominada prediabetes, de los que hasta el 70% tendrán diabetes con el tiempo.<sup>83,84</sup> El conjunto de todos los trastornos de salud mental y por abuso de sustancias constituye la categoría más costosa de afecciones crónicas: solo la depresión representa \$99,000 millones en costos de atención médica por año.<sup>85</sup> Más allá del costo financiero, estas afecciones también tienen un enorme impacto en la calidad de vida de las personas, las familias y las comunidades.

## Enfermedades De Los Adultos Asociadas A La Adversidad Durante La Niñez: **Primeras En Cuanto A Costos De Atención Médica En Los EE. UU.**



FUENTES: WATERS, GRAF (MILKEN INSTITUTE, 2018); GREENBERG ET AL (2015); ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES (2018).

La prevalencia de la enfermedad cardiovascular, la diabetes y la depresión en los adultos está relacionada con índices más altos de experiencias adversas en la niñez, y los avances de la biología están comenzando a explicar *cómo y por qué* sucede esto. Si bien a simple vista puede parecer que no están relacionadas, estas tres afecciones comparten una asociación común con la inflamación elevada, que, como explicamos antes, puede verse influenciada por las dificultades o amenazas frecuentes en la primera infancia. Estas afecciones están lejos de ser las únicas que podemos mencionar, pero están entre las más frecuentes y costosas de muchos ejemplos posibles que apuntan en la misma dirección: la tarea de prevenir muchas enfermedades crónicas en la edad adulta debe comenzar durante los años de primera infancia.

**Enfermedad cardiovascular:** esta diversa categoría de trastornos incluye afecciones médicas que implican la reducción del calibre o el bloqueo de los vasos sanguíneos que pueden producir muerte súbita o una vida comprometida debido a afecciones como la hipertensión, el dolor de pecho (angina de pecho), el ataque cardíaco o el accidente cerebrovascular. El proceso que provoca esta reducción del calibre o este bloqueo se denomina *ateroesclerosis*, que puede comenzar en los primeros años de vida. Este proceso implica la acumulación de depósitos de grasa (placas) que se engrosan y producen rigidez en las paredes de las arterias, lo que luego puede hacer que disminuya el flujo de sangre al músculo del corazón y al cerebro, así como a otros tejidos del cuerpo.

Como sucede con cualquier afección médica, entender las causas subyacentes de la enfermedad cardiovascular puede derivar en la prevención y el tratamiento eficaces. La inflamación crónica, que, como ya hemos visto, tiene sus bases en la primera infancia, acelera la aterosclerosis ya que altera las paredes de las arterias y hace que se conviertan en lugares más propicios para la formación y acumulación de placas. Algunos médicos realizan mediciones de un biomarcador de inflamación denominado proteína C reactiva como otra forma de evaluar el riesgo cardíaco, si bien esto sigue siendo objeto de investigaciones científicas exhaustivas. Estos resultados demuestran de manera convincente que la detección y reducción de la inflamación crónica desde la primera infancia puede ser tan importante como reducir el colesterol para evitar el ataque cardíaco.

Otros factores causales subyacentes también apuntan a los orígenes de la primera infancia. La mayoría de las personas saben que el riesgo

## Los factores nutricionales durante el embarazo y la primera infancia se han relacionado con la enfermedad cardíaca en el adulto.

de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular aumenta debido a una dieta poco saludable (es decir, con alto contenido de grasas, sal y azúcar), la falta de ejercicio, el exceso de peso y el tabaquismo. Muchas personas también entienden que los altos niveles de colesterol “malo” en la sangre pueden aumentar la formación de placas y, por lo tanto, acelerar la aterosclerosis, y que la presión alta que no se controla de manera eficaz puede provocar rigidez y engrosamiento en las arterias, lo que luego puede obstruir el flujo sanguíneo.<sup>86</sup> No hay tanta información sobre en qué medida los factores nutricionales durante el embarazo y la primera infancia se han relacionado con la enfermedad cardíaca en el adulto.<sup>147</sup> Si bien se necesitan más investigaciones para explicar en profundidad los mecanismos causales subyacentes de esta asociación, una hipótesis convincente<sup>87</sup> apunta a las condiciones de escasez de alimentos

### POR QUÉ ES IMPORTANTE LA INTERVENCIÓN TEMPRANA: TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte en hombres, mujeres y en la mayoría de los grupos étnicos en los Estados Unidos.<sup>132</sup> El estrés tóxico de la niñez con frecuencia se asocia a la inflamación elevada<sup>133</sup> y a la aterosclerosis (que, en los adultos, disminuye el flujo sanguíneo al corazón). Si bien los científicos todavía están investigando cómo influye la respuesta del sistema inmunitario a la adversidad durante el período de la primera infancia en la enfermedad cardiovascular en los adultos, hoy en día tenemos suficientes datos para comprobar la hipótesis de que reducir la adversidad temprana podría generar reducciones sin precedentes en la enfermedad cardiovascular en adultos.

➤ *En 2018, los Estados Unidos gastaron \$294,000 millones en costos directos de atención médica y al menos \$137,000 millones en productividad perdida debido a las afecciones cardiovasculares.*<sup>134</sup>



durante el embarazo como causa de crecimiento fetal alterado (p. ej., bajo peso al nacer) y un sistema metabólico “programado” para la ingesta excesiva de comida en la primera infancia, lo que crea un mayor riesgo de diabetes de tipo 2 y enfermedades cardíacas más adelante.

**Diabetes:** este diagnóstico incluye distintos subtipos de enfermedades crónicas, todas las cuales dan como resultado el aumento de los niveles de glucosa (azúcar) en sangre que perduran en el tiempo. La glucosa es la principal fuente de energía para las células en la mayoría de los tejidos del cuerpo. La insulina, una hormona que fabrica el páncreas, controla el proceso por el cual la glucosa ingresa en la mayoría de las células. En cierto sentido, la insulina “abre la puerta” para que la glucosa entre a las células. Si el páncreas no produce suficiente insulina o si la insulina no abre las puertas de las células de manera eficaz, la glucosa permanece en la sangre y aumenta su nivel. Cuando se detectan niveles elevados de azúcar en la

sangre, significa que las células de todo el cuerpo no están recibiendo la cantidad suficiente de glucosa que necesitan para funcionar bien.

