

Programas de Intervención Temprana para Niños y Familias: Bases Teóricas y Empíricas que Sustentan su Eficiencia Social y Económica

Ignacia Arruabarrena y Joaquín de Paúl. Universidad del País Vasco, España

Ésta es una versión traducida al español del original en inglés Early Intervention Programs for Children and Families: Theoretical and Empirical Bases Supporting their Social and Economic Efficiency.

Para referenciar, citar el original como: Ignacia Arruabarrena y Joaquín de Paúl (2012). Early Intervention Programs for Children and Families: Theoretical and Empirical Bases Supporting their Social and Economic Efficiency. *Psychosocial Intervention*, 21, 117-127. <http://dx.doi.org/10.5093/in2012a18>

Resumen. El período prenatal y los primeros años de vida tienen una extraordinaria relevancia en la salud física y psicológica no sólo en la infancia, sino a lo largo del ciclo vital. Hay numerosas evidencias empíricas de que en este período el ser humano es altamente vulnerable a los efectos negativos de determinadas experiencias adversas (o lo que se denomina “estrés tóxico”), entre las que se pueden destacar la ansiedad materna prenatal o las situaciones de maltrato o negligencia en la temprana infancia. La investigación llevada a cabo desde la neurobiología evolutiva aporta claves importantes acerca de los mecanismos a través de los cuales dichas experiencias afectan el proceso del desarrollo infantil provocando alteraciones y disfunciones en la arquitectura cerebral. Dichas alteraciones tienden a ser persistentes e incrementan el riesgo de desórdenes y problemas físicos, cognitivos, sociales y emocionales a lo largo de la infancia, adolescencia y madurez. Las evidencias apuntan claramente la necesidad y relevancia social de desarrollar programas preventivos de intervención temprana con los niños y familias en situación de vulnerabilidad. Tales políticas y programas deben iniciarse lo antes posible para reducir o evitar la necesidad de desarrollar posteriormente intervenciones rehabilitadoras, que resultan más costosas y menos efectivas.

Palabras clave: estrés prenatal, estrés tóxico, intervención temprana.

El bienestar y la prosperidad actual y futura de una sociedad descansan en la salud de sus miembros, entendiéndose ésta no sólo como la ausencia de enfermedad, sino también como la disposición de recursos personales que permitan a cada persona –niño, adolescente o adulto- adaptarse a los cambios y desafíos de su vida cotidiana, hacer frente a la adversidad, disponer de un sentimiento de bienestar personal, y participar e interactuar con su entorno de forma activa y productiva (National Scientific Council on the Developing Child, 2010).

Hoy en día existe un amplio cuerpo de investigación que muestra la extraordinaria relevancia del período prenatal y los cinco primeros años de vida en la salud física y psicológica: lo que sucede en este período sienta las bases del proceso de desarrollo físico, cognitivo y emocional a lo largo de la vida (National Scientific Council on the Developing Child, 2010; Shonkoff et al., 2012). Pero el proceso de desarrollo infantil presenta, en palabras de Shonkoff y Phillips (2000), una paradoja inevitable: es fuerte y vigoroso, y a la vez altamente vulnerable a la influencia de experiencias adversas que pueden tener efectos negativos duraderos en el bienestar físico y psicológico. Este artículo presenta algunas de las evidencias que la investigación científica proporciona sobre el impacto de estas experiencias adversas en el período prenatal y la infancia temprana, con especial atención a los mecanismos neurobiológicos que pueden explicar cómo se produce esa influencia. El artículo justifica la relevancia social de desarrollar programas de intervención temprana y revisa los resultados de algunos de estos programas.

El Efecto de las Experiencias Adversas y el Estrés Tóxico en el Desarrollo Infantil Temprano

Las experiencias adversas pueden producir perturbaciones en la adquisición de las capacidades y habilidades esperadas en el proceso de desarrollo. Cuando estas experiencias dificultan la superación exitosa de transiciones e hitos evolutivos cruciales, no sólo se ven afectadas las capacidades y habilidades específicas del período evolutivo en que se producen, sino que se incrementa la probabilidad de dificultades y desajustes posteriores. La perspectiva organizacional del desarrollo proporciona un marco útil para entender este proceso (Cicchetti, 1989; Cicchetti y Toth, 2005), aunque es importante señalar que la relación entre perturbaciones tempranas y posteriores en el desarrollo y funcionamiento humano está lejos de ser inevitable.

La investigación ha permitido identificar algunas experiencias que pueden perturbar significativamente el desarrollo infantil temprano pre y postnatal y ejercer un efecto negativo duradero en el bienestar físico y psicológico. Pero no todas las experiencias adversas o estresantes tienen un efecto negativo en el desarrollo. La exposición a ellas es frecuente a lo largo de la vida. El estrés es parte inevitable de ella, la capacidad de hacerle frente es esencial para la supervivencia y constituye una parte importante del proceso de desarrollo.

En la temprana infancia, el efecto negativo de las situaciones adversas depende de la intensidad y duración de la reacción del sistema de respuesta psicofisiológica al estrés generado. A mayor intensidad y duración de dicha reacción mayor será la posibilidad de que se produzcan disfunciones psicofisiológicas asociadas a problemas duraderos en el desarrollo físico y psicológico (National Scientific Council on the Developing Child, 2005; Shonkoff et al., 2012). Numerosos autores recogen la taxonomía de respuestas al estrés formulada por el National Scientific Council on the Developing Child en el año 2005, que diferencia el estrés positivo, tolerable y tóxico. El *estrés positivo* incluye situaciones adversas y breves de carácter moderado (por ejemplo, afrontar la frustración, iniciar la escolarización, conocer nuevas personas) que los niños experimentan de forma frecuente y pueden constituir experiencias de aprendizaje positivas si disponen del apoyo necesario por parte de los adultos para afrontarlas satisfactoriamente y desarrollar un sentimiento de dominio. En estas circunstancias, la activación fisiológica en respuesta al evento estresante es breve y moderada en intensidad, y el apoyo de los adultos para hacer frente al evento estresante ayuda al niño a que el nivel de activación de sus sistemas de respuesta al estrés retorne a su estado previo. Este tipo de situaciones proporcionan al niño oportunidades importantes para observar, aprender y practicar respuestas sanas y adaptativas a las experiencias adversas. El *estrés tolerable* está asociado a la exposición a situaciones también limitadas en el tiempo pero que representan un mayor grado de adversidad y amenaza para la salud física o psicológica (por ejemplo, separación o divorcio conflictivo, desastre natural, fallecimiento o enfermedad grave de una persona querida). También en estos casos, el apoyo de los adultos resulta un factor protector fundamental para ayudar al niño a hacer frente a la situación adversa, desarrollar sentimientos de control sobre la situación y evitar un nivel excesivo de activación de los sistemas de respuesta al estrés. En estos casos es frecuente que el niño manifieste lo que se denomina daños localizados (Finkelhor, 1995), esto es, síntomas específicos a la experiencia que pueden ser intensos y persistentes pero no interfieren de forma significativa en el desarrollo. La tercera y más peligrosa forma de respuesta al estrés es el denominado *estrés tóxico*, que se produce cuando las experiencias adversas que afectan al niño son de carácter crónico o repetitivo, incontrolables y/o el niño no dispone de figuras adultas que le ayuden a hacerles frente, de forma que éste es incapaz de manejarlas de forma adecuada y se produce una sobreactivación en intensidad y duración de los sistemas de respuesta al estrés. En estos casos, el proceso de desarrollo infantil puede verse afectado negativamente de forma más profunda y generalizada, particularmente cuando se produce una acumulación de estresores y una interrupción de transiciones evolutivas cruciales (National Scientific Council on the Developing Child, 2005).

