

ÍNDICE GENERAL

1. Planteamiento del problema	3
1.1. Descripción del problema	3
1.2. Delimitación del problema	3
1.3. Preguntas de investigación	3
2. Objetivos	4
2.1. Objetivo general	4
2.2. Objetivos específicos	4
3. Justificación	5
4. Marco teórico	7
4.1. Antecedentes y contextualización del problema de investigación	7
4.2. Neurodesarrollo	10
4.3. Procesos biológicos del desarrollo cerebral	11
4.3.1. Desarrollo cerebral en el período embrionario	12
4.3.2. Desarrollo cerebral en el período fetal	14
4.3.3. Desarrollo cerebral en el período postnatal	17
4.4. Modelo biopsicosocial del desarrollo infantil	19
4.4.1. Teorías principales	19
4.4.2. Relaciones cuidador-niño	22
4.4.3. Estrés y trauma infantil	23
4.5. Dominios del neurodesarrollo y teorías del desarrollo humano	25
4.6. Factores de riesgo y protección para el neurodesarrollo infantil	25
4.7. Intervenciones y programas de desarrollo infantil temprano	25
4.8. El contexto guatemalteco y el neurodesarrollo infantil	25
4.8.1. Sistema de salud y atención primaria	25
4.8.2. Programas nacionales de desarrollo infantil	25
4.8.3. Desafíos específicos de Quetzaltenango	25
4.9. Evaluación del neurodesarrollo	25

4.9.1. Herramientas de tamizaje	25
4.9.2. Dominios del neurodesarrollo	25
4.10. Retraso en el neurodesarrollo	25
4.11. Impacto a largo plazo del retraso en el neurodesarrollo	25
5. Población y métodos	26
5.1. Tipo y diseño de la investigación	26
5.2. Unidad de análisis	26
5.3. Población y muestra	26
5.4. Selección de los sujetos a estudio	27
5.5. Definición y operacionalización de variables	27
5.6. Hipótesis	32
5.7. Técnicas de recolección de información e instrumentos de medición	32
5.8. Plan de análisis de datos	33
5.9. Principios éticos en la investigación	34

SECCIÓN 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

1.2 Delimitación del problema

1.2.1. Ámbito geográfico:

1.2.2. Ámbito institucional:

1.2.3. Ámbito poblacional:

1.2.4. Ámbito temporal:

1.2.5. Ámbito temático:

1.3 Preguntas de investigación

- 1.3.1. ¿Qué patrones específicos de riesgo en los dominios del neurodesarrollo pueden identificarse mediante el Cuestionario Edades y Etapas 3 en niños menores de 5 años que asisten a servicios de atención primaria en Quetzaltenango?
- 1.3.2. ¿Cuál es la asociación entre factores socioeconómicos, demográficos, familiares y antecedentes perinatales con el riesgo de retraso en cada uno de los cinco dominios del neurodesarrollo evaluados mediante el ASQ-3 en niños menores de 5 años en Quetzaltenango?
- 1.3.3. ¿En qué medida el acceso a servicios de atención primaria durante los períodos prenatal y postnatal modifica la asociación entre factores de riesgo socioeconómicos y el desarrollo infantil temprano en los distintos dominios evaluados por el Cuestionario Edades y Etapas 3?

SECCIÓN 2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- 2.1.1. Establecer la asociación entre factores sociodemográficos, económicos, familiares y médicos con el riesgo en el neurodesarrollo en niños menores de 5 años que asisten a servicios de atención primaria en el distrito de Quetzaltenango, mediante evaluaciones con el “Cuestionario Edades y Etapas 3” durante 2025.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1. Clasificar los resultados del “Cuestionario Edades y Etapas 3” según grupos de edad para detectar patrones específicos de riesgo en los dominios del neurodesarrollo.
- 2.2.2. Evaluar la asociación entre factores socioeconómicos, demográficos, ambientales y antecedentes perinatales y el riesgo de retraso en el neurodesarrollo utilizando el “Cuestionario Edades y Etapas 3”.
- 2.2.3. Analizar la relación entre acceso a servicios de atención primaria durante el periodo prenatal y postnatal con la presencia de riesgo de retraso en el neurodesarrollo.

SECCIÓN 3. JUSTIFICACIÓN

Los trastornos del desarrollo, también conocidos como retrasos del desarrollo, constituyen un grupo heterogéneo de condiciones que afectan el aprendizaje, el lenguaje, el comportamiento o las habilidades motoras. [1] Estos retrasos se identifican cuando un niño no alcanza los hitos de desarrollo esperados en comparación con sus pares de la misma población [2]. Por ello es importante destacar que el retraso en el desarrollo no es un diagnóstico en sí mismo, sino un término descriptivo utilizado en la práctica clínica para indicar un fenotipo amplio que requiere una evaluación más detallada para determinar las áreas específicas de desarrollo afectadas. Hay tres tipos de retraso en el desarrollo basado en el número de dominios involucrados: 1) Retraso aislado en el desarrollo: involucra un solo dominio; 2) Múltiples retrasos en el desarrollo: 2 o más dominios o líneas de desarrollo afectados; y, 3) Retraso global en el desarrollo: retraso significativo en la mayoría de los dominios de desarrollo. [3] Aunque la etiología de la mayoría de los retrasos en el desarrollo es idiopática, cuando se identifica, puede incluir factores genéticos, ambientales y/o psicosociales. [4]