En la diabetes de tipo 1, que tiene un fuerte componente genético, el páncreas produce casi nada o nada de insulina. En la diabetes de tipo 2, que representa cerca del 90% de los diagnósticos de diabetes y está más relacionada con las influencias del entorno, el cuerpo produce insulina, pero esta no funciona como debería.<sup>88,89</sup> Este mal funcionamiento provoca una afección denominada *resistencia a la insulina*, donde la insulina tiene menos capacidad para “abrir las puertas” y la glucosa sigue circulando en el torrente sanguíneo. La relación entre la resistencia a la insulina y la inflamación elevada está bien documentada, aunque todavía no entendemos por completo la naturaleza de dicha relación.<sup>90</sup>

La fuente principal de glucosa del cuerpo viene de lo que comemos y bebemos. Tener a disposición alimentos nutritivos y asequibles es un importante factor de protección contra el nivel elevado constante de azúcar en sangre, y la ingesta excesiva de “comida chatarra” aumenta el riesgo de enfermedad. La activación de la respuesta al estrés aumenta los niveles de glucosa en sangre a fin de generar más energía para la respuesta de alarma, lo que prepara a los músculos y al cerebro para lidiar con una amenaza repentina. Pero cuando la respuesta al estrés se mantiene en el tiempo, en especial durante los primeros años de desarrollo, el aumento prolongado de la glucosa puede desencadenar una serie de eventos cuyo resultado final es la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la obesidad y, finalmente, el diagnóstico de diabetes de tipo 2.<sup>91,92</sup> A lo largo de toda la vida, el nivel elevado de azúcar en sangre crónico puede aumentar el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, trastornos renales, problemas neurológicos y de la vista. La resistencia a la insulina constante, que puede afectar al cerebro, también es un factor de riesgo para la deficiencia cognitiva, la depresión y la enfermedad de Alzheimer.<sup>93</sup>

**Depresión:** la depresión clínica (también conocida como trastorno depresivo mayor, MDD) es uno de los trastornos mentales más frecuentes en los Estados Unidos y en todo el mundo. En los Estados Unidos, más del 7% de todos los adultos y el 13% de los adolescentes tuvieron, al menos, un episodio depresivo mayor en 2017.<sup>94</sup> Las personas a quienes se les diagnostica depresión presentan distintos síntomas que afectan cómo se sienten, piensan y hacen las tareas de todos los días. Una gran cantidad de datos sugiere que el MDD es provocado

### POR QUÉ ES IMPORTANTE LA INTERVENCIÓN TEMPRANA: DIABETES

Existe una gran cantidad de datos que indican que las alteraciones en los sistemas metabólicos de una mujer embarazada pueden “programar” un mayor riesgo para el feto de presentar diabetes de tipo 2 en el futuro.<sup>135</sup> Estas influencias prenatales incluyen la insuficiencia de proteínas y calorías en la dieta de la madre, o la ingesta de demasiadas calorías, y las hormonas que afectan los sistemas en desarrollo que regularán el peso corporal y la energía del bebé después del nacimiento. En estudios realizados en niños de madres que estuvieron embarazadas durante épocas de hambruna, se detectaron índices más altos de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes que en los niños que nacieron en la misma área uno o dos años antes.<sup>136,137,138</sup> En numerosos estudios también se demostró cuáles son los períodos sensibles a los efectos a largo plazo de la *sobrenutrición* (tener más calorías o nutrientes de los necesarios para el crecimiento saludable) en la primera infancia y cómo esto influye en el riesgo de obesidad o diabetes en el futuro.<sup>139,140,141</sup>

- *En 2017, se gastaron \$237,000 millones en los Estados Unidos en costos médicos directos y se perdieron \$90,000 millones por la reducción de la productividad a raíz de la diabetes.*<sup>142</sup>



por una combinación de factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos que interactúan de distintas maneras.<sup>95</sup> A continuación, presentamos algunos datos sobre el MDD que se encuentran respaldados ampliamente por la documentación científica:

- Los adultos que sufrieron un trauma grave en la niñez tienen un mayor riesgo de sufrir depresión (lo que indica que las experiencias son un factor importante).<sup>96,97,98</sup>
- Se produce con más frecuencia en algunas familias que en otras (lo que indica que la genética también influye).<sup>99,100,101</sup>
- Es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres (aunque se desconoce la causa, en algunos estudios en animales se observaron diferencias entre los sexos en el comportamiento de los animales adultos luego de una adversidad al comienzo de la vida, como una mayor cantidad de patrones de pseudodepresión en hembras en contraste con conductas más agresivas en los machos).<sup>102,103,104</sup>
- Es más frecuente en poblaciones urbanas que en áreas rurales (lo que indica que el entorno social y físico también puede contribuir).<sup>105</sup>
- Se informan episodios agudos con más frecuencia en personas de raza blancas, en comparación con índices más altos de depresión crónica en comunidades de color.<sup>106</sup>
- En el país, aproximadamente una de cada siete mujeres embarazadas y en período de posparto tienen trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, y entre un 40 y un 60% de las madres de bajos ingresos informan dichos síntomas depresivos.<sup>107</sup>
- Estudios con distintos grupos de mujeres embarazadas y en período de posparto determinaron que el efecto de la detección de la depresión en la disminución de los síntomas depresivos o en el aumento del uso de la atención médica conductual es mínimo.<sup>108</sup>

### POR QUÉ ES IMPORTANTE LA INTERVENCIÓN TEMPRANA: DEPRESIÓN

La prevalencia de los trastornos depresivos es particularmente mayor en personas que enfrentan adversidades relacionadas con la pobreza, la falta de vivienda y la exposición a la violencia.<sup>143,144</sup> Aunque los investigadores todavía no entienden completamente el impacto relativo de la edad a la que se experimentó la adversidad, la duración de las condiciones adversas o la acumulación del estrés en el tiempo, mediante nuevas investigaciones se ha determinado *que los primeros tres años después del nacimiento son un posible período crítico para quienes atraviesan una adversidad significativa* y que se relaciona con un mayor riesgo de depresión clínica en la edad adulta.<sup>145</sup>

➤ *En 2010, se gastaron \$99,000 millones en los Estados Unidos en costos directos de atención médica y \$112,000 millones en costos indirectos en relación con el MDD.*<sup>146</sup>

Existe una gran cantidad de datos que confirman que la depresión clínica, como la enfermedad cardiovascular y la diabetes, está relacionada con el aumento de la activación inflamatoria y la resistencia a la insulina.<sup>109,110</sup> Si bien quedan por responder muchas preguntas respecto de si esta conexión refleja una causa o un efecto, estas asociaciones están muy bien fundamentadas y ponen de relieve la importancia de aprender más sobre las relaciones entre la adversidad en la primera etapa de la vida, la inflamación persistente, la resistencia a la insulina y el deterioro de la salud mental y física durante la edad adulta.

## Datos sobre la salud que a menudo se malinterpretan

**Las experiencias que tenemos al comienzo de la vida son, al menos, tan importantes para los cimientos biológicos de la salud física y mental como las elecciones de estilo de vida que hacemos como adultos.** Los períodos críticos o sensibles nos brindan oportunidades únicas tanto para las influencias positivas como negativas sobre el desarrollo de los sistemas biológicos. Más allá de la conocida influencia que tienen el período prenatal y los primeros años del nacimiento en el desarrollo del cerebro, cada vez más datos apuntan

a la importancia de estos períodos para el desarrollo de las funciones inmunitarias fundamentales, la regulación metabólica y otros sistemas fisiológicos que pueden afectar el bienestar a largo plazo.<sup>111,112,113</sup> Sin desmerecer la influencia del estilo de vida de los adultos (nutrición, ejercicio y descanso) en la salud física, la adversidad temprana puede aumentar el riesgo de muchas de las enfermedades crónicas más frecuentes que aparecen más adelante en la vida y que significan importantes costos para la sociedad.

**Los entornos que promueven la salud desde el principio de la vida son sumamente importantes para construir una base sólida, pero nunca es tarde para reducir el riesgo.** Si bien las intervenciones eficaces pueden producir mejoras en la salud y el comportamiento durante toda la vida, en general, la capacidad del cerebro y de otros sistemas biológicos para adaptarse y cambiar disminuye a medida que envejecemos.<sup>114</sup> El cerebro puede compensar las alteraciones tempranas en etapas posteriores, pero la “reversión” completa es poco frecuente.<sup>115</sup> En términos sencillos, la vida es un “camino de ida” continuo: lo que sucede en cada etapa, incluidos los hechos antes de la concepción y durante el embarazo, tienen consecuencias posteriores. Se puede cambiar el curso, pero los cambios que hagamos en etapas más avanzadas de la vida deben enfrentarse a las bases sentadas durante los primeros años.