Las investigaciones desarrolladas en el terreno de la neurobiología aportan claves importantes para entender los mecanismos a través de los cuáles las experiencias adversas y el estrés tóxico en los períodos prenatal y la infancia temprana suponen un riesgo para la salud física y psicológica. Aparte de los cambios observables a corto plazo en el comportamiento, hay evidencias numerosas de que el estrés tóxico puede producir cambios menos visibles pero permanentes en la arquitectura y funcionamiento cerebral que incrementan el riesgo de problemas físicos y psicológicos, particularmente cuando se experimentan en períodos de rápido crecimiento cerebral (Gunnar y Quevedo, 2007; Mustard, 2006; National Scientific Council on the Developing Child, 2005, 2007, 2010; Pechtel y Pizzagalli, 2011; Shonkoff et al., 2012).

El crecimiento y desarrollo cerebral se inicia en el período prenatal y, aunque continúa siendo intenso a lo largo de toda la infancia y adolescencia, su mayor desarrollo se produce en los tres primeros años de vida. Este proceso implica crear, reforzar y desechar conexiones neuronales, y se desarrolla de forma secuencial y jerárquica, comenzando por las regiones y funciones cerebrales más sencillas y avanzando a las más complejas. Estas diferentes regiones se desarrollan, organizan y llegan a estar completamente funcionales en diferentes momentos del proceso evolutivo (períodos sensibles), siempre en constante adaptación al entorno. Las conexiones neuronales que más se usan son reforzadas, mientras que las potenciales conexiones que no se utilizan o no reciben una estimulación apropiada no se activan o son desechadas. La genética proporciona un plan para el desarrollo cerebral, pero el ambiente tiene capacidad de alterarlo: la arquitectura cerebral se modifica para adaptarse a las necesidades y características específicas del entorno (McCain, Mustard y McCuaig, 2011; Mustard, 2010; National Scientific Council on the Developing Child, 2007). Estas modificaciones tienen por tanto una función adaptativa, pero en algunos casos, como es la adaptación al estrés tóxico, a largo plazo pueden resultar desadaptativas (McCroy, De Brito y Viding, 2010).

La investigación ha mostrado que el estrés tóxico tiene un impacto importante en la estructura y funcionamiento cerebral a través en algunos casos de la disminución del tamaño cerebral y fundamentalmente de la activación de la secreción de las hormonas del estrés, principalmente cortisol. Se ha constatado que la presencia de cantidades elevadas y persistentes de cortisol impide el crecimiento neuronal y la formación de sinapsis y provoca modificaciones en las estructuras que conforman el sistema límbico (principalmente el hipocampo, el córtex prefrontal y la amígdala). Estas circunstancias se han encontrado asociadas en la infancia a dificultades en el desarrollo de habilidades lingüísticas, cognitivas y socioemocionales, mayor dificultad de adaptación y reactividad ante los eventos estresantes incluso de intensidad media, y problemas en el sistema inmunológico expresados en enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunes (Gunnar, Herrera y Hostinar, 2009; Gunnar y Quevedo, 2007; McCain et al., 2011; Pechtel y Pizzagalli, 2011; Shonkoff et al., 2012).

Los efectos del estrés tóxico en la temprana infancia pueden persistir en etapas posteriores, habiéndose encontrado relación entre éste y un mayor riesgo de trastornos depresivos, ansiedad, trastorno por estrés post-traumático y problemas físicos como trastornos cardiovasculares, diabetes tipo II o hipertensión en el estado adulto (Mustard, 2006). Son numerosos los estudios que han documentado esta relación, aunque en su mayor parte son de carácter retrospectivo. Entre ellos se encuentra el Adverse Childhood Experiences (ACE) Study (Middlebrooks y Audage, 2008), llevado a cabo con 17,000 adultos con el objetivo de explorar la asociación entre diversos tipos de experiencias adversas en la infancia y la salud física y psicológica en el estado adulto. Las experiencias adversas analizadas incluyeron maltrato y negligencia en la familia, exposición a situaciones de violencia doméstica, consumo de drogas o problemas de salud mental en los miembros adultos de la familia, y separación, divorcio o encarcelamiento de las figuras parentales. Además de una elevada frecuencia de este tipo de situaciones –según fueron referidas por los adultos participantes–, el estudio encontró una intensa asociación entre éstas y un amplio conjunto de dificultades posteriores como problemas físicos -por ejemplo, cardiovasculares, respiratorios, enfermedades de transmisión sexual-, abuso de drogas o alcohol, depresión, violencia de pareja, promiscuidad sexual, embarazos no deseados e intentos de suicidio. El estudio encontró también una correlación positiva entre el número de experiencias adversas sufridas y el riesgo de problemas posteriores de salud. Este hallazgo ha sido también encontrado en estudios longitudinales (Caspi, Harrington, Moffitt, Milne y Poulton, 2006; Horwitz, Widom, McLaughlin y White, 2001; Schilling, Aseltine y Gore, 2007), aunque algunos análisis hacen pensar que lo relevante pudiera no ser tanto la cantidad o acumulación de experiencias adversas sino su severidad o intensidad (Schilling, Aseltine y Gore, 2008).

El maltrato en la familia constituye una de las experiencias adversas más severas que un niño puede experimentar, especialmente cuando se produce en períodos sensibles del desarrollo. Además, es frecuente la concurrencia de varios tipos de maltrato –por acción y/o omisión, de carácter físico, psicológico y/o sexual– (Gilbert et al., 2009; Higgins y McCabe, 2001), otros tipos de victimización, y circunstancias adversas asociadas como problemas de salud mental o abuso de sustancias en las figuras parentales, entornos familiares caóticos, inestables y desorganizados, o violencia familiar (Finkelhor, Ormrod y Turner, 2007).

En los últimos años son numerosas las investigaciones y escritos acerca de las consecuencias neurobiológicas del maltrato infantil y su relación con un amplio conjunto de problemas físicos, cognitivos, sociales y emocionales en la infancia, adolescencia y madurez. En algunos casos, el maltrato implica una falta extrema

de estimulación cognitiva y sensorial. Tales experiencias pueden alterar la capacidad del cerebro para utilizar la serotonina –asociada a sentimientos de bienestar y estabilidad emocional–, conllevar una disminución del volumen y crecimiento cerebral, y provocar una pérdida de neuronas, circunstancias relacionadas con anomalías en el funcionamiento cognitivo, emocional, comportamental y social. La investigación ha mostrado también que el maltrato repetido asociado a una activación permanente de los sistemas neurobiológicos de respuesta al estrés interrumpe los circuitos cerebrales en desarrollo. La estimulación crónica de la respuesta cerebral asociada al miedo parece provocar que este tipo de respuestas queden fijadas, de forma que el niño víctima de maltrato severo y crónico se encuentra en un estado de constante alerta e hiperactivación que llega a impedirle adaptarse a entornos no amenazantes, adquirir la calma necesaria para aprender, e implicarse en actividades necesarias para el desarrollo de funciones cognitivas, comportamentales y emocionales complejas como la regulación emocional y el control de impulsos. Además, como se ha señalado previamente, la activación permanente de los sistemas de respuesta al estrés está relacionada con niveles elevados de hormonas del estrés –glucocorticoides, y cortisol en particular– que debilitan el sistema inmunitario, dejando al niño vulnerable a infecciones y problemas crónicos de salud (Child Welfare Information Gateway, 2009; De Bellis, 2005; Gunnar y Fisher, 2006; National Scientific Council on the Developing Child, 2005; Perry 2002; Teicher et al., 2003; Twardosz y Lutzker, 2010; Watts-English, Fortson, Gibler, Hooper y De Bellis, 2006).