En Guatemala, según el informe de la línea de base de la Gran Cruzada Nacional por la Nutrición 2021/2022 de la Secretaría de Seguridad Alimentaria y Nutricional, solo el 1.9% de las madres de niños entre 2 y 5 años reportaron que sus hijos habían asistido alguna vez a un programa de primera infancia, y apenas el 0.6% asiste actualmente a un Centro Comunitario de Desarrollo Infantil Temprano. Más preocupante aún, solo el 49.8% de los niños de 24 a 59 meses se encuentran en el camino adecuado de desarrollo, salud, aprendizaje y bienestar psicosocial. [5]

A nivel global, según un reporte de UNICEF en 2023, se estima que 250 millones de niños menores de 5 años están en riesgo de no alcanzar su potencial de desarrollo. Aproximadamente 200 millones de niños menores de 5 años no están creciendo, no presentan un adecuado desarrollo global, debido a la desnutrición en la primera infancia. Además, más de 2 de cada 5 niños entre 3 y 4 años no reciben la estimulación temprana ni el cuidado parental adecuados. Como resultado de estas y otras amenazas, el 29% de los niños de 3 a 5 años no están logrando un desarrollo apropiado. [6]

El neurodesarrollo infantil es un proceso complejo y dinámico que sienta las bases para el futuro cognitivo, emocional y social de los individuos. En Quetzaltenango, Guatemala, existe una

brecha significativa en la investigación sobre los factores que influyen en el desarrollo neurológico de los niños menores de 5 años. Esta carencia de datos locales específicos obstaculizan la implementación de intervenciones efectivas y políticas públicas adecuadas.

Para llevar a cabo este estudio en Quetzaltenango, es necesario un equipo de 5 investigadores debido a la complejidad y el alcance de la muestra, la cual comprende 1,701 niños. La distribución del trabajo se detalla a continuación:

- Carga de trabajo y distribución: Cada investigador estará a cargo de evaluar aproximadamente 340 niños, lo cual permite una división equitativa para asegurar una atención detallada en cada caso. Esto es crucial para mantener la calidad de los datos y la consistencia en la recolección de información, aspecto necesario para la validez del estudio.
- Tiempo estimado de evaluación: Cada evaluación individual tomará alrededor de 30 a 50 minutos. Esto representa aproximadamente 1,417 horas en total o 283 horas por investigador. La presencia de 5 investigadores optimiza el proceso y asegura que las evaluaciones se realicen en el tiempo programado.
- Cobertura de múltiples puntos de atención: La investigación se llevará a cabo en tres servicios de atención primaria de Quetzaltenango: el Centro de Salud de Quetzaltenango, el Puesto de Salud de Pacajá y el Puesto de Salud de San José Chiquilajá.
- Atención a casos en riesgo: Los niños identificados con riesgo en el neurodesarrollo y sus padres o tutores recibirán plan educacional y material de apoyo para promover actividades de estimulación temprana en casa. El mismo lo llevará a cabo el investigador utilizando herramientas recomendadas por UNICEF.

En conclusión, la integración de un equipo de 5 investigadores permite abordar de manera exhaustiva y precisa los desafíos de la evaluación de neurodesarrollo en niños menores de 5 años en Quetzaltenango. Los resultados esperados no solo aportarán evidencia científica local, sino que también promoverán intervenciones que puedan mejorar el desarrollo integral de los niños, sensibilizando a las autoridades y profesionales de la salud sobre la importancia de intervenciones tempranas y costo efectivas en el desarrollo de la primera infancia.

SECCIÓN 4. MARCO TEÓRICO

4.1 Antecedentes y contextualización del problema de investigación

En un estudio transversal realizado por Mehner et al. (2019), titulado "La asociación de la puntuación de riesgo acumulativo con los resultados de ASQ-3 en una región rural empobrecida de Guatemala", se evaluó una muestra de conveniencia de 148 madres con niños de 12 a 52 meses de edad en una zona rural de Guatemala. El objetivo principal fue desarrollar una puntuación de riesgo compuesta por factores fácilmente obtenibles para diseñar intervenciones e identificar a los niños de alto riesgo que más se beneficiarían de estas. Se utilizaron encuestas de interacción madre-hijo y "Cuestionario Edades y Etapas 3" para evaluar el desarrollo. Los resultados mostraron que el 58 % de los niños tenían puntuaciones anormales en ≥ 1 dominio del ASQ-3, y el 35 % en ≥ 2 dominios. Se desarrollaron tres puntuaciones de riesgo: Riesgo Demográfico Materno (DR), Interacción Madre-Hijo (MCI) y Riesgo Combinado (CR). La probabilidad de tener ≥ 2 dominios con puntuaciones anormales aumentó significativamente con un puntaje DR creciente (OR, 1.46 [IC 95 %, 1.15-1.86] $p < 0.05$) y un puntaje CR creciente (OR, 2.08 [IC 95 %, 1.41-3.07], $p < 0.05$). Los autores concluyeron que un índice de riesgo acumulativo combinado de factores demográficos e interacciones madre-hijo parece ser una herramienta útil para predecir qué niños tienen puntuaciones anormales en múltiples dominios del desarrollo. [7]

En el contexto específico de Guatemala, un análisis del informe de la línea de base de la Gran Cruzada Nacional por la Nutrición 2021/2022 revela datos preocupantes: la cobertura de programas de primera infancia es extremadamente limitada, con apenas un 1.9 % de niños entre 2 y 5 años que han asistido alguna vez a estos programas. Más alarmante aún es que solo el 49.8 % de los niños guatemaltecos entre 24 y 59 meses muestran un desarrollo adecuado en las dimensiones de salud, aprendizaje y bienestar psicosocial [5]. Estos datos son consistentes con las observaciones de Mehner et al. [7] en zonas rurales de Guatemala, donde encontraron que el 58 % de los niños evaluados presentaban puntuaciones anormales en al menos un dominio del ASQ-3.