**Extender el acceso a la atención médica y disminuir la utilización de servicios innecesarios no es lo mismo que producir efectos documentados en salud infantil.**

Si bien la provisión de servicios adecuados

y el acceso a estos claramente son objetivos importantes, se necesitan medidas directas de salud para evaluar el bienestar físico y mental, identificar problemas que requieran intervención y cuantificar los efectos de los servicios recibidos. Desde el lanzamiento del programa Head Start, en 1965, estos programas han estado obligados a promover la salud y a abordar las necesidades médicas insatisfechas garantizando que todos los niños reciban exámenes pediátricos, vacunas, atención dental y evaluaciones de nutrición, de crecimiento, de la vista, de la audición y del habla.<sup>116</sup> Durante más de medio siglo, la métrica más común utilizada para evaluar los impactos en la salud ha sido la *entrega de servicios relacionados con la salud*, a menudo complementada con datos sobre el ahorro de costos debido a la disminución de las visitas a las salas de emergencias y de las hospitalizaciones. La necesidad de prestar más atención a las mediciones directas de los *resultados de salud infantil* (p. ej., los índices de enfermedades frecuentes) así como a los *indicadores de riesgos de salud* (p. ej., los biomarcadores de activación excesiva del estrés) no tiene discusión.

## El camino por delante de las políticas y la práctica

LOS EFECTOS DE LA ADVERSIDAD SIGNIFICATIVA en las funciones cerebrales relacionadas con el aprendizaje temprano, el desarrollo social y emocional y la preparación para el jardín de infantes están ampliamente respaldados por los datos.<sup>117</sup> Durante décadas, este conocimiento ha influido en los objetivos de las políticas, el diseño de programas, la asignación de recursos y los retornos de inversión esperados en el período de primera infancia.<sup>118</sup> Ahora, las fronteras en rápido avance de las ciencias biomédicas destacan la imperiosa necesidad de una mentalidad más expandida, sustentada en la comprensión más profunda de cómo la adversidad temprana puede alterar distintos sistemas biológicos además del cerebro, lo que acarrea graves consecuencias para la salud física y mental a largo plazo.<sup>119</sup>

Esta nueva mentalidad considera que la inversión en los primeros años es una prioridad necesaria para fortalecer las bases de la salud y el aprendizaje durante toda la vida abordando las causas raíz comunes de las desigualdades en cada una de estas áreas. Las implicancias de este conocimiento que avanza

rápidamente para una nueva era en las políticas y la práctica en relación con la primera infancia sugieren la necesidad de lograr lo siguiente: (1) implementar estrategias prácticas para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades; y (2) superar las barreras al cambio de larga data.

### Implementación de estrategias prácticas

**Los avances de la ciencia deben conformar el diseño, las pruebas, la repetición y la posterior adaptación de estrategias de intervención innovadoras que protejan el cerebro y otros sistemas biológicos en desarrollo de los efectos perturbadores de la adversidad temprana.** Más allá de garantizar experiencias de aprendizaje enriquecidas para los niños e información sobre desarrollo infantil para los padres y otros cuidadores, la biología de la adversidad y la resiliencia apunta a tres principios científicos básicos<sup>120</sup> que deben utilizarse para crear políticas

y programas más eficaces en todos los sectores y así fortalecer los cimientos de la primera infancia para la salud de toda la vida.

- **Respaldar las relaciones comprensivas.** Las interacciones confiables de “receptividad mutua”<sup>121</sup> entre los niños pequeños y los adultos encargados de su cuidado ayudan a reducir las alteraciones fisiológicas de la activación excesiva del estrés y a proteger los sistemas biológicos en desarrollo, en especial durante los primeros años. Algunos ejemplos de políticas o programas que coinciden con este principio incluyen los siguientes: (1) brindar a los padres y a otros cuidadores primarios el tiempo necesario para sentar las bases de relaciones estimulantes con sus hijos (p. ej., licencia con goce de sueldo después del nacimiento o de la adopción de un hijo); (2) minimizar las alteraciones de las relaciones estables entre adultos y niños en los centros de cuidado infantil (p. ej., reducir la rotación del personal mediante una compensación competitiva en salario y beneficios y exigir proporciones razonables de adulto por cantidad de niños); (3) ofrecer instrucción centrada en la relación a los cuidadores primarios, si fuera necesario; (4) hacer hincapié en la necesidad de respaldar el contacto continuo entre niños y padres que están separados en el sistema de bienestar infantil o cuando los padres están en la cárcel (factores que están relacionados con desigualdades raciales de larga data); y (5) proteger la unión de la familia en el diseño y la implementación de políticas de inmigración, tanto para los nuevos refugiados, donde el riesgo de detención y separación de padres e hijos es alto, como para las familias de condición mixta, donde el miedo a la separación es constante.
- **Reducir las fuentes de estrés.** Las políticas y los programas que alivian las cargas económicas y psicológicas de las familias con niños pequeños son beneficiosos en dos aspectos. En primer lugar, reducen la activación crónica de los sistemas de estrés, tanto en los adultos como en los niños. Y, en segundo lugar, mejoran la capacidad de los adultos para brindar un cuidado comprensivo que facilite el desarrollo de niños sanos. Algunos ejemplos son aquellas políticas y prácticas que busquen lograr lo siguiente: (1) reforzar las políticas de redes de contención que abordan las necesidades de ingresos, nutrición, vivienda y seguro médico; (2)

eliminar las reglamentaciones punitivas o administrativas innecesarias (p. ej., agilización de los procesos de elegibilidad para los servicios necesarios); (3) abordar la violencia en la comunidad y la violencia doméstica; y (4) reducir el racismo sistémico y económico<sup>122</sup> (p. ej., prácticas de contratación y de préstamo justas, programas de vivienda y de compra de inmuebles, iniciativas de políticas comunitarias y tareas para reducir el sesgo implícito<sup>123</sup>).