Los efectos del maltrato infantil en el desarrollo cerebral pueden persistir en la adolescencia y la madurez. El menor desarrollo del córtex cerebral identificado en adolescentes que han sufrido experiencias de maltrato en su infancia se ha relacionado con el incremento de la conducta impulsiva, propensión a conductas de riesgo, y déficits en las habilidades académicas y sociales. En el caso de adultos con historia de maltrato severo en la infancia, se han identificado anomalías en el crecimiento cerebral, en el hipocampo, el sistema límbico y la conexión entre los hemisferios cerebrales. Estas condiciones se han relacionado con un riesgo mayor de trastornos en la memoria y problemas psicopatológicos como depresión, trastorno por estrés post-traumático y trastornos disociativos y de atención (Child Welfare Information Gateway, 2009).

La Vulnerabilidad del Período Prenatal

La asunción de que el desarrollo se configura a través de un proceso altamente complejo de interjuego de factores biológicos y ambientales (Sameroff, 2000) hace razonable incluir al estrés prenatal en el listado de factores que pueden afectar negativamente al desarrollo, especialmente cuando se combina con otros factores de riesgo. Bajo este término genérico se incluyen y se han estudiado situaciones diversas como la ansiedad y depresión maternas, dificultades de relación, tensión laboral o catástrofes naturales o provocadas (Glover, 2011).

En las investigaciones realizadas con primates se ha observado de forma consistente que el estrés materno durante el embarazo provoca efectos negativos a largo plazo en sus descendientes (Schneider, Roughton, Koehler y Lubach, 1999; Schneider, Moore, Kraemer, Roberts y DeJesus, 2002). Estos estudios muestran que el estrés prenatal está asociado a un menor peso, menor atención y madurez motora, mayor lentitud en el aprendizaje, y capacidad limitada para regular las emociones en las crías. El período más temprano de la gestación parece presentar una especial vulnerabilidad a estos efectos, aunque también se han observado en fases gestacionales posteriores.

Un número importante de investigaciones controladas realizadas con humanos muestran la relación entre el estrés y la ansiedad materna prenatal y la conducta fetal observada ultrasónicamente. Aunque pocos estudios han mostrado que el estrés materno medido en la gestación temprana (12-21 semanas) influye en la conducta fetal próxima al nacimiento, hay numerosos datos empíricos que apoyan estos efectos en fases posteriores de la gestación (Van den Berg, Mulder, Mennes y Glover, 2005).

Los hallazgos de algunos estudios sugieren una relación entre el estrés prenatal y la salud del neonato. Autoinformes maternos sobre eventos vitales negativos, estrés laboral y síntomas de ansiedad parecen estar asociados con un parto prematuro y una talla más baja del neonato, factores ambos de riesgo para problemas en el desarrollo cognitivo y social (Wadhwa, 2005; Wadhwa, Sandman y Garite, 2001; Wadhwa, Sandman, Porto, Dunkel-Schetter y Garite, 1993).

Otros estudios han explorado la relación entre el estrés prenatal y variables neurológicas y comportamentales en el período neonatal. Estos estudios han encontrado que los recién nacidos de madres con niveles elevados de ansiedad muestran una activación mayor del lóbulo cerebral frontal derecho -lo cual puede estar asociado con una afectividad negativa desde la infancia al estado adulto- y pasan más tiempo en estado de sueño profundo y menos en alerta tranquila y activa (Field et al., 1985). En general, estos estudios muestran que la ansiedad materna prenatal está positivamente relacionada con problemas de regulación en el bebé que se expresan en un rendimiento menor en la Neonatal Behavior Assessment Scale (Rieger et al., 2004; Brouwers, Van Baar y Pop, 2001) y en otras pruebas neurológicas (Lou et al., 1994).

En diversos estudios prospectivos se han encontrado asociaciones entre el estrés prenatal y problemas cognitivos y socioemocionales en la temprana infancia. Bebés de madres con altos niveles de ansiedad prenatal han mostrado interacciones menos positivas con sus madres (Field et al., 1985), más afecto negativo y actividad motora cuando se les presentan juguetes nuevos (Davis et al., 2004), mayor irritabilidad y dificultad (Van den Bergh, 1990; Huizink, Robles de Medina, Mulder, Visser y Buitelaar, 2003), menos habilidades lingüísticas (Laplante et al., 2004), y puntuaciones más bajas en el Bayley Mental Development Index (Huizink et al., 2003). Los hallazgos de un relevante estudio longitudinal (Van den Bergh et al., 2005) sugieren que niveles elevados de ansiedad-estado en la madre a las 12-22 semanas de gestación están relacionados con un estilo cognitivo impulsivo y puntuaciones inferiores en pruebas de inteligencia cuando los niños alcanzan 14-15 años de edad. Es además importante destacar los resultados del estudio longitudinal llevado a cabo por Van den Bergh y Marcoen (2004), en el que encontraron que la ansiedad prenatal durante el embarazo explicó el 22% de la varianza en los síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños de 8-9 años. Otros estudios también han encontrado relación entre ansiedad materna prenatal y TDAH, y mayores dificultades en la regulación de la atención (O'Connor, Heron, Golding, Beveridge y Glover, 2002; Huizink et al., 2003).

Los hallazgos de estos estudios pudieran ser explicados por factores como la transmisión de una susceptibilidad genética a la ansiedad, el efecto de la ansiedad postparto -esto es, madres que continúan bajo los efectos del estrés-, el efecto de la ansiedad pre o postnatal en la percepción materna del comportamiento infantil, o la influencia de otras variables asociadas como un mayor consumo de tabaco o alcohol durante el embarazo o una mayor presencia de conductas negligentes o agresiones físicas hacia el bebé que pudieran haber afectado negativamente el proceso de desarrollo cerebral (Van den Bergh, 1990). Sin embargo, es importante precisar que, aunque tales factores son claramente importantes para explicar las dificultades observadas en el funcionamiento postnatal, la investigación sugiere que el estrés prenatal tiene también un efecto significativo (Glover, 2011). En esta línea se sitúan los resultados de Van den Bergh et al. (2005), por ejemplo, que controlando el efecto de la ansiedad, depresión y estrés postnatal, encontraron una fuerte asociación entre la ansiedad materna prenatal y problemas de regulación en el niño. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que existe una *programación fetal* debida al estrés o ansiedad maternos y que los efectos de este ambiente prenatal interactúan con factores genéticos para determinar el fenotipo en el nacimiento.

La hipótesis de la *programación fetal* (Barker, 2002; Barker, Forsen, Eriksson y Osmond, 2002) postula que el ambiente uterino puede alterar el desarrollo del feto durante períodos particularmente sensibles. Según esta hipótesis, la calidad de vida intrauterina (1) *programaría* un determinado grado de susceptibilidad del individuo para desarrollar enfermedades posteriores, y (2) tendría tanta importancia como la carga genética en la predicción del desempeño físico y mental futuro. Según este planteamiento, en el proceso de desarrollo fetal hay períodos críticos de vulnerabilidad hacia condiciones adversas o desfavorables. Estos períodos vulnerables se producen en diferentes tiempos para diferentes tejidos y órganos, siendo las células con más rápida división las que se encuentran en mayor riesgo.

La hipótesis de la programación fetal incluye, además, varias ideas clave. Primero, los efectos de las condiciones en el útero son persistentes. Segundo, los efectos en la salud pueden permanecer latentes durante muchos años. Tercero, esta programación fetal se produce a través de la influencia del ambiente uterino en el epigenoma, un proceso biológico aún no completamente desentrañado.