En una revisión sistemática y meta-análisis realizada por Wondmagegn et al. (2024), titulada "Prevalencia y determinantes del retraso del desarrollo entre los niños en países de ingresos bajos y medios: una revisión sistemática y un metanálisis", se analizaron 21 estudios primarios publicados entre 2010 y 2024, involucrando a un total de 54,067 niños en países de ingresos

bajos y medios. El objetivo principal fue evaluar la prevalencia combinada del retraso del desarrollo confirmado y sus determinantes entre los niños en estos países. Los resultados mostraron una prevalencia combinada de retraso del desarrollo del 18.83 % (IC 95 %: 15.53-22.12 %). En el análisis de subgrupos, se observó una alta prevalencia de retraso del desarrollo [26.69 % (IC 95 %: 15.78-37.60)] en estudios realizados en África. Los determinantes significativos del retraso del desarrollo fueron la educación materna [OR: 3.04; IC 95 % (2.05, 4.52)] y el bajo peso al nacer [OR: 3.61; IC 95 % (1.72, 7.57)]. Los autores concluyeron que la prevalencia combinada de retraso del desarrollo en países de ingresos bajos y medios era alta en comparación con los países de altos ingresos, especialmente en África, y que el nivel educativo materno y el peso al nacer estaban significativamente asociados con los retrasos del desarrollo. [8]

En un estudio transversal comunitario realizado en áreas urbanas de Etiopía por Delbiso et al. (2024), titulado "Desarrollo de la primera infancia y estado nutricional en la Etiopía urbana", se evaluaron 627 pares de madres e hijos de 12-36 meses de edad entre julio y septiembre de 2022. El desarrollo infantil temprano (DIT) se evaluó utilizando el "Cuestionario Edades y Etapas 3", mientras que el estado nutricional se determinó mediante mediciones antropométricas. Los resultados mostraron que los retrasos en los dominios del DIT eran comunes, especialmente en el dominio motor fino (41.9 %). Más de la mitad de los niños (52.8 %) presentaban retraso en el crecimiento. Se encontró que el retraso en el crecimiento y el bajo peso estaban asociados con retrasos en el DIT, mientras que la desnutrición aguda no lo estaba. Los niños con retraso en el crecimiento tenían más probabilidades de tener peores retrasos en el DIT en los dominios motor fino (OR = 1.54; IC 95 %: 1.11-2.15), motor grueso (OR = 1.47; IC 95 %: 1.05-2.04) y resolución de problemas (OR = 1.41; IC 95 %: 1.02-1.96) en comparación con los niños sin retraso en el crecimiento. De manera similar, los niños con bajo peso tenían más probabilidades de tener peores retrasos en el DIT en los dominios motor grueso (OR = 1.91; IC 95 %: 1.20-3.04) y motor fino (OR = 1.90; IC 95 %: 1.15-3.15) en comparación con los niños de peso normal. [9]

Domek et al. (2023) realizaron un estudio piloto para evaluar los efectos a largo plazo de una intervención simple con títeres de dedo para promover el desarrollo infantil temprano en el ámbito de atención primaria. La muestra incluyó 172 niños de familias principalmente de bajos ingresos, divididos en cohortes de intervención temprana (2 meses) y tardía (6 o 12 meses). Se utilizó el "Cuestionario Edades y Etapas 3" para evaluar el desarrollo infantil hasta los 36 meses. Los resultados mostraron que la intervención temprana se asoció con mejores trayectorias de desarrollo socioemocional en comparación con la intervención tardía (diferencia en pendiente de

0.12, $p=0.018$). También se observaron diferencias que se acercaron a la significancia estadística en comunicación ($p=0.056$) y en la puntuación combinada no motora ($p=0.052$). No se encontraron diferencias significativas en los dominios de resolución de problemas, motricidad gruesa y fina. Los autores concluyeron que la intervención con títeres de dedo puede proporcionar una forma simple, de bajo costo y escalable de fomentar interacciones cuidador-infante que promuevan el desarrollo del lenguaje y socioemocional, especialmente cuando se proporciona en la infancia temprana. Este estudio destaca la importancia de las intervenciones tempranas en atención primaria y su potencial impacto en el desarrollo infantil a largo plazo. [10]