- **Fortalecer las capacidades fundamentales para la vida.** A fin de proporcionar un entorno de cuidado bien regulado en el contexto familiar y comunitario, los adultos deben poder establecer y cumplir objetivos, controlar su propio comportamiento y sus emociones, establecer rutinas diarias para comer y dormir, y facilitar el desarrollo socioemocional y de las habilidades en los niños. Los programas bien adaptados pueden ayudar a niños y adultos a crear y a aplicar estas habilidades (conocidas como función ejecutiva y autorregulación) mediante la

**Esta nueva mentalidad considera que la inversión en los primeros años es una prioridad necesaria para fortalecer las bases de la salud y el aprendizaje durante toda la vida abordando las causas raíz comunes de las desigualdades en cada una de estas áreas.**

ejemplificación, la instrucción y la práctica (proporcionando de este modo un enfoque basado en las fortalezas similar al modo en que los atletas de elite dependen de la instrucción y la práctica para mejorar constantemente las habilidades que ya han pulido). Reconocer que el estrés puede comprometer la capacidad de *cualquier persona* para usar las habilidades que poseen puede ayudar a que los programas ofrezcan técnicas comprensivas y por etapas (en lugar de las amenazas de castigo) cuando los esfuerzos puestos en práctica no dan buenos resultados.<sup>124</sup>

**La atención médica primaria ofrece un canal de administración basado en la ciencia para llegar a la mayor cantidad de niños a la edad más temprana posible en un entorno no**

**estigmatizante.** La atención en equipo ofrecida mediante relaciones de confianza y comprensivas en términos culturales y lingüísticos ofrece un modelo prometedor para los enfoques individualizados que tienen el fin de generar resiliencia y prevenir, reducir o mitigar las consecuencias de la adversidad temprana. Sin embargo, reducir las desigualdades en los resultados de salud infantil a nivel poblacional exigirá un cambio importante en la capacitación profesional, la práctica actual y los sistemas de pago para abordar estos desafíos:<sup>125</sup>

- Las presiones sobre los médicos, a quienes les exigen interacciones breves y un alto índice de provisión de servicios, debilitan la capacidad de crear relaciones comprensivas, y las familias que enfrentan adversidades necesitan más tiempo. Los datos creíbles de mejores resultados en los niños (ver los datos a continuación) fortalecerán el argumento de un financiamiento adecuado, e involucrar a los expertos en las políticas de reembolso basadas en los valores será fundamental para garantizar la sostenibilidad de ese financiamiento.
- Ha sido sumamente difícil mejorar los índices constantemente bajos en las evaluaciones de desarrollo de rutina durante las consultas del niño sano, a pesar de décadas de recomendaciones por parte de los grupos de tareas, exigencias explícitas y programas de educación continua.<sup>126</sup> La disponibilidad emergente de indicadores biológicos y conductuales de activación excesiva del estrés y resiliencia en niños pequeños podría presentar oportunidades revolucionarias para generar información más factible y autorizada, tanto para médicos como para padres y cuidadores.
- Las evaluaciones de intervenciones “basadas en la evidencia” en relación con la práctica pediátrica durante los primeros tres años después del nacimiento han demostrado la influencia positiva de los comportamientos de crianza informados por los propios padres, pero generó pocos efectos *replicables* en los resultados de los niños.<sup>127</sup> La medición directa de los indicadores clave de salud y desarrollo infantil (incluidos los efectos del estrés y la resiliencia y los problemas médicos frecuentes) mejorará el manejo clínico y ayudará a garantizar el pago de servicios eficaces.
- El progreso limitado en el fortalecimiento del contenido científico sobre el desarrollo durante la primera infancia (incluida la biología subyacente) y el contexto cultural en

los programas de residencias pediátricas, así como en la capacitación de otras profesiones de la salud, indica que no será fácil lograr la estrategia “de arriba hacia abajo” de transformación de la práctica de la atención primaria. Por otro lado, la innovación impulsada por la ciencia en laboratorios comunitarios con buenos recursos podría proporcionar una estrategia “de abajo hacia arriba” posiblemente poderosa que, en última instancia, tenga un impacto a escala.

- Los elementos prometedores de esta última opción incluyen incorporar la experiencia en desarrollo infantil en los modelos de equipo innovadores (p. ej., *HealthySteps*<sup>128</sup>), involucrar a miembros del equipo que reflejen las características culturales y lingüísticas de la comunidad, usar medidas validadas rigurosamente para evaluar los resultados de los niños de manera directa e incorporar la atención médica primaria de forma más constante en los sistemas comunitarios de servicios en todos los sectores (p. ej., *Help Me Grow*<sup>129</sup>).

## Cómo superar las barreras de larga data

**Existe una necesidad urgente de contar con estrategias más efectivas que respalden la salud y el desarrollo de los niños pequeños mediante la lucha contra la pobreza, el racismo, la violencia, la inestabilidad habitacional, la inseguridad alimentaria y otras fuentes de adversidades crónicas que representan factores significativos de estrés para las familias.** Cada vez más se está haciendo foco en estos determinantes sociales de la salud, pero el hecho de nombrar el problema, identificar a los niños y las familias de “alto riesgo” y derivarlos a los servicios no ha dado como resultado un efecto sustancial o que pueda replicarse.

- La designación persistente de la *raza* como un factor de riesgo de desigualdades en los resultados de salud desvía la atención fundamental del *racismo* sistémico y sus profundas raíces históricas como causa dañina de las enfermedades relacionadas con el estrés.<sup>130</sup> Desde la óptica de la igualdad, los servicios y programas deben ir más allá del único enfoque en los niños y las familias y adoptar un enfoque intencional y “desde el principio” que permita modificar las políticas a nivel macro que amenazan sistemáticamente la



- salud y el bienestar de las familias de color.
- Las intervenciones basadas en la evidencia que generan resiliencia en los niños y adultos que se enfrentan a la adversidad pueden producir mejores *resultados individuales* en términos del programa, pero para lograr un mayor *impacto a escala*, será necesario un esfuerzo mayor para hacer frente a las desigualdades estructurales, como el acceso desigual a las oportunidades de educación, atención médica y generación de riqueza, en el contexto social. La ciencia sola no puede abordar este desafío. Pero el pensamiento respaldado por la ciencia junto con la experiencia práctica y las experiencias vividas de las familias (muchas de las cuales a menudo son marginales) que crían a niños pequeños en distintos tipos de condiciones pueden ser un poderoso catalizador de nuevas estrategias en ambos niveles.

**Todas las políticas y los sistemas de administración que prestan servicio a niños pequeños y a familias de distintos sectores (incluidos, entre otros, la atención médica y la atención y educación tempranas) pueden y deben medir el éxito según la mejora en los resultados de los niños, tanto en términos de salud como de aprendizaje.** Los constantes intentos de aumentar el acceso a los servicios, reducir la fragmentación, crear sistemas de administración integrados y garantizar el financiamiento sostenible siguen siendo objetivos importantes. Pero estos esfuerzos no producirán

mayores impactos hasta que la medición de su éxito vaya más allá de prestar servicio a una mayor cantidad de niños y de mejorar la colaboración entre las agencias y comience a centrarse más explícitamente en los resultados clave de los niños.

- Evaluar el bienestar de los niños y determinar las necesidades de servicio haciendo hincapié exclusivamente en los factores de riesgo demográficos (p. ej., ingresos, raza, etnia, educación de los padres) o en la cantidad de experiencias adversas de la niñez (p. ej., las calificaciones de experiencias adversas en la niñez, ACE) puede dar como resultado el etiquetado inadecuado y servicios innecesarios para niños y familias a los que les está yendo bien (“falsos positivos”) y oportunidades perdidas de brindar servicios de suma importancia a quienes les resultarían muy beneficiosos (“falsos negativos”).
- Una asignación más fundada de los recursos sería mejor si se complementan los determinantes sociales de salud con datos *a nivel individual* sobre indicadores de bienestar infantil y familiar seleccionados cuidadosamente, primero para determinar los activos y las preocupaciones, luego, para combinar los servicios específicos con las necesidades identificadas y, por último, para saber quiénes se están beneficiando de dichos servicios (lo que debería fomentar la adaptación dirigida) y quiénes no (lo que debería ser un catalizador para la búsqueda de estrategias alternativas).