El epigenoma puede ser concebido como una serie de interruptores o conmutadores que hacen que determinadas partes del genoma se expresen o no, pudiendo ser el período intrauterino especialmente importante para colocar o ajustar esos interruptores (Petronis, 2010). La hipótesis de la programación fetal incluye la idea

de que los cambios en el epigenoma fetal producidos en el útero tendrían una finalidad adaptativa -recogida en el concepto de *predictive adaptive response* (Gluckman y Hanson, 2005)-. En un ambiente desfavorable, el organismo en desarrollo intentaría compensar y adaptarse a las deficiencias con el objetivo último de aumentar las probabilidades de supervivencia. Sin embargo, este “esfuerzo” tendría “un precio”, que incluiría el hecho de que cuando las condiciones postnatales fueran diferentes a aquellas para las que el feto se preparó, surgirían problemas. Así, por ejemplo, una nutrición inadecuada en el útero *programaría* al feto a adquirir determinadas características metabólicas que podrían conducir a desarrollar enfermedades posteriores. Parece haber datos que señalan que los individuos privados de alimento en el útero, que se adaptan a esa circunstancia adversa, son más propensos en el estado adulto a sufrir de sobrepeso y trastornos relacionados como problemas cardiovasculares y diabetes (Barker, 2002).

Los hijos de madres con un elevado grado de ansiedad o estrés durante el embarazo parecen desarrollar alteraciones en el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (eje HHA) dirigidas a dotarles de una mayor capacidad de alerta y sensibilidad a potenciales amenazas de su entorno tras el nacimiento. Sin embargo, esta hipervigilancia y desplazamiento en la atención pueden resultar desadaptativas (Talge, Neal y Glover, 2007). Las alteraciones en el eje HHA tenderían a mantenerse a largo plazo, como lo sugieren los resultados de estudios que han encontrado, por ejemplo, una asociación entre la ansiedad materna prenatal y las concentraciones matinales de cortisol en niños de diez años (O'Connor et al., 2005) o los niveles de cortisol en respuesta a estresores moderados en bebés de seis meses (Huot, Brennan, Stowe, Plotsky y Walker, 2004). La hipótesis más aceptada sobre cómo se produce este proceso sugiere que cuando hay un nivel anormalmente alto de hormonas maternas generadas por el estrés, glucocorticoides en particular, éstas pueden cruzar la placenta y afectar al desarrollo cerebral y sistema nervioso fetal (Gitau, Cameron, Fisk y Glover, 1998; Van den Bergh et al., 2005).

Los resultados de diferentes estudios parecen sugerir que distintas etapas gestacionales pueden presentar una mayor vulnerabilidad para la aparición de determinados tipos de problemas. Así, por ejemplo, se ha encontrado relación entre una mayor vulnerabilidad a trastornos esquizofrénicos y situaciones de estrés extremo en el primer trimestre de gestación, o entre TDAH y estrés prenatal en fases posteriores del embarazo (Glover, 2011). Otros estudios han encontrado una mayor vulnerabilidad al estrés prenatal en la décima semana para síntomas de TDAH a los siete años de edad (Rodríguez y Bohlin, 2005), los primeros tres meses para emocionalidad negativa a la edad de cinco años (Martin, Noyes, Wisenbaker y Huttunen, 1999), los primeros seis meses para problemas en las capacidades intelectuales a los dos años de edad (Laplante et al., 2004), los primeros seis meses para trastornos a la edad de 8-9 años y funcionamiento cognitivo a la edad de 14-15 (Van den Bergh y Marcoen, 2004), etc. La variabilidad de resultados de estos estudios puede indicar que hay diferentes mecanismos que operan en diferentes etapas de la gestación o pueden ser consecuencia de diferencias metodológicas entre estudios, incluyendo las medidas utilizadas para medir el estrés o ansiedad maternos (Van den Bergh et al., 2005). Ésta es un área que requiere claramente más investigación.

Tampoco está claro si la ansiedad y estrés materno prenatal afecta de manera diferencial a niños y niñas. La mayoría de estudios no han explorado esta cuestión. Los hallazgos de algunas investigaciones sugieren una mayor vulnerabilidad en los varones (O'Connor et al., 2002). Sin embargo, los resultados del estudio realizado por O'Connor, Heron, Golding y Glover (2003) sugieren una posible interacción entre sexo y desarrollo: mientras que los efectos de la ansiedad prenatal en los síntomas de TDAH a la edad de cuatro años fueron observados únicamente en varones, las diferencias desaparecieron cuando estos mismos niños fueron evaluados a los siete años de edad, momento en que varones y mujeres mostraron un riesgo más elevado e idéntico de desarrollar este tipo de síntomas.

Reversibilidad de los Efectos Neurológicos del Estrés Tóxico Pre y Postnatal

Los efectos negativos del estrés tóxico en la arquitectura cerebral no son siempre irreversibles. Algunas revisiones sugieren que determinadas intervenciones –por ejemplo, provisión de apoyo económico y emocional a los niños, terapia conductual y farmacológica en edades superiores- pueden conseguir una mejor regulación del eje HHA, con la consiguiente mejora en el ajuste comportamental y emocional (Gunnar et al.,

2009). Sin embargo, otros estudios parecen indicar que los efectos de experiencias adversas extremadamente intensas, particularmente la privación cognitiva y emocional severa y prolongada en la temprana infancia, pueden resultar irreversibles (Mustard, 2006).

Investigaciones con animales han mostrado que ciertos tipos de modificaciones epigenéticas que se pensaba que eran permanentes pueden ser revertidas bajo ciertas condiciones (Champagne y Curley, 2009; Szyf, 2009). Además, estas investigaciones señalan que los efectos de la exposición prenatal a situaciones estresantes podrían ser remediadas con un ambiente postnatal de crianza positivo. En primer lugar, hay datos que señalan que los animales que reciben lo que se puede entender por cuidado parental óptimo muestran una reducción en los efectos comportamentales del estrés (Meaney, 2001; O'Donnel, Larocque, Seckl y Meaney, 1994). Los efectos beneficiosos de las experiencias positivas postnatales -ya hayan ocurrido de manera natural o a través de manipulación experimental- son tan potentes como los de las experiencias negativas pero en sentido contrario. En segundo lugar, los efectos beneficiosos de un cuidado postnatal positivo y del estrés prenatal parecen tener efectos opuestos en el eje HHA (Vallee et al., 1999). De éstos y otros hallazgos se puede pensar que los efectos adversos del estrés prenatal en las crías quedarían atenuados por un cuidado parental positivo posterior (Barros et al., 2004; Maccari et al., 1995; Smythe, McCormick y Meaney, 1996).

En el caso de humanos, hay investigaciones que indican que los efectos negativos del estrés prenatal en el desarrollo cerebral fetal podrían ser moderados por el efecto de variables como el apego. Los resultados de un reciente estudio longitudinal llevado a cabo con 125 diadas madre-hijo se sitúan en esta línea (Bergman, Sarkar, Glover y O'Connor, 2010; Bergman, Sarkar y O'Connor, 2008). Los resultados de este estudio mostraron una asociación inversa entre el nivel de cortisol en el líquido amniótico medido a las 17 semanas de gestación y las puntuaciones de los niños a los 17 meses de vida en una escala de desarrollo cognitivo. Sin embargo, esta asociación quedó claramente moderada por una interacción con la calidad del apego materno-infantil. Mientras que el nivel de cortisol predijo -a través de una relación negativa- el desarrollo cognitivo en diadas madre-hijo con un apego inseguro, la relación entre ambas variables fue prácticamente nula en diadas con apego seguro. Además, esta interacción -y por tanto el efecto moderador del tipo de apego- fue independiente del efecto de otras variables psicosociales -eventos estresantes y complicaciones obstétricas- pre y postnatales evaluadas.