En un estudio transversal, descriptivo y exploratorio realizado por Ramos y Della Barba (2021), titulado Cuestionarios de edades y etapas de Brasil en el seguimiento del desarrollo en la primera infancia, se analizaron 392 niños de 5 a 50 meses de edad que asistían a 6 Centros de Educación Infantil (CEIs) en un municipio del interior del estado de São Paulo, Brasil. El objetivo principal fue delinear el perfil del desarrollo global de los niños utilizando el “Cuestionario Edades y Etapas 3” edición Brasil (ASQ-BR) y verificar la aplicabilidad de este instrumento por parte de los maestros preescolares. Los resultados mostraron que la mayoría de los niños presentaron un desarrollo dentro de lo esperado, con los mejores desempeños en los dominios de Motricidad Gruesa (79.44 %), Comunicación (72.34 %) y Resolución de Problemas (69.54 %). Sin embargo, se observó una incidencia significativa de riesgo en los dominios Personal-Social (22.08 %) y Motricidad Fina (19.03 %). En el análisis por sexo, las niñas obtuvieron puntuaciones significativamente más altas que los niños en los dominios de Motricidad Fina y Personal-Social. Los autores concluyeron que el ASQ-BR se presenta como un instrumento potencial para el cribado del desarrollo infantil en guarderías y preescolares, permitiendo a los profesionales reflexionar sobre su propia práctica y atender mejor las necesidades individuales de los niños. [11]

Oumer et al. (2022), titulado “El retardo de crecimiento y bajo peso, pero no la desnutrición aguda, están asociados con el retraso en el desarrollo infantil en el suroeste de Etiopía”, se analizaron 507 pares de madres e hijos en el Suroeste de Etiopía. El objetivo principal fue identificar la relación entre diferentes formas de malnutrición y el retraso en el desarrollo infantil entre niños de 12 a 59 meses de edad. Los resultados mostraron una prevalencia de retraso en el desarrollo del 29.4 % (IC 95 %: 25.4-33.4 %). En el análisis de subgrupos, se observaron retrasos en el desarrollo de habilidades motoras gruesas (17.2 %), comunicación (16.8 %), resolución de problemas (13.4 %), habilidades personales-sociales (10.8 %) y motricidad fina (10.1 %). Los determinantes significativos del retraso en el desarrollo fueron el trabajo materno fuera del hogar [AOR: 2.9; IC

95 % (1.8, 4.8)], el nacimiento prematuro [AOR: 3.2; IC 95 % (1.4, 7.0)], la iniciación temprana de la alimentación complementaria [AOR: 2.5; IC 95 % (1.37, 4.6)], el retraso en el crecimiento [AOR: 3.0; IC 95 % (1.9, 4.7)], el bajo peso [AOR: 2.3; IC 95 % (1.1, 4.7)] y una baja puntuación de diversidad dietética [AOR: 3.1; IC 95 % (1.3, 7.5)]. Los autores concluyeron que el retraso en el desarrollo infantil es un problema de salud pública en la región y está fuertemente asociado con la desnutrición crónica, el bajo peso, el consumo de una dieta poco diversificada y prácticas subóptimas de alimentación infantil. [12]

En el distrito de Quetzaltenango, Guatemala, la vulnerabilidad económica, el acceso limitado a servicios de salud y los factores nutricionales representan un riesgo significativo para el neurodesarrollo infantil. Al igual que en otros países de ingresos bajos y medios, las condiciones adversas en esta región pueden influir negativamente en los hitos del desarrollo infantil temprano.

Esta problemática local se enmarca en un contexto global igualmente preocupante. Según UNICEF[6], aproximadamente 250 millones de niños menores de 5 años a nivel mundial están en riesgo de no alcanzar su potencial de desarrollo, con cerca de 200 millones afectados por desnutrición en la primera infancia. Particularmente relevante para nuestro estudio es que más de 2 de cada 5 niños entre 3 y 4 años no reciben la estimulación temprana ni el cuidado parental adecuados, factores que Domek et al.[10] identificaron como críticos para el desarrollo del lenguaje y socioemocional.

La unión de los datos nacionales con los hallazgos globales subraya la necesidad de investigaciones específicas en contextos como Quetzaltenango, donde factores socioeconómicos, nutricionales y de acceso a servicios de salud pueden influir significativamente en los patrones de desarrollo infantil.

4.2 Neurodesarrollo

El neurodesarrollo es un proceso dinámico de interacción entre el niño y el entorno que lo rodea, necesario para el aprendizaje y la productividad. Abarca diversos dominios neurológicos esenciales: sensorial, motor, lingüístico, visuo-espacial, intelectual, memoria, cognición social y función ejecutiva. [13]

El desarrollo del cerebro humano es un proceso prolongado que comienza en la tercera semana gestacional con la diferenciación de células progenitoras neurales y se extiende al menos hasta la adolescencia tardía, posiblemente durante toda la vida. Los procesos que contribuyen al

desarrollo cerebral van desde eventos moleculares de expresión genética hasta influencias ambientales. Es fundamental entender que estos diferentes niveles y tipos de procesos interactúan para sustentar la serie continua de eventos que definen el desarrollo cerebral. [14]

Tanto la expresión genética como los estímulos ambientales son esenciales para el desarrollo cerebral normal, y la alteración de cualquiera de estos factores puede modificar fundamentalmente los resultados neurales. Sin embargo, ni los genes ni los estímulos son determinantes absolutos del resultado final. El desarrollo cerebral se caracteriza más apropiadamente como una serie compleja de procesos dinámicos y adaptativos que operan a lo largo del desarrollo para promover la diferenciación de nuevas estructuras y funciones neurales. [14]