## Reflexiones finales en un mundo con COVID-19

LAS DIFERENCIAS EN LOS RESULTADOS DE salud relacionadas con las desigualdades socioeconómicas representan importantes costos humanos y financieros para todas las sociedades del mundo.<sup>131</sup> En los Estados Unidos, las diferencias raciales y étnicas significativas en la cantidad de hospitalizaciones y muertes debido a la COVID-19 puso sobre la mesa esta desigualdad persistente, y gran parte de la discusión se ha centrado en las condiciones que aumentan las probabilidades de exposición de las personas de color al virus. Estas condiciones incluyen el empleo desproporcionado en los servicios “esenciales” sin contar con una protección adecuada contra las infecciones, la vida en espacios reducidos y los empleos por hora sin licencia con goce de sueldo ni la posibilidad de trabajar desde casa. También se han destacado las desigualdades en el acceso a la atención médica de calidad y los altos índices de trato desigual en el

sistema de atención médica.

Una pregunta distinta, aunque sumamente importante, es por qué algunas personas que están expuestas a la COVID-19 tienen más probabilidades de sufrir complicaciones graves y menos oportunidades de sobrevivir. El riesgo excepcionalmente alto de afecciones médicas preexistentes (enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias y obesidad, entre las primeras de la lista) resalta la importancia de los datos científicos analizados en este Documento de Trabajo. Las condiciones que ponen en peligro la salud al comienzo de la vida (nutrición deficiente, exposición a contaminantes y altos niveles de estrés familiar relacionado con la pobreza, el racismo y otras formas de marginalización económica o social, entre otras) pueden tener efectos perturbadores en los sistemas inmunitario y metabólico en desarrollo,

como la inflamación excesiva, que producen una serie de deterioros en la salud hasta la edad adulta. Las implicancias de los mayores beneficios que producen las inversiones innovadoras y respaldadas por la ciencia en el período de la primera infancia son claras y convincentes. El

cerebro sí está conectado con el resto del cuerpo, y las políticas de primera infancia en el siglo XXI deben centrarse en la vasta cantidad de datos que confirman que las experiencias tempranas afectan los cimientos de los logros educativos y la salud física y mental para toda la vida.

## Referencias

- 1 Boyce, W.T., Levitt, P., Martinez, F.D., McEwen, B.S., & Shonkoff, J.P. (2020). More Than Just the Brain (II): Advances in the Developmental Biology of Adversity and Resilience. Under review.
- 2 Gee D.G., Gabard-Durnam, L.J., Flannery, J., Goff, B., Humphreys, K.L., Telzer, E.H., ... Tottenham, N. (2013). Early developmental emergence of human amygdala–prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 15638-15643.
- 3 Blair, C., & Raver, C.C. (2015). School readiness and self-regulation: a developmental psychobiological approach. *Annual Review of Psychology*, 66, 711-731.
- 4 Center on the Developing Child at Harvard University. (2010). *The Foundations of Lifelong Health Are Built in Early Childhood*. Retrieved from www.developingchild.harvard.edu.
- 5 Knudsen, E.L., Heckman, J.J., Cameron, J.L., & Shonkoff, J.P. (2006). Economic, neurobiological, and behavioral perspectives on building America's future workforce. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(27), 10155-10162.
- 6 The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2019). *Vibrant and Healthy Kids: Aligning Science, Practice, and Policy to Advance Health Equity*. Washington, DC: The National Academies Press.
- 7 O'Donnell, K.J., & Meaney, M.J. (2020). Epigenetics, development, and psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 16.
- 8 McEwen, B.S., Gray, J.D., & Nasca, C. (2015). 60 years of neuroendocrinology: Redefining neuroendocrinology: Stress, sex and cognitive and emotional regulation. *Journal of Endocrinology*, 226(2), T67-83.
- 9 Goodwin, R.D. (2011). Association between infection early in life and mental disorders among youth in the community: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 11, 878.
- 10 National Scientific Council on the Developing Child. (2012). *The Science of Neglect: The Persistent Absence of Responsive Care Disrupts the Developing Brain: Working Paper No. 12*. Retrieved from www.developingchild.harvard.edu.
- 11 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). *Communities in Action: Pathways to Health Equity*. Washington, DC: The National Academies Press.
- 12 Campbell, F., Conti, G., Heckman, J.J., Moon, S.H., Pinto, R., Pungello, E., & Pan, Y. (2014). Early childhood investments substantially boost adult health. *Science*, 343(6178), 1478-1485.
- 13 Heckman, J.J. (2012). The developmental origins of health. *Health Economics*, 21(1): 24-29.
- 14 Caspi, A., Houts, R.M., Belsky, D.W., Harrington, H., Hogan, S., Ramrakha, S., ... Moffitt, T. (2016). Childhood forecasting of a small segment of the population with large economic burden. *Nature Human Behaviour*, 1, 0005.
- 15 Moffitt, T.E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R.J., Harrington, H.L., ... Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 2693-2698.
- 16 National Scientific Council on the Developing Child. (2005/2014). *Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper No. 3*. Updated edition. Retrieved from www.developingchild.harvard.edu.
- 17 Rhyu, I.J., Bytheway, J.A., Kohler, S.J., Lange, H., Lee, K.J., Boklewski, J., ... Cameron, J.L., (2010). Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. *Neuroscience*, 167(4), 1239-1248.
- 18 Smith, K.J., & Ainslie, P.N. (2017). Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Experimental Physiology*, 102(11), 1356-1371.
- 19 Cassilhas, R.C., Tufik, S., & de Mello, M.T. (2016). Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(5), 975-983.
- 20 Lubans, D., Richards, J., Hillman, C., Faulkner, G., Beauchamp, M., Nilsson, M., ... Biddle S. (2016). Physical activity for cognitive and mental health in youth: A systematic review of mechanisms. *Pediatrics*, 138(3), e20161642.
- 21 Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A.F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017-3022.
- 22 Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., & Häring, H.U. (2016). Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiology Reviews*, 96(4), 1169-1209.
- 23 McEwen, B.S., & Akil, H. (2020). Revisiting the stress concept: implications for affective disorders. *The Journal of Neuroscience*, 40(1), 12-21.
- 24 McEwen, B.S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-179.
- 25 McEwen & Akil (2020)
- 26 Caspi et al. (2016)
- 27 Heckman (2012)
- 28 Zhang, T.Y., Bagot, R., Parent, C., Nesbitt, C., Bredy, T.W., Caldji, C., ... Meaney, M.J. (2006). Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biological Psychology*, 73(1), 72-89.
- 29 Forde, A.T., Crookes, D.M., Suglia, S.F., & Demmer, R.T. (2019). The weathering hypothesis as an explanation for racial disparities in health: a systematic review. *Annals of Epidemiology*, 33, 1-18.e3.
- 30 Williams, D.R., & Sternthal, M. (2010). Understanding racial-ethnic disparities in health: Sociological contributions. *Journal of Health and Social Behavior*, 51 Suppl,



S15-27.

31 Heard-Garris, N. J., Cale, M., Camaj, L., Hamati, M. C., & Dominguez, T. P. (2018). Transmitting trauma: A systematic review of vicarious racism and child health. *Social Science & Medicine*, 199, 230-240.

32 Pachter, L.M., & Coll, C.G. (2009). Racism and child health: a review of the literature and future directions. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 30(3), 255-263.

33 Clark, R., Anderson, N.B., Clark, V.R., & Williams, D.R. (1999). Racism as a stressor for African Americans: A biopsychosocial model. *American Psychologist*, 54(10), 805-816.