En el mismo estudio se evaluó, además, el temperamento de los mismos niños a través de la medición con metodología observacional en laboratorio de la intensidad de su reacción de miedo frente a una situación impredecible. Los resultados indicaron una asociación positiva entre el nivel de ansiedad materna prenatal y la intensidad del miedo expresado por los niños a los 17 meses de edad. Sin embargo, esta asociación quedó nuevamente moderada por una interacción con la calidad del apego materno-infantil. La relación entre el nivel de ansiedad materna y la intensidad del miedo del niño fue mucho mayor en las diadas madre-hijo con apego inseguro-ambivalente en comparación con las diadas con otros tipos de apego. Los resultados sugieren que un tipo de apego inseguro-ambivalente acentúa la relación entre la exposición a un alto nivel de estrés prenatal y la intensidad de miedo del niño evaluada a los 17 meses de vida.

Los resultados de este estudio longitudinal son muy relevantes porque son los primeros que proporcionan evidencia directa en humanos de que el efecto del nivel de cortisol prenatal materno -marcador del grado de ansiedad que experimenta la madre durante el embarazo- en el desarrollo cognitivo y emocional del niño puede ser moderado e incluso eliminado si éste dispone de un ambiente externo que le posibilita establecer un vínculo de apego seguro. También proporciona información relevante que sugiere que si un niño se desarrolla en un ambiente prenatal inadecuado -en este caso con niveles elevados de cortisol materno- y en los primeros momentos del desarrollo postnatal la relación que tiene con sus cuidadores desemboca en un tipo de apego inseguro-ambivalente, los efectos en el desarrollo se mantienen en periodos posteriores. No obstante, estos hallazgos deben ser confirmados y replicados con futuras investigaciones.

La Necesidad de un Cambio de Paradigma: De la Rehabilitación a la Intervención Temprana

De lo recogido en apartados previos podría concluirse lo siguiente:

1. Las alteraciones en el desarrollo emocional y cognitivo producidas por un ambiente pre y postnatal adverso parecen quedar *instaladas* en el funcionamiento cerebral del individuo a través de un proceso, en principio adaptativo a dicho ambiente pre y postnatal, pero desadaptativo para su rendimiento posterior. Desde una perspectiva organizacional del desarrollo cerebral y humano, las posibilidades de revertir esas alteraciones serán más limitadas a medida que transcurre el tiempo.
2. La forma más eficaz, y quizás la única, de evitar efectos negativos persistentes en el desarrollo es actuar de manera preventiva en los momentos más tempranos que sea posible tratando de evitar la aparición de las causas finales que desencadenan en estos resultados. En este caso, se trataría de evitar que se produzcan las experiencias adversas que parecen afectar desde momentos muy tempranos el desarrollo infantil pre y postnatal.
3. En caso de que no se pueda desarrollar una intervención verdaderamente preventiva y de que el impacto negativo del estrés ya se haya producido en la arquitectura cerebral, las intervenciones dirigidas a disminuir los factores de estrés, promover una crianza adecuada a las necesidades del niño y especialmente el desarrollo de una vinculación afectiva adecuada con figuras adultas estables de referencia –vínculos de apego seguro-, pueden proporcionar un beneficio importante en el desarrollo emocional y cognitivo. En todo caso, parece evidente que dichas intervenciones no preventivas en sentido estricto, deberían llevarse a cabo en los momentos más tempranos posibles del desarrollo.

El conocimiento que proporciona la investigación científica justifica la necesidad de un cambio de paradigma en los programas de intervención de los servicios sociales, y de la salud pública en general. Una buena parte del sistema público de servicios sociales y de salud está organizado para proporcionar servicios a los niños y a las familias cuando se empiezan a detectar problemas en las relaciones familiares (especialmente maltrato y negligencia infantil), en el desarrollo cognitivo, problemas comportamentales, consumo de sustancias, conductas delictivas, etc. Es posible, en base a los datos de que se dispone en la actualidad, que algunos de estos problemas tengan su origen en el tipo de ambiente y en las interacciones que estos niños han tenido en momentos muy tempranos de su desarrollo. Y es posible que, en muchos casos, las intervenciones que se llevan a cabo en fases avanzadas de desarrollo del problema tengan, por las razones expuestas más arriba, pocas posibilidades de revertir la influencia de las causas que las producen -por ejemplo, alteraciones en la arquitectura cerebral del eje HHA, que dificultan el control y organización de funciones cognitivas y emocionales complejas-.

Un número importante de investigaciones llevadas a cabo con metodología muy rigurosa proporcionan argumentos para creer que algunos programas cuidadosamente diseñados para mejorar el cuidado parental temprano del niño pueden tener efectos significativos en un amplio rango de aspectos del desarrollo infantil (para una revisión exhaustiva de este tipo de programas, ver Olds, Sadler y Kitzman, 2007). Algunos de ellos confirman el mantenimiento de resultados positivos una vez finalizada la intervención, incluso durante la adolescencia y madurez temprana.

Un número importante de estos programas llevan a cabo su intervención en el domicilio familiar y se inician durante el embarazo o en los primeros días tras el nacimiento del niño. Probablemente uno de los programas con más amplia implantación en Estados Unidos ha sido el *Healthy Start*. Más bien se trata de un grupo de programas que tienen como modelo el programa original llevado a cabo en Hawaii (Duggan et al., 1999), que se ha ido adaptando en los diferentes lugares en que se ha aplicado (Bugental et al., 2002; Duggan et al., 2004; Landsverk et al., 2002; Mitchell-Herzfeld, Izzo, Greene, Lee y Lowenfels, 2005). El *Healthy Start* tiene como uno de sus objetivos más importantes la prevención del maltrato y negligencia infantil. Sus resultados han sido muy variados y no en todos los casos lo positivos que se esperaban. La revisión llevada a cabo por el Washington State Institute for Public Policy (Aos, Lieb, Mayfield, Miller y Pennucci, 2004) concluye que estos programas no alcanzan los resultados esperados y que sus costes tienden a ser mayores que los beneficios obtenidos. Entre los resultados de las evaluaciones de este programa destaca la alta tasa de abandonos.

Hay muchos otros programas que han sido diseñados para evitar las consecuencias negativas de la exposición de los niños -antes o después del nacimiento- a situaciones adversas: *Parents as Teachers* (Parents as Teachers National Center, 2005), *Early Head Start* (Love et al., 2002), *UCLA Family Development Project* (Heinicke et al., 1999; Heinicke, Fineman, Ponce y Guthrie, 2001). Pero quizás sea importante para los objetivos de este texto presentar de manera muy breve los resultados de dos programas que han alcanzado cierta

relevancia por razones diferentes: el *Comprehensive Child Development Program* y el *Nurse-Family Partnership Program*. El segundo de ellos es presentado de manera más detallada en otro artículo de este mismo número.

La puesta en marcha del *Comprehensive Child Development Program* (Gilliam, Ripple, Zigler y Leiter, 2000) parte de una iniciativa del gobierno estadounidense dirigida a mejorar las oportunidades de los niños de familias de bajos ingresos. Se aplica por paraprofesionales que visitan a las familias en su domicilio y tratan de mejorar su autosuficiencia económica, el cuidado que recibe el niño, su salud y su desarrollo. El programa se puso en marcha de forma generalizada pero sin disponer de un modelo normalizado para dicha intervención ni haber llevado a cabo previamente estudios piloto ni evaluaciones formativas que permitieran haber *purificado* el programa. Las evaluaciones llevadas a cabo con diseño experimental de la aplicación del programa en 24 lugares a un total de más de 2,000 familias señalaron que, aunque la tasa de abandonos fue aceptable, apenas se encontraron diferencias sustanciales en ningún ámbito del desarrollo entre los niños que habían recibido el programa y los que no (Goodson, Layzer, St. Pierre, Bernstein y Lopez, 2000). Se trata de un ejemplo de un programa al que se proporcionó una importante financiación estatal y que cuando fue evaluado se observó que no se habían obtenido los resultados esperados y que los recursos invertidos no tuvieron ninguna eficacia. Probablemente estos malos resultados se debieran a la ausencia de un modelo teórico previo o de un patrón unificado del procedimiento de intervención, pero sobre todo a la falta de aplicaciones piloto controladas en las que se hubiera podido valorar previamente su eficacia. La mayor enseñanza de esta experiencia se centra en la demostración de que no cualquier programa preventivo alcanza los resultados esperados y que la única manera de conocerlo es sometiéndolo a una evaluación rigurosa.