Los primeros años de vida se caracterizan por un desarrollo acelerado, durante el cual numerosas estructuras neuronales se construyen y organizan. En esta etapa crucial, las experiencias tienen mayor capacidad de penetrar profundamente y modelar el desarrollo futuro del niño. Procesos como la poda neuronal o sináptica y la metilación del ADN permiten que las experiencias modifiquen el cerebro en desarrollo, por lo que interacciones biológicas y del entorno son importantes en el neurodesarrollo. [15]

4.3 Procesos biológicos del desarrollo cerebral

El cerebro humano evoluciona a partir de un grupo limitado de células embrionarias hasta convertirse en el sistema orgánico más complejo, todo ello durante los escasos 280 días que comprende la gestación humana. Lo que distingue principalmente el desarrollo fetal humano del de otras especies es precisamente el cerebro, con su masiva corteza prefrontal y su extraordinaria capacidad para investigar y reflexionar sobre su propia naturaleza y funcionamiento. [16]

Durante el neurodesarrollo, los eventos genéticos y epigenéticos se entrelazan siguiendo una regulación estricta, tanto temporal como espacial, transformando un delgado disco de neuroepitelio indiferenciado en un sofisticado sistema de múltiples capas. [16]

El proceso de desarrollo cerebral, genéticamente predeterminado, comprende siete fases claramente definidas que se despliegan a lo largo de un extenso período evolutivo. [17] Mientras algunas de estas fases están circunscritas a períodos específicos, otras mantienen su actividad durante intervalos temporales más prolongados. Las características de estas fases se sintetizan en el cuadro 4.1.

Cuadro 4.1: Siete fases del desarrollo cerebral

Fase del desarrollo	Proceso
1. Nacimiento celular	Origen de las neuronas y la glia
2. Migración celular	Movimiento de las células a su posición funcional
3. Diferenciación celular	Las células precursoras se transforman en un tipo de célula especializada
4. Maduración celular	Crecimiento de dendritas y axones
5. Sinaptogénesis	Formación de sitios de comunicación de célula a célula
6. Muerte celular y poda sináptica	Muerte celular programada y desmantelamiento de circuitos no usados
7. Mielinización	Formación de la vaina de mielina que aumenta la velocidad de neurotransmisión

Fuente: Kolb, B y Whishaw, I y Campbell T. [17]

4.3.1 Desarrollo cerebral en el período embrionario

Gastrulación: establecimiento de las capas germinales primordiales

Uno de los primeros pasos cruciales en el desarrollo cerebral ocurre durante la tercer semana de gestación, cuando la masa celular interna bilaminar, compuesta por el epiblasto y el hipoblasto, experimenta el proceso de gastrulación para formar las tres capas germinales embrionarias fundamentales: endodermo, mesodermo y ectodermo. [16]

Este proceso se inicia con la aparición de la línea primitiva en la superficie del epiblasto y la definición del polo cefálico, denominado nodo primitivo. La formación de la línea primitiva está principalmente controlada por la activación de la vía de señalización Wnt. [18]

Durante la gastrulación, el epiblasto adquiere la capacidad de migrar hacia la línea primitiva mediante el proceso de transformación epitelio-mesenquimal. La disminución de la adhesión celular permite que las células migratorias del epiblasto se invaginen en la región del nodo y la línea primitiva, deslaminen y desplacen a las células del hipoblasto para formar el endodermo y el mesodermo. Las células restantes del epiblasto se diferencian en ectodermo. El mesodermo dorsal da origen a la notocorda, estructura que posteriormente induce al ectodermo suprayacente a engrosarse y formar la placa neural, dando lugar al neuroectodermo. Este momento marca el final de la gastrulación y el inicio de la neurulación. [16]

La gastrulación también establece visiblemente los ejes primarios del embrión y del sistema nervioso: lateral, anteroposterior y dorsoventral. Para el día embrionario 20, las tres capas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo) están completamente formadas, siendo el ectodermo la capa que dará origen tanto a la piel como al sistema nervioso central. [16]

Neurulación: formación del tubo neural

La neurulación es el proceso mediante el cual se forma el tubo neural a partir del plegamiento de la placa neural epitelial. En humanos, este proceso ocurre en dos fases distintas: la neurulación primaria, durante las semanas 3 y 4 de gestación, que conduce al desarrollo del cerebro y la médula espinal, y la neurulación secundaria, durante las semanas 5 y 6, con la formación de la porción inferior de la médula espinal sacra y coccígea. [16]

La placa neural se forma aproximadamente el día embrionario 21 y para el día 22 el surco neural se hace evidente. La fusión del surco neural comienza el día 23 para formar el tubo neural, cerrándose primero la sección central. La porción rostral del tubo neural, habitada por las primeras células migratorias, se convertirá en el cerebro, mientras que la porción caudal, que recibe células migratorias posteriores, formará la médula espinal. Las regiones rostral y caudal del tubo neural son las últimas en cerrarse. [19]

Durante la neurulación, la población de células madre neurales experimenta una rápida expansión mediante división celular simétrica de las células neuroepiteliales (CNE). Las CNE generadas en este periodo están influenciadas por la expresión de las moléculas de señalización *Emx2* y *Pax6*, que producen progenitores destinados a regiones cerebrales específicas. [19]