34 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017)

35 McEwen, B.S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 367-381.

36 Peña, C.J., Kronman, H.G., Walker, D.M., Cates, H.M., Bagot, R.C., Purushothaman, I., ... Nestler, E.J. (2017). Early life stress confers lifelong stress susceptibility in mice via ventral tegmental area OTX2. *Science*, 356(6343), 1185-1188.

37 Bale, T.L. (2014). Lifetime stress experience: Transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 297-305.

38 Hughes, K., Bellis, M.A., Hardcastle, K.A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., ... Dunne, M.P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2(8), e356-e366.

39 Morris, G., Berk, M., Maes, M., Carvalho, A.F., & Puri, B.K. (2019). Socioeconomic deprivation, adverse childhood experiences and medical disorders in adulthood: Mechanisms and associations. *Molecular Neurobiology*, 56(8), 5866-5890.

40 National Scientific Council on the Developing Child (2005/2014)

41 McEwen, B.S. (2013). The brain on stress: Toward an integrative approach to brain, body and behavior. *Perspectives on Psychological Science*, 8(6), 673-675.

42 Miller, A.L., Clifford, C., Sturza, J., Rosenblum, K., Vazquez, D.M., Kaciroti, N., & Lumeng, J.C. (2013). Blunted cortisol response to stress is associated with higher body mass index in low-income preschool-aged children. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2611-2617.

43 Ouellet-Morin, I., Odgers, C.L., Danese, A., Bowes, L., Shakoor, S., Papadopoulos, A.S., ... Arseneault, L. (2011). Blunted cortisol responses to stress signal social and behavioral problems among maltreated/ bullied 12-year-old children. *Biological Psychiatry*, 70(11), 1016-1023.

44 Burke, H.M., Fernald, L.C., Gertler, P.J., & Adler, N.E. (2005). Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stress responses in very low-income women. *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 211-216.

45 Fisher, P.A., Stoolmiller, M., Gunnar, M.R., & Burraston, B.O. (2007). Effects of a therapeutic intervention for foster preschoolers on diurnal cortisol activity. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 892-905.

46 Dozier, M., Peloso, E., Lewis, E., Laurenceau, J.P., & Levine, S. (2008). Effects of an attachment-based intervention on the cortisol production of infants and toddlers in foster care. *Development and Psychopathology*, 20(3), 845-859.

47 Boyce et al. (2020)

48 Zhang, T.Y., & Meaney, M.J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annual Review of Psychology* 61, 439-466.

49 Jabés, A. & Nelson, C.A. (2015). 20 years after "The Ontogeny of Human Memory: A Cognitive Neuroscience Perspective," where are we? *International Journal of Behavioral Development*, 39 (4), 293-303.

50 McEwen, B.S., Nasca, C., & Gray, J.D.(2015). Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3-23.

51 Eiland, L., Ramroop, J., Hill, M.N., Manley, J., & McEwen, B.S. (2012). Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 39-47.

52 Sabatini, M.J., Ebert, P., Lewis, D.A., Levitt, P., Cameron, J.L., & Mirnics, K. (2007). Amygdala gene expression correlates of social behavior in monkeys experiencing maternal separation. *The Journal of Neuroscience*, 27, 3295-3304.

53 Herzog, J.I., & Schmahl, C. (2018). Adverse childhood experiences and the consequences on neurobiological, psychosocial, and somatic conditions across the lifespan. *Frontiers in Psychiatry*, 4(9), 420.

54 Duncan, N.W., Hayes, D.J., Wiebking, C., Tiret, B., Pietruska, K., Chen, D.Q., ... Northoff, G. (2015). Negative childhood experiences alter a prefrontal-insular-motor cortical network in healthy adults: A preliminary multimodal rsfMRI-fMRI-MRS-dMRI study. *Human Brain Mapping*, 36(11), 4622-4637.

55 Callaghan, B.L., & Tottenham, N. (2016). The neuro-environmental loop of plasticity: A cross-species analysis of parental effects on emotion circuitry development following typical and adverse caregiving. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 163-176.

56 Picard, M., McManus, M.J., Gray, J.D., Nasca, C., Moffat, C., Kopinski, P.K., ... Wallace, D.C. (2015). Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(48), E6614-E6623.

57 Dantzer, R. (2018). Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiological Reviews*, 98(1), 477-504.

58 Halfon, N., Larson, K., Lu, M., Tullis, E., & Russ, S. (2014). Lifecourse health development: past, present and future. *Maternal and Child Health Journal*. 18(2), 344-365.

59 McEwen & Akil (2020)

60 Cameron, J.L., Eagleson, K.L., Fox, N.A., Hensch, T.K., & Levitt, P. (2017). Social origins of developmental risk for mental and physical illness. *The Journal of Neuroscience*, 37(45), 10783-1079.

61 Reid, B.M., Coe, C.L., Doyle, C.M., Sheerar, D., Slukvina, A., Donzella, B., & Gunnar, M.R. (2019). Persistent skewing of the T-cell profile in adolescents adopted internationally from institutional care. *Brain, Behavior, and Immunity*, 77, 168-177.

62 Reichman, N.E., Corman, H., Noonan, K., & Jiménez, M.E. (2018). Infant health and future childhood adversity. *Maternal and Child Health Journal*, 22(3), 318-26.

63 Martinez, F.D., & Guerra, S. (2018). Early origins of asthma. Role of microbial dysbiosis and metabolic dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(5), 573-579.

64 Wright, R.J. (2011). Epidemiology of stress and asthma: From contrasting communities and fragile families to epigenetics. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 31(1), 19-39.

65 Martinez, F.D. (2016). Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 375, 871-878.

66 Louisias, M., & Phipatanakul, W. (2017). Managing Asthma in Low-Income, Underrepresented Minority, and Other Disadvantaged Pediatric Populations: Closing the Gap. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(10), 68.

67 Wright, R.J, Subramanian SV. Advancing a multilevel framework for epidemiologic research on asthma disparities. *Chest*, 132(5 Suppl):757S-769S.

68 von Mutius, E., & Vercelli, D. (2010). Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*, 10, 861-868.

69 Riedler, J., Braun-Fahrlander, C., Eder, W., Schreuer, M., Waser, M., Maisch, S., ... & ALEX Study Team (2001). Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*, 358(9288), 1129-1133.

70 Casas, R., Castro-Barquero, S., Estruch, R., & Sacanella, E. (2018). Nutrition and Cardiovascular Health. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3988.

71 Danese, A., Dove, R., Belsky, D.W., Henchy, J., Williams, B., Ambler, A., & Arseneault, L. (2014). Leptin deficiency in maltreated children. *Translational Psychiatry*, 4(9), e446.

72 Danese, A., & Tan, M. (2014). Childhood maltreatment and obesity: Systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 19(5), 544-554.