Otro ejemplo importante de programa preventivo cuyos resultados sí han sido positivos es el *Nurse-Family Partnership Program* (NFP; Olds, 2002, 2006). Este programa se enmarca dentro de los programas preventivos selectivos, que proponen actuaciones dirigidas a personas consideradas alto-riesgo para desarrollar el problema que se trata de evitar. El NFP desarrolla su intervención en forma de visitas en el domicilio y se lleva a cabo por parte profesionales con formación especializada que intervienen con los padres y madres y los niños proporcionándoles apoyo, educación e información para prevenir situaciones de maltrato infantil, promover la salud del niño, y mejorar las habilidades parentales y la calidad de vida de las familias. Se inicia en el embarazo y se prolonga hasta que el niño tiene dos años de edad. El programa se centra en el control de la salud personal de la madre -mantenimiento de la salud, nutrición y ejercicio, abuso de sustancias y salud mental-, la salud ambiental -hogar, trabajo, centros educativos y vecindario-, el desarrollo vital posterior -planificación familiar, educación y modo de vida-, el ejercicio del rol materno -conductas de maternaje, cuidados físicos, atención emocional y conductual del niño-, la potenciación de las relaciones sociales y familiares, y la conexión de las familias con los servicios que necesiten.

En la actualidad hay mucha información disponible sobre los resultados de este programa, con seguimientos que llegan hasta cuando los niños tienen entre los 15 y 19 años de edad. En los informes de evaluación del Programa NFP aparecen abundantes resultados positivos significativos: reducción en los nacimientos prematuros y en los posteriores embarazos de alto-riesgo, mejora en la salud y el desarrollo de los niños -lesiones accidentales, visitas a urgencias hospitalarias- y en los problemas emocionales o comportamentales a la edad de seis años, y reducción de los casos de maltrato infantil a los 15 años y en la actividad delictiva en la adolescencia. El programa parece haber alcanzado también resultados positivos en otros aspectos como, por ejemplo, los ingresos de las madres, la incidencia de violencia doméstica y la presencia de síntomas depresivos en las madres.

Implicaciones Sociales y Económicas

El modelo económico conocido como la *Teoría del Capital Humano* puede ser un marco útil para unificar algunas de las conclusiones que surgen a partir de los datos de que se dispone sobre los efectos de la calidad de la temprana infancia en el desarrollo a lo largo de la vida (Kilburn y Karoly, 2008). En este modelo, se define el *capital humano* como “el conjunto de actividades que influyen en los ingresos económicos y psicológicos que se consiguen aumentando la competencia de las personas” (Becker, 1975, p. 9). En conjunto,

el capital humano abarca todo lo relacionado con la capacidad productiva de las personas y puede incluir conocimientos, salud, experiencia, competencias y otras características. En los modelos económicos se utiliza el término *proceso de producción de capital humano* para referirse al desarrollo a lo largo del tiempo de dichas competencias en cada persona que forma parte de una sociedad.

Las evidencias empíricas acumuladas-algunas de las cuales han sido expuestas en este artículo -permiten extraer algunas conclusiones:

1. Las competencias cognitivas y emocionales más importantes del ser humano se construyen a partir de la adquisición previa de algunas capacidades básicas y en base al desarrollo de una arquitectura cerebral adecuada adquirida en épocas muy tempranas del desarrollo, con especial importancia de las fases prenatales.
2. Hay evidencias empíricas solventes que confirman la relación causal entre la presencia de situaciones gravemente adversas -el denominado estrés tóxico- en las primeras fase del desarrollo humano y alteraciones o dificultades en la adquisición de algunas de las competencias cognitivas, emocionales y sociales más importantes para el desarrollo humano.
3. Los principios básicos de la neurociencia y el conocimiento sobre la formación de las competencias humanas indica que los remedios puestos en marcha en fases avanzadas del desarrollo para niños muy vulnerables producirán resultados mucho menos favorables y de mayor coste que las intervenciones apropiadas llevadas a cabo en épocas tempranas del desarrollo.
4. Existe un importante cuerpo de investigación evaluativa muy rigurosa -alguna de ella expuesta en éste y otros artículos de este volumen- que muestra que algunos programas de prevención y tratamiento tempranos -prenatales y en la temprana infancia- son capaces, si se llevan a cabo de la manera adecuada, de:
 - a) producir efectos positivos duraderos en el desarrollo, evitar el efecto que dichas situaciones adversas hubieran tenido sin la intervención y, por tanto, mejorar el bienestar físico y psicológico de las personas, y
 - b) generar un ahorro importante a la sociedad en la medida en que (1) aumenta el capital humano con el que dicha sociedad puede generar progreso y (2) evita un gasto importante en programas de tratamiento tardíos a los que en muchos casos sólo se les pueden pedir resultados muy limitados.

En la actualidad hay un importante número de grupos de expertos vinculados a entidades de gran relevancia (Heckman, 2006, 2008; Knudsen, Heckman, Cameron y Shonkoff, 2006; National Scientific Council on the Developing Child, 2004, 2007; RAND Corporation, 2005, 2008; Washington State Institute on Public Policy, 2011, 2012) que tratan de apoyar la puesta en marcha de políticas eficaces de intervención en la temprana infancia utilizando los argumentos señalados anteriormente. Todos ellos se apoyan en evidencias empíricas solventes y en información proveniente de investigaciones llevadas a cabo con altos niveles de exigencia metodológica. En las publicaciones de todos estos grupos de expertos se subraya que todas las intervenciones preventivas llevadas a cabo en la temprana primera para tratar de evitar los efectos negativos de ambientes muy adversos pre y perinatales constituyen una forma de inversión social que mejora el bienestar individual de las personas beneficiadas, mejora el bienestar social general, mejora los ingresos de una sociedad en la medida en que puede mejorar la calidad de su capital humano, y reduce gastos muy importantes de programas sociales tardíos de limitada eficacia (protección de menores gravemente maltratados, tratamientos psiquiátricos, internamiento de jóvenes, prisiones, ayudas sociales para alimentación y vivienda, etc.).

Referencias

- Aos, S., Lieb, R., Mayfield, J., Miller, M., & Pennucci, A. (2004). *Benefits and costs of prevention and early intervention programs for youth*. Olympia, WA: Washington State Institute for Public Policy.
- Barker, D. (2002). Fetal programming of coronary of heart disease. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism*, 13, 364-368.
- Barker, D., Forsen T., Eriksson, J., & Osmond C. (2002). Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: A longitudinal study. *Journal of Hypertension*, 20, 1951-1956.