Para satisfacer la demanda de neuronas que poblarán el cerebro, alrededor del día 25, las CNE comienzan a dividirse de manera simétrica, produciendo dos CNE con cada división, proceso que continúa hasta aproximadamente el día 42. Poco antes del inicio de la neurogénesis, estas células pierden sus uniones estrechas, comienzan a expresar genes gliales e inician su transformación en células gliales radiales. [14]

Formación de vesículas cerebrales primarias y secundarias

Al finalizar la neurulación, el embrión mide entre 3 y 5 mm de longitud, y para el final de la octava semana gestacional alcanza entre 27 y 31 mm, un incremento de diez veces su tamaño. Durante este periodo, la forma del sistema nervioso primitivo cambia dramáticamente. [14]

Justo antes del cierre completo del tubo neural, el extremo anterior del tubo comienza a expandirse formando las tres vesículas cerebrales primarias: el prosencéfalo (la vesícula más anterior, precursora del cerebro anterior), el mesencéfalo (vesícula media, precursora de las estructuras del cerebro medio) y el rombencéfalo (vesícula posterior, que se desarrollará como cerebro posterior). [14]

Estos tres segmentos se subdividen posteriormente y, al final del periodo embrionario, están presentes las cinco vesículas cerebrales secundarias. El prosencéfalo se divide en telencéfalo y diencefalo, mientras que el rombencéfalo se divide en metencéfalo y mielencéfalo. El mesencéfalo permanece sin subdividirse. Estas cinco subdivisiones se alinean a lo largo del eje rostro-caudal del embrión y establecen la organización primaria del sistema nervioso central. [14]

4.3.2 Desarrollo cerebral en el período fetal

Los eventos embrionarios de las primeras seis semanas de desarrollo establecen el patrón tridimensional del cerebro y la médula espinal, determinando el destino de las primeras células neurales. Las etapas posteriores del desarrollo se caracterizan por una proliferación y diferenciación masiva de neuronas y células gliales, seguidas por la migración y organización de la corteza cerebral y cerebelosa, el crecimiento dendrítico, la sinaptogénesis y, finalmente, la formación de vainas de mielina alrededor de las neuronas. [16]

Durante esta fase del desarrollo cerebral, el cerebro previamente liso adquiere el patrón de plegamiento con giros y surcos típicamente observados en el cerebro maduro. Este proceso de desarrollo no consiste en fases temporalmente separadas, sino en una superposición continua de proliferación, migración y organización neuronal. [19]

Fase 1 - Nacimiento celular

Todas las neuronas y células gliales derivan de centros proliferativos especializados cercanos a la superficie pial: la zona ventricular, la zona subventricular y, como se ha descrito más recientemente, la zona subventricular externa. El crecimiento cerebral se caracteriza por la proliferación neuronal entre las semanas 8 y 15 del desarrollo, y posteriormente por la generación de glía radial que cambia a una multiplicación principalmente glial a mediados del segundo trimestre, extendiéndose hasta la vida posnatal. Cierta proliferación neuronal ocurre más tarde en la gestación, principalmente en la capa granular externa del cerebelo y en la zona subventricular. [16]

El primordio cortical está compuesto por células madre neurales pluripotentes en división y células progenitoras neurales más restrictivas que colectivamente forman la zona ventricular. Estas células neurales se dividen mediante el proceso único de movimiento nuclear intercinético. A medida que el núcleo se mueve en consonancia con el ciclo celular, el ambiente a lo largo del eje apical-basal expone los núcleos a diferentes señales, proliferativas versus neurogénicas.

Estos eventos proliferativos tempranos aumentan dramáticamente el grosor y la superficie de la zona ventricular, particularmente en el prosencéfalo. [16]

Derivadas de la zona ventricular, las células de la glía radial mantienen mayor pluripotencia y son capaces de producir tanto neuronas como células gliales (astrocitos y oligodendrocitos). Las células gliales radiales son células no neuronales elongadas que cumplen dos funciones: actúan como andamio guía para la posterior migración de neuronas y como progenitores neurogénicos y gliales. [16]

Fase 2 - Migración celular

Entre las semanas 12 y 20 de gestación, millones de neuronas postmitóticas se desplazan desde sus sitios de origen en la zona ventricular y la zona subventricular hacia la corteza en desarrollo y los núcleos profundos, donde residirán durante toda la vida, ocupando posiciones específicas para formar la corteza de seis capas, observable a las 28 semanas de gestación. El momento y la dirección de estas múltiples migraciones simultáneas están estrictamente regulados, y los trastornos de este proceso son poco comunes. [16]

Después de que las células se generan en la zona ventricular o subventricular, migran de manera radial a lo largo de las células gliales radiales. Las células que forman las capas más profundas de la corteza cerebral salen primero. [16]

Fase 3 - Diferenciación celular

Las especializaciones del cerebro humano surgen durante etapas concretas del neurodesarrollo, un proceso controlado espacial y temporalmente cuya ontogenia es generalmente compartida entre los mamíferos. La diferenciación neuronal no constituye un evento aislado, sino un proceso continuo que comienza con células precursoras, continúa a través de la generación, migración e integración de neuronas recién formadas en circuitos específicos, y prosigue durante un prolongado período de maduración neuronal funcional. [20]

El neurodesarrollo se inicia con la proliferación de células neuroepiteliales que se transforman en diferentes poblaciones de progenitores neurales. Estos progenitores dan origen a diversos subtipos neuronales que migran hacia regiones cerebrales específicas, estableciendo las bases estructurales y funcionales del cerebro en formación. [20]