73 Evans, G.W., Wachs, T.D. (Eds.) (2010).

- Chaos and Its Influence on Children's Development: An Ecological Perspective.* Washington, DC: American Psychological Association.
- 74 Chen, E., Miller, G.E., Yu, T., & Brody, G.H. (2018). Unsupportive parenting moderates the effects of family psychosocial intervention on metabolic syndrome in African American youth. *International Journal of Obesity (Lond)*, 42(4), 634-640
- 75 Hackett, R.A., & Steptoe, A. (2017). Type 2 diabetes mellitus and psychological stress—a modifiable risk factor. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(9), 547-560.
- 76 Kullmann, et al. (2016)
- 77 Dallman, M.F. (2010). Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(3), 159-165.
- 78 Suglia, S.F., Campo, R.A., Brown, A.G.M., Stoney, C., Boyce, C.A.,... Watumura, S.E. (2020). Social determinants of cardiovascular health: Early life adversity as a contributor to disparities in cardiovascular diseases. *The Journal of Pediatrics*, 219, 267-273.
- 79 Suglia, S.F., Koenen, K.C., Boynton-Jarrett, R., Chan, P.S., Clark, C.J., Danese, A., ... Zachariah, J.P. (2018). Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 137(5), e15-e28.
- 80 Waters, H., & Graf, M. (2018). The costs of chronic disease in the U.S., Milken Institute and Medical Expenditure Panel Survey. Retrieved from <https://milkeninstitute.org/sites/default/files/reports-pdf/ChronicDiseases-HighRes-FINAL.pdf>
- 81 U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Medical Expenditure Panel Survey*. Retrieved from <http://meps.ahrq.gov/mepsweb/>
- 82 Greenberg, P.E., Fournier, A.-A., Sisitsky, T., Pike, C.T., Kessler, R.C. (2005/2010). The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States. Retrieved from <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2015/v76n02/v76n0204.aspx>.
- 83 Centers for Disease Control and Prevention. (2020). National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.
- 84 Tabák, A.G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E.J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 379(9833), 2279-2290.
- 85 Dieleman, J.L., Baral, R., & Birger, M. (2016). US Spending on Personal Health Care and Public Health, 1996-2013. *JAMA*, 316(24), 2627-2646.
- 86 Gisterá, A., Hansson, G.K. (2017). The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, 13(6), 368-380.
- 87 Barker, D.J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal*, 311(6998), 171-174.
- 88 Lascar, N., Brown, J., Pattison, H., Barnett, A.H., Bailey, C.J., & Bellary, S. (2018). Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(1), 69-80.
- 89 Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278-316.
- 90 de Luca, C., & Olefsky, J.M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582(1), 97-105.
- 91 Gold, S.M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruehl, H., ... Convit, A. (2007). Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(4), 711-719.
- 92 Yau, P.L., Castro, M.G., Tagani, A., Tsui, W.H., & Convit, A. (2012). Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics*, 130(4), e856-864.
- 93 Rasgon, N.L., & McEwen, B.S. (2016). Insulin resistance—a missing link no more. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1648-52.
- 94 National Institute of Mental Health, Information Resource Center. (2019). *Prevalence of Major Depressive Episode Among Adults*. Retrieved from [https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml#part\\_155033](https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml#part_155033).
- 95 American Psychiatric Association. (2017). *What Is Depression?* Retrieved from <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>.
- 96 Sheline, Y. I., Liston, C., & McEwen, B. S. (2019). Parsing the hippocampus in depression: Chronic stress, hippocampal volume, and major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 85(6), 436-438.
- 97 Chen, Y., & Baram, T.Z. (2016). Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 197-206.
- 98 Kessler, R.C., Davis, C.G., & Kendler, K.S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 27(5), 1101-1119.
- 99 McEwen, B.S. (2017). Integrative medicine: Breaking down silos of knowledge and practice an epigenetic approach. *Metabolism*, 69S, S21-S29.
- 100 Kendler, K.S. (1995). Genetic epidemiology in psychiatry; Taking both genes and environment seriously. *Archives of General Psychiatry*, 52(11), 895-899.
- 101 Sullivan, P.F., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry* 157(10), 1552-1562.
- 102 Labaka, A., Goñi-Balentiaga, O., Lebeña, A., & Pérez-Tejada, J. (2018). Biological sex differences in depression: A systematic review. *Biological Research For Nursing*, 20(4), 383-392.
- 103 Hodes, G.E., Walker, D.M., Labonté, B., Nestler, E.J., & Russo, S.J. (2017). Understanding the epigenetic basis of sex differences in depression. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 692-702.
- 104 Van Loo, H.M., Aggen, S.H., Gardner, C.O., & Kendler, K.S. (2018). Sex similarities and differences in risk factors for recurrence of major depression. *Psychological Medicine*, 48(10), 1685-1693.
- 105 Weaver, A., Himle, J.A., Taylor, R.J., Matusko, N.N., & Abelson, J.M. (2015). Urban vs rural residence and the prevalence of depression and mood disorder among African American women and non-Hispanic white women. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 576-583.
- 106 Bailey, R.K., Mokonogho, J., & Kumar, A. (2019). Racial and ethnic differences in depression: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 603-609.
- 107 Georgetown University Health Policy Institute. (2019). *Maternal Depression Costs Society Billions Each Year, New Model Finds*. Retrieved from <https://ccf.georgetown.edu/2019/05/31/maternal-depression-costs-society-billions-each-year-new-model-finds/>.
- 108 Smith, M.V., & Lincoln, A.K. (2011). Integrating social epidemiology into public health research and practice for maternal depression. *American Journal of Public Health*, 101(6), 990-994.
- 109 Milaneschi, Y., Lamers, F., Berk, M., & Penninx, B. (2020). Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression. *Biological Psychiatry*, S0006-3223(20)30048-2.
- 110 Danese, A., Moffitt, T.E., Pariante, C.M., Ambler, A., Poulton, R., & Caspi, A. (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of General Psychiatry*, 65(6), 409-415.
- 111 Knop, M.R., Geng, T.-T., Gorny, A.W., Ding, R., Li, C., Ley, S.H., & Huang, T. (2018). Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension in adults: A meta-analysis of 7 646 267 participants from 135 studies. *Journal of the American Heart Association*, 7(23), e008870.
- 112 Olvera Alvarez, H.A., Kubzansky, L.D., Campen, M.J., & Slavich, G.M. (2018). Early life stress, air pollution, inflammation, and disease: An integrative review and immunologic model of social-environmental adversity and lifespan health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 226-242.
- 113 Danese, A., Lewis, S.J. (2017). Psychoneuroimmunology of early-life stress: The hidden wounds of childhood trauma? *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99-114.
- 114 National Scientific Council on the Developing Child. (2007). *The Timing and Quality of Early Experiences Combine to*