- Barros, V., Berger, M., Martijena, I., Sarchi, M., Perez, A., Molina, V., ... Antonelli, M. (2004). Early adoption modifies the effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain. *Journal of Neuroscience Research*, 76, 488-496.
- Becker, G. (1975). *Human Capital: A theoretical and empirical analysis, with special reference to education*. New York: National Bureau of Economic Research.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., & O'Connor, T. (2010). Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *British Journal of Psychiatry*, 67, 1026-1032.
- Bergman, K., Sarkar, P., & O'Connor, T. (2008). Quality of child-parent attachment moderates the impact of antenatal stress on child fearfulness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49, 1089-1098.
- Brouwers, E., Van Baar, A., & Pop, V. (2001). Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. *Infant Behavior Development*, 24, 95-106.
- Bugental, D., Ellerson, P., Lin, E., Rainey, B., Kokotovic, A., & O'Hara, N. (2002). A cognitive approach to child abuse prevention. *Journal of Family Psychology*, 16, 243-258.
- Caspi, A., Harrington, H., Moffitt, T. E., Milne, B. J., & Poulton, R. (2006). Socially isolated children 20 years later: Risk of cardiovascular disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 160, 805-11
- Champagne, F., & Curley, J. (2009). Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 593-600.
- Child Welfare Information Gateway (2009). *Understanding the effects of maltreatment on early brain development*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
- Cicchetti, D. (1989). How research on child maltreatment has informed the study of child development: Perspectives from developmental psychopathology. In D. Cicchetti & V. Carlson (Eds.), *Child maltreatment. Theory and research on the causes and consequences of child abuse and neglect* (pp. 377-431). Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press.
- Cicchetti, D., & Toth, S. L. (2005). Child maltreatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 409-438.
- Davis, E. P., Snidman, N., Wadhwa, P. D., Glynn, L. M., Schetter, C. D., & Sandman, C. A. (2004). Prenatal maternal anxiety and depression predict negative behavioral reactivity in infancy. *Infancy*, 6, 319-331.
- Duggan, A., McFarlane, E., Fuddy, L., Burrell, L., Higman, S., Windham, A., & Sia, C. (2004). Randomized trial of a statewide home visiting program: Impact in preventing child abuse and neglect. *Child Abuse & Neglect*, 28, 597-622.
- Duggan, A., McFarlane, E., Windham, A., Rohde, C., Salkever, D., & Fuddy, L. (1999). Evaluation of Hawaii's Healthy Start Program. *The Future of Children*, 9, 66-90.
- De Bellis, M. D. (2005). The psychobiology of neglect. *Child Maltreatment*, 10, 150-172.
- Field, T., Sandberg, D., Garcia, R., Vega-Lahr, N., Goldstein, S., & Guy, L. (1985). Pregnancy problems, postpartum depression and early mother-infant interactions. *Developmental Psychology*, 21, 1152-1156.
- Finkelhor, D. (1995). The victimization of children: A developmental perspective. *American Journal of Orthopsychiatry*, 65, 177-193.
- Finkelhor, D., Ormrod, R. K., & Turner, G. A. (2007). Poly-victimization: A neglected component in child victimization. *Child Abuse & Neglect*, 31, 7-26.
- Gilbert, R., Widom, C. S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., & Janson, S. (2009). Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *The Lancet*, 373, 68-81.
- Gilliam, W., Ripple, C., Zigler, E., & Leiter, V. (2000). Evaluating child and family demonstration initiatives: Lessons from the Comprehensive Child Development Program. *Early Childhood Research Quarterly*, 15, 41-60.
- Gitau, R., Cameron, A., Fisk, N., & Glover, V. (1998). Fetal exposure to maternal cortisol. *The Lancet*, 352, 707-708.
- Glover, V. (2011). The effects of prenatal stress on child behavioural and cognitive outcomes start at the beginning. In R. E. Tremblay, R. G. Barr, R. De V. Peters, & M. Boivin (Eds.), *Encyclopedia of Early Childhood Development*. Retrieved from <http://www.child-encyclopedia.com/documents/GloverANGxp1-Original.pdf>
- Gluckman, P., & Hanson, M. (2005). *The fetal matrix: Evolution, development and disease*. New York: Cambridge University Press.
- Goodson, B., Layzer, J., St. Pierre, R., Bernstein, L., & Lopez, M. (2000). Effectiveness of a comprehensive five-year family support program on low-income children and their families: Findings from the CCDP. *Early Childhood Research Quarterly*, 15, 5-39.

- Gunnar, M. R., & Fisher, P. A. (2006). Bringing basic research on early experience and stress neurobiology to bear on preventive interventions for neglected and maltreated children. *Development and Psychopathology*, *18*, 651-677.
- Gunnar, M. R., Herrera, A., & Hostinar, C. E. (2009). Stress and early brain development. In R. E. Tremblay, R. G. Barr, R. De V. Peters, & M. Boivin (Eds.), *Encyclopedia of Early Childhood Development*. Retrieved from <http://www.child-encyclopedia.com/pages/PDF/Gunnar-Herrera-HostinarANGxp.pdf>
- Gunnar, M. R., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, *58*, 147-173.
- Heckman, J. (2006). Skill formation and the economics of investing in disadvantaged children. *Science*, *312*, 1900-1902.
- Heckman, J. (2008). School, skills, and synapses. *Economic Inquiry*, *46*, 289-324.
- Heinicke, C., Fineman, N., Ponce, V., & Guthrie, D. (2001). Relationship-based intervention with at-risk mothers: Outcome in the second year of life. *Infant Mental Health Journal*, *22*, 431-462.
- Heinicke, C., Fineman, N., Ruth, G., Rechia, S., Guthrie, D., & Rodning, C. (1999). Relationship-based intervention with at-risk mothers: Outcome in the first year of life. *Infant Mental Health Journal*, *22*, 431-462.
- Higgins, D. J., & McCabe, M. P. (2001). Multiple forms of child abuse and neglect: Adult retrospective reports. *Aggression and Violent Behavior*, *6*, 547-578.
- Horwitz, A. V., Widom, C. S., McLaughlin, J., & White, H. R. (2001). The impact of childhood abuse and neglect on adult mental health: A prospective study. *Journal of Health and Social Behavior*, *42*, 184-201.
- Huizink, A., Robles de Medina, P., Mulder, E., Visser, G., & Buitelaar, J. (2003). Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*, 1025-1036.
- Huot, R., Brennan, P., Stowe, Z., Plotsky, P., & Walker, E. (2004). Negative effects in offspring of depressed mothers are predicted by infant cortisol levels at 6 months and maternal depression during pregnancy, but not postpartum. *Annual New York Academy of Science*, *1032*, 234-236.
- Kilburn, M., & Karoly, L. (2008). *The economics of early childhood policy. What the dismal science has to say about investing in children*. Santa Monica, CA: RAND Corporation.
- Knudsen, E., Heckman, J., Cameron, J., & Shonkoff, J. (2006). Economic, neurobiological and behavioral perspectives on building America's Future Workforce. *PNAS*, *103*, 10155-10162.
- Landsverk, J., Carrillo, T., Connelly, C., Ganger, W., Slymen, D., & Newton, R. (2002). *Healthy Families San Diego clinical trial technical report*. San Diego, CA: San Diego Children's Hospital and Health Center.
- Laplante, D., Barr, R., Brunet, A., Du Fort, G., Meaney, M., Saucier, J., ... King, S. (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatric Research*, *56*, 400-410.
- Lou, H., Hansen, D., Nordentoft, M., Pryds, O., Jensen, F., Nim, J., & Hemmingsen, R. (1994). Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Development Medical of Child Neurology*, *36*, 826-832.
- Love, J., Kisker, E., Ross, C., Schochet, P., Brooks-Gunn, J., & Paulsell, D. (2002). *Making a difference in the lives of infants and toddlers and their families: the impact of early head start*. Princeton, NJ: Mathematica Policy Research.
- Maccari, S., Piazza, P., Kabbaj, M., Barbazanges, A., Simon, H., & Le Moal, M. (1995). Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *Journal of Neuroscience*, *15*, 110-116.
- Martin, R., Noyes, J., Wisenbaker, J., & Huttunen, M. (1999). Prediction of early childhood negative emotionality and inhibition from maternal distress during pregnancy. *Merrill Palmer Quarterly*, *45*, 370-391.
- McCain, M. N., Mustard, J. F., & McCuaig, K. (2011). *Early years study 3. Making decisions, taking action*. Toronto: Margaret & Wallace McCain Family Foundation.
- McCrary, E., De Brito, S.A., & Viding, E. (2010). Research review: The neurobiology and genetics of maltreatment and adversity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *51*, 1079-1095.
- Meaney, M. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 1161-1192.
- Middlebrooks, J. S., & Audage, N. C. (2008). *The effects of childhood stress on health across the lifespan*. Atlanta, GA: National Center for Injury Prevention and Control.
- Mitchell-Herzfeld, S., Izzo, C., Greene, R., Lee, E., & Lowenfels, A. (2005). *Evaluation of the Healthy Families New York: First year program impact*. New York: Office of Children and Families Services Bureau of Evaluation and Research.