En la corteza cerebral, los primeros progenitores que aparecen son la glía radial apical, que continúan expandiéndose y produciendo tipos adicionales de progenitores amplificadores,

como los progenitores intermedios y la glía radial basal o externa. Este conjunto de progenitores corticales eventualmente da origen a las neuronas corticales, que posteriormente migran hacia la superficie exterior y forman las distintas capas de la corteza en un orden de adentro hacia afuera. [20]

Los progenitores intermedios producen neuronas, mientras que las células de glía radial dan origen tanto a neuronas de proyección como a astrocitos. A medida que se forman capas sucesivas del manto cortical, los progenitores se vuelven más limitados en los tipos celulares que pueden generar. [20]

Cuando las células madre multipotentes se diferencian primero en células progenitoras neurales y posteriormente en neuronas, las alteraciones en la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, la accesibilidad de la cromatina y la composición de variantes de histonas median cambios específicos en la transcripción génica asociados con cada etapa del desarrollo. [20]

Fase 4 - Maduración celular

Una vez que las neuronas alcanzan su destino final, extienden dendritas y un axón en un intento de establecer conexiones con otras células y convertirse en parte integral de una red de comunicación. Las dendritas recopilan información de otras neuronas, mientras que el axón proporciona un medio para enviar información a neuronas ubicadas más adelante en la línea de comunicación. Muchas dendritas se extienden desde una neurona para recibir información de células en la red, pero un solo axón transmite la información procesada por la célula. [19]

Para establecer contactos apropiados, el axón posee un cono de crecimiento en su extremo principal. Este cono de crecimiento es guiado mediante el muestreo de moléculas trópicas producidas localmente que finalmente ayudan al axón a encontrar su objetivo previsto. Una vez identificado ese objetivo, se forma una conexión llamada sinapsis, que proporciona el medio para la comunicación célula a célula. En el contexto de la sinapsis, el axón se considera el terminal presináptico y la dendrita, el terminal postsináptico. [19]

Fase 5 - Sinaptogénesis

El momento de la formación de sinapsis varía a lo largo del cerebro en desarrollo. Los principios básicos de la sinaptogénesis incluyen la formación de las sinapsis más tempranas en las zonas marginal y de la subplaca, un aumento en el número de sinapsis en la placa cortical

hasta un pico que excede el número adulto, y un período posterior de eliminación sináptica. En el cerebro, las sinapsis se observan inicialmente en neuronas de la subplaca y la zona marginal. [16]

Inicialmente, las dendritas aparecen como procesos gruesos con algunas ramificaciones finas. A medida que avanza el desarrollo, aparece un gran número y variedad de espinas dendríticas. Posteriormente comienza la eliminación sináptica, y se pierde una gran proporción de sinapsis. [16]

Los factores que estimulan la formación y el desarrollo de sinapsis en el cerebro en desarrollo incluyen tanto eventos independientes de la actividad como eventos dependientes de la actividad que ocurren después del desarrollo de receptores en neuronas diana y la generación de actividad eléctrica. [16]

Fase 6 - Muerte celular y poda sináptica

La formación del cerebro también depende de procesos degenerativos que comienzan en el período prenatal. La muerte celular programada o apoptosis se inicia para reducir el número de células en el cerebro que no han logrado establecer conexiones útiles o tienen conexiones infrutilizadas. [19]

La muerte celular y la eliminación selectiva de procesos neuronales y sinapsis, o poda en el desarrollo cerebral, son críticas para el comportamiento posnatal normal. Típicamente, aproximadamente la mitad de las neuronas en la región cortical mueren antes de la maduración final. Este proceso de muerte celular programada, la apoptosis, se inicia y se mantiene por la expresión de genes específicos. Un aspecto crítico en las fases finales de la secuencia hacia la muerte celular es la activación de caspasas. [16]

La apoptosis parece ser desencadenada fundamentalmente por la competencia neuronal por cantidades limitadas de factores tróficos, generados por el objetivo, la entrada aferente o la glía asociada, permitiendo el emparejamiento numérico de poblaciones neuronales interconectadas y la eliminación de proyecciones aberrantes o incorrectas. [16]

4.3.3 Desarrollo cerebral en el período postnatal

Aunque la producción y migración de neuronas son principalmente eventos prenatales, el desarrollo cerebral continúa de manera significativa después del nacimiento. La proliferación y

migración de progenitores gliales se extiende durante un período prolongado después del nacimiento, mientras que la diferenciación y maduración de estas células prosigue a lo largo de toda la infancia. [14]

En el período postnatal, la neurogénesis continúa únicamente en un grado muy limitado. No obstante, en la zona subventricular, nuevas neuronas siguen emergiendo y migrando hacia el bulbo olfatorio. Asimismo, se producen neuronas en el giro dentado del hipocampo, donde migran desde la capa subgranular solamente hasta la cercana capa granular. Estas formas excepcionales de neurogénesis parecen continuar durante toda la vida adulta, pero producen solo un pequeño porcentaje de la población neuronal total. [14]

En contraste con la neurogénesis limitada, la proliferación y migración de progenitores gliales continúa durante un período prolongado mientras los oligodendrocitos y astrocitos se diferencian. [14]

La sinaptogénesis que comenzó en el período prenatal continúa en el período postnatal y a lo largo de toda la vida del individuo. La apoptosis continúa desempeñando un papel fundamental en el desarrollo cerebral durante el período postnatal. Las sinapsis poco utilizadas son eliminadas en un proceso denominado poda sináptica, que optimiza los circuitos neuronales para mejorar la eficiencia funcional. [19]

Fase 7 - Mielinización

Aunque cierta mielinización ocurre en el período prenatal, este proceso se intensifica después del nacimiento y continúa hasta bien entrada la tercera década de vida. El proceso de mielinización predice la maduración de áreas corticales. Las áreas motoras y sensoriales primarias del cerebro se mielinizan primero, mientras que las áreas de asociación lo hacen en último lugar. [19]

En el tercer trimestre de gestación, los oligodendrocitos inmaduros desarrollan extensiones lineales mientras envuelven los axones en preparación para la mielinización. En el sistema nervioso central, los oligodendrocitos forman hasta 40 segmentos separados de mielina en múltiples axones, a diferencia del sistema nervioso periférico, donde las células de Schwann mielinizan axones individuales. [16]

Este proceso es seguido por la diferenciación hacia el oligodendrocito maduro, que podría desencadenarse en parte por señales dependientes de la actividad axonal. Los oligodendrocitos

maduros se convierten en la etapa oligodendroglial predominante en los meses posteriores al nacimiento a término y dan origen a la mielinización. [16]

Después del inicio de la mielinización, los procesos intracelulares comienzan a intensificarse para crear la composición rica en lípidos de la mielina. El colesterol, los fosfolípidos y los glucoesfingolípidos representan el 70 % de la membrana mielínica. Estas células han desarrollado un sistema altamente eficaz para mantener la proporción óptima de clases de lípidos en la membrana estrechamente envuelta para realizar su función aislante durante la conducción nerviosa. [16]

4.4 Modelo biopsicosocial del desarrollo infantil

La biología influye en el comportamiento y el entorno, y a su vez, el comportamiento y el entorno influyen en la biología a lo largo del desarrollo. Los niños están influenciados directa e indirectamente tanto por su contexto cercano (ej. relaciones con sus cuidadores) como por factores sociales más amplios (ej. violencia en el vecindario o creencias comunitarias). El desarrollo infantil es el producto de la acumulación de interacciones y experiencias cotidianas, así como del contexto comunitario y cultural más amplio en el que se crían. Si bien los eventos importantes (como cambios en la estructura familiar) y las circunstancias (como los recursos familiares) son relevantes para el desarrollo de los niños, también lo son las interacciones pequeñas que conforman la vida cotidiana. [21]

Las influencias tempranas, particularmente aquellas que producen niveles tóxicos de estrés, afectan al individuo a través de su impacto en los sistemas de respuesta al estrés del cuerpo, el desarrollo cerebral y la modificación de la expresión genética. Los cambios epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, pueden estar influenciados por experiencias tempranas e impactar la expresión genética sin cambiar la secuencia de ADN. Estos cambios pueden producir efectos duraderos en la salud y el bienestar del individuo, y pueden transmitirse a generaciones futuras. [22]

4.4.1 Teorías principales

Las influencias multinivel y transaccionales en el desarrollo infantil han sido descritas en dos modelos teóricos fundamentales.

Teoría de Sistemas Ecológicos de Bronfenbrenner

La teoría de sistemas ecológicos de Urie Bronfenbrenner propone que existen múltiples niveles de influencia en el desarrollo infantil, desde las relaciones con los cuidadores hasta sistemas como las escuelas y lugares de trabajo, hasta eventos en la sociedad más amplia. El microsistema describe las relaciones e interacciones directas que tienen los niños, como con cuidadores, hermanos y compañeros. Estas personas influyen directamente en el niño proporcionando oportunidades para jugar y aprender, y brindando apoyo emocional. El microsistema también contiene estructuras con las que el niño interactúa, como la escuela, el vecindario, entornos de cuidado infantil y la familia. Los niños tanto influyen como son influenciados por estas relaciones y estructuras. [21]

El mesosistema describe la interacción entre las estructuras que están en el microsistema (ej. influencias bidireccionales entre vecindarios y escuelas). El exosistema consiste en sistemas sociales más grandes que impactan estructuras en el microsistema (ej. recursos familiares comunitarios u horarios laborales de los padres). Los niños no interactúan directamente con el exosistema, pero experimentan el impacto de los cambios en estos sistemas sociales. El macrosistema es la capa más externa del entorno de un niño y está definido por valores culturales, costumbres y leyes que influyen en el funcionamiento de las capas internas. El cronosistema captura la influencia del tiempo en el desarrollo infantil, reflejando tanto los procesos de desarrollo que tienen lugar a lo largo del tiempo como la influencia cambiante de los eventos (ej. un evento traumático) según su duración y la etapa de desarrollo en la que ocurren. [21]

Modelo Transaccional de Sameroff

El modelo transaccional de Arnold Sameroff se basa en las ideas de Bronfenbrenner sobre la bidireccionalidad de los efectos en el desarrollo infantil. Discute los procesos que tienen lugar entre padres e hijos en las interacciones cotidianas y a lo largo del tiempo. Este modelo surgió de observaciones que mostraban que muchos riesgos, como el nacimiento prematuro o complicaciones durante el parto, estaban asociados con problemas de