- Shape Brain Architecture: Working Paper #5*. Retrieved from <https://developingchild.harvard.edu/>.
- 115 Bavelier, D., Levi, D.M., Li, R.W., Dan, Y., & Hensch, T.K. (2010). Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. *The Journal of Neuroscience*, 30(45), 14964-14971.
- 116 Zigler, E., & Valentine, J. (Eds.). (1979). *Project Head Start: A Legacy of the War on Poverty*. The Free Press (US).
- 117 Center on the Developing Child at Harvard University. (2016). *From Best Practices to Breakthrough Impacts: A Science-Based Approach to Building a More Promising Future for Young Children and Families*. Retrieved from <https://developingchild.harvard.edu>.
- 118 National Research Council and Institute of Medicine Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development, Shonkoff, J. P., & Phillips, D. A. (Eds.). (2000). *From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development*. National Academies Press (US).
- 119 Center on the Developing Child at Harvard University (2016).
- 120 Center on the Developing Child at Harvard University. (2017). Three Principles to Improve Outcomes for Children and Families. Retrieved from: [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu).
- 121 National Scientific Council on the Developing Child (2012)
- 122 Collins, C., Asante-Muhammed, D., Hoxie, J., & Nieves, E. (2017). The road to zero wealth: How the racial wealth divide is hollowing out America's middle class. Washington, DC: Prosperity Now and Institute for Policy Studies.
- 123 Weir, K. (2016). *Policing in Black & White*. Monitor on Psychology, 47(11). Retrieved from <http://www.apa.org/monitor/2016/12/cover-policing>.
- 124 Center on the Developing Child at Harvard University. (2016). *Building Core Capabilities for Life: The Science Behind the Skills Adults Need to Succeed in Parenting and in the Workplace*. Retrieved from <https://developingchild.harvard.edu>.
- 125 Shonkoff, J.P., Boyce, W.T., Levitt, P., Martinez, F.D., & McEwen, B.S. (2020). More Than Just the Brain (I): 21st-Century Biology and the Future of Pediatric Primary Care. Under review.
- 126 Hirai, A.H., Kogan, M.D., Kandasamy, V., Reuland, C., & Bethell, C. (2018). Prevalence and variation of developmental screening and surveillance in early childhood. *JAMA Pediatrics*, 172(9), 857-66.
- 127 Peacock-Chambers, E., Ivy, K., & Bair-Merritt, M. (2017). Primary care interventions for early childhood development: A systematic review. *Pediatrics*, 140(6), e20171661.
- 128 Piotrowski, C.C., Talavera, G.A., & Mayer, J.A. (2009). Healthy Steps: A systematic review of a preventive practice-based model of pediatric care. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 30(1), 91-103.
- 129 Dworkin, P. H., & Sood, A. B. (2016). A Population Health Approach to System Transformation for Children's Healthy Development. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 25(2), 307-317.
- 130 Trent, M., Dooley, D.G., & Dougé, J. (2019). The impact of racism on child and adolescent health. *Pediatrics*, 144(2), e20191765.
- 131 Commission on Social Determinants of Health. (2008) Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva, World Health Organization.
- 132 Heron, M. *Deaths: Leading causes for 2017*. National Vital Statistics Reports, 68(6). Retrieved from <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>.
- 133 Rasmussen, L.J.H., Moffitt, T.E., Arseneault, L., Denise, A., Eugen-Olsen, J., Fisher, H.L. ... Caspi, A. (2020). Association of adverse experiences and exposure to violence in childhood and adolescence with inflammatory burden in young people. *JAMA Pediatrics*, 174(1), 38-47.
- 134 U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). (2018). *Medical Expenditure Panel Survey*. Retrieved from <http://meps.ahrq.gov/mepsweb/>.
- 135 Calkins, K., & Devaskar, S.U. (2011). Fetal origins of adult disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 41(6), 158-176.
- 136 Roseboom, T.J., van der Meulen, J.H., Ravelli, A.C., Osmond, C., Barker, D.J., & Bleker, O.P. (2001). Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185(1-2), 93-98.
- 137 Ravelli, G.-P., Stein, Z.A., & Susser, M.W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *New England Journal of Medicine*, 295(7), 349-53.
- 138 Eriksson, J.G., Forsen, T.J., Osmond, C., & Barker, D.J. (2003). Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(11), 3006-3010.
- 139 Friedman, J.E. (2018). Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: Where are we headed? *Diabetes*, 67(11), 2137-2151.
- 140 Edlow, A.G. (2017). Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenatal Diagnosis*, 37(1), 95-110.
- 141 Bateson, P., Barker, D., Clutton-Brock, T., Deb, D., D'Udine, B., Foley, R.A., ... Sultan, S.E. (2004). Developmental plasticity and human health. *Nature*, 430, 419-421.
- 142 American Diabetes Association. (2018). Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*, 41(5), 917-928.
- 143 Nusslock, R., & Miller, G.E. (2016). Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. *Biological Psychiatry*, 80(1), 23-32.
- 144 Gilman, S.E., Kawachi, I., Fitzmaurice, G.M., & Buka, L. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychological Medicine*, 33(8), 1341-1355.
- 145 Dunn, E., Soare, T., Zhu, Y., Simpkin, A.J., Suderman, M.J., Klengel, T., ... Relton, C.L. (2019). Sensitive periods for the effect of childhood adversity on DNA methylation: Results from a prospective, longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 85(10), 838-849.
- 146 Greenberg, et al. (2005/2010)
- 147 Gluckman, P. D., Hanson, M.A., Cooper, C., & Thornburg, K.L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *The New England Journal of Medicine*, 359(1), 61-73.

## WORKING PAPER SERIES

- Working Paper 1** *Young Children Develop in an Environment of Relationships* (2004)
- Working Paper 2** *Children’s Emotional Development is Built into the Architecture of their Brain* (2004)
- Working Paper 3** *Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain* (2005, updated 2014)
- Working Paper 4** *Early Exposure to Toxic Substances Damages Brain Architecture* (2006)
- Working Paper 5** *The Timing and Quality of Early Experiences Combine to Shape Brain Architecture* (2007)
- Working Paper 6** *Establishing a Level Foundation for Life: Mental Health Begins in Early Childhood* (2008, updated 2012)
- Working Paper 7** *Workforce Development, Welfare Reform, and Child Well-Being* (2008)
- Working Paper 8** *Maternal Depression Can Undermine the Development of Young Children* (2009)
- Working Paper 9** *Persistent Fear and Anxiety Can Affect Young Children’s Learning and Development* (2010)
- Working Paper 10** *Early Experiences Can Alter Gene Expression and Affect Long-Term Development* (2010)
- Working Paper 11** *Building the Brain’s “Air Traffic Control” System: How Early Experiences Shape the Development of Executive Function* (2011)
- Working Paper 12** *The Science of Neglect: The Persistent Absence of Responsive Care Disrupts the Developing Brain* (2012)
- Working Paper 13** *Supportive Relationships and Active Skill-Building Strengthen the Foundations of Resilience* (2015)
- Working Paper 14** *Understanding Motivation: Building the Brain Architecture That Supports Learning, Health, and Community Participation* (2018)
- Working Paper 15** *Connecting the Brain to the Rest of the Body: Early Childhood Development and Lifelong Health Are Deeply Intertwined* (2020)

## REPORTS

- The Science of Early Childhood Development: Closing the Gap Between What We Know and What We Do* (2007)
- A Science-Based Framework for Early Childhood Policy: Using Evidence to Improve Outcomes in Learning, Behavior, and Health for Vulnerable Children* (2007)
- Early Childhood Program Evaluations: A Decision-Maker’s Guide* (2007)
- The Foundations of Lifelong Health Are Built in Early Childhood* (2010)
- Building Core Capabilities for Life: The Science Behind the Skills Adults Need to Succeed in Parenting and in the Workplace* (2016)
- From Best Practices to Breakthrough Impacts: A Science-Based Approach to Building a More Promising Future for Young Children and Families* (2016)
- Applying the Science of Child Development in Child Welfare Systems* (2016)
- Three Principles to Improve Outcomes for Children and Families* (2017)

Center on the Developing Child  HARVARD UNIVERSITY

NATIONAL SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD

---

50 Church Street, 4th Floor, Cambridge, MA 02138  
617.496.0578  
[www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu)  
[www.developingchild.net](http://www.developingchild.net)