- Mustard, J. F. (2006). *Early child development and experience-based brain development – The scientific underpinnings of the importance of early child development in a globalized world*. Washington, DC: The Brookings Institution.
- Mustard, J. F. (2010). Early brain development and human development. In R. E. Tremblay, R. G. Barr, R. De V. Peters, & M. Boivin (Eds.), *Encyclopedia of early childhood development*. Retrieved from <http://www.child-encyclopedia.com/pages/PDF/MustardANGxp.pdf>
- National Scientific Council on the Developing Child (2004). *Young children develop in an environment of relationships* (Working paper 1). Harvard University: Author.
- National Scientific Council on the Developing Child (2005). *Excessive stress disrupts the architecture of the developing brain* (Working paper 3). Harvard University: Author.
- National Scientific Council on the Developing Child (2007). *The timing and quality of early experiences combine to shape brain architecture* (Working paper 5). Harvard University: Author.
- National Scientific Council on the Developing Child (2010). *The foundations of lifelong health are built in early childhood*. Harvard University: Author.
- Olds, D. L. (2002). Prenatal and infancy home visit by nurses: From randomized trials to community replication. *Prevention Science*, 3, 153-172.
- Olds, D. L. (2006). The Nurse-Family Partnership: An evidence-based preventive intervention. *Infant Mental Health Journal*, 27, 5-25.
- Olds, D., Sadler, L., & Kitzman, H. (2007). Programs for parents of infants and toddlers: Recent evidence from randomized trials. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48, 355-391.
- O'Connor, T., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., & Glover, V. (2005). Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biological Psychiatry*, 58, 211-217.
- O'Connor, T., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., & Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children behavioral/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *British Journal of Psychiatry*, 180, 502-508.
- O'Connor, T., Heron, J., Golding, J., & Glover, V. (2003). Maternal antenatal anxiety and behavioral/emotional problems in children: A test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44, 1025-1036.
- O'Donnel, D., Larocque, S., Seckl, J., & Meaney, M. (1994). Postnatal handling alters glucocorticoid, but not mineral-corticoid messenger RNA expression in the hippocampus of adult rats. *Molecular Brain Research*, 26, 242-248.
- Parents as Teachers National Center (2005). *The shape of things to come: 2005 annual report*. St. Louis, MO: Author.
- Pechtel, P., & Pizzagalli, D. A. (2011). Effects of early life stress on cognitive and affective function: An integrated review of human literature. *Psychopharmacology*, 214, 55-70.
- Perry, B. D. (2002). Childhood experience and the expression of genetic potential: What childhood neglect tells us about nature and nurture. *Brain and Mind*, 3, 79-100.
- Petronis, A. (2010). Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, 465, 721-727.
- RAND Corporation (2005). *Proven benefits of early childhood interventions*. Retrieved from http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_briefs/2005/RAND_RB9145.pdf
- RAND Corporation (2008). *What does economics tell us about early childhood policy?* Retrieved from http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_briefs/2008/RAND_RB9352.pdf
- Rieger, M., Pirke, K. M., Buske-Kirschbaum, A., Wurmser, H., Papousek, M., & Helhammer, D. (2004). Influence of stress during pregnancy on neonatal behavior. *Annual New York Academy of Science*, 1032, 1-3.
- Rodriguez, A., & Bohlin, G. (2005). Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46, 246-254.
- Sameroff, A. J. (2000). Developmental systems and psychopathology. *Development and Psychopathology*, 12, 297-312.
- Schilling, E. A., Aseltine, R. H., & Gore, S. (2007). Adverse childhood experiences and mental health in young adults: A prospective study. *BMC Public Health*, 7, 7-30.
- Schilling, E. A., Aseltine, R. H., & Gore, S. (2008). The impact of cumulative childhood adversity on young adult mental health: Measures, models, and interpretations. *Social Science & Medicine*, 66, 1140-1151.
- Schneider, M., Moore, C. F., Kraemer, G. W., Roberts, A. D., & DeJesus, O. T. (2002). The impact of prenatal stress, fetal alcohol exposure, or both on development: perspectives from a primate model. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 285-298.

- Schneider, M., Roughton, E., Koehler, A., & Lubach, G. (1999). Growth and development following prenatal stress exposure in primates: An examination of ontogenetic vulnerability. *Child Development, 70*, 263-274.
- Shonkoff, J. P., Garner, A. S., & The Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, and Section on Developmental and Behavioral Pediatrics (2012). The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics, 129*, e232-e248.
- Shonkoff, J. P., & Philips, D. A. (2000). *From Neurons to Neighborhoods. The Science of Early Childhood Development*. Washington, DC: National Academy Press.
- Smythe, J. W., McCormick, C. M., & Meaney, M. J. (1996). Median eminence corticotrophin-releasing hormone content following prenatal stress and neonatal handling, *Brain Research Bulletin, 40*, 195-199.
- Szyf, M. (2009). Epigenetics, DNA methylation, and chromatin modifying drugs. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology, 49*, 243-263.
- Talge, N., Neal, C., & Glover, V. (2007). Antenatal stress and long-term effects on child neurodevelopment: How and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 48*, 245-261.
- Teicher, M. H., Andersen, S. K., Polcari, A., Anderson, C. M., Navalta, C. P., & Kim, D. M. (2003). The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 27*, 33-44.
- Twardosz, S., & Lutzker, J. R. (2010). Child maltreatment and the developing brain: A review of neuroscience perspectives. *Aggression and Violent Behavior, 15*, 59-68.
- Vallee, M., Maccari, S., Dellu, F., Simon, H., Le, M., & Mayo, W. (1999). Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: A longitudinal study in the rat. *European Journal of Neuroscience, 11*, 2906-2916.
- Van den Bergh, B. (1990). The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behavior. *Pre and Perinatal Psychology Journal, 5*, 119-130.
- Van den Bergh, B., & Marcoen, A. (2004). High antenatal maternal anxiety is related with ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8 and 9 years old. *Child Development, 13*, 1085-1097.
- Van den Berg, B., Mulder, E., Mennes, M., & Glover, V. (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioral development of the fetus and child: Links and possible mechanisms. A Review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 29*, 237-258.
- Wadhwa, P. D. (2005). Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology, 58*, 432-446.
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., & Garite, T. J. (2001). The neurobiology of stress in human pregnancy: Implications for prematurity and development of the fetal central nervous system. *Progress in Brain Research, 133*, 131-142.
- Wadhwa, P. D., Sandman, C. A., Porto, M., Dunkel-Schetter, C., & Garite, T. J. (1993). The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: A prospective investigation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 169*, 858-865.
- Washington State Institute on Public Policy (2011). *Return on Investment: Evidence-based options to improve statewide outcomes, July 2011 Update*. Retrieved from <http://www.wsipp.wa.gov/rptfiles/11-07-1201.pdf>
- Washington State Institute on Public Policy (2012). *Return on Investment: Evidence-based options to improve statewide outcomes, April 2012 Update*. Retrieved from <http://www.wsipp.wa.gov/rptfiles/12-04-1201.pdf>
- Watts-English, T., Fortson, B. L., Gibler, N., Hooper, S. R., & De Bellis, M. D. (2006). The psychobiology of maltreatment in childhood. *Journal of Social Issues, 4*, 717-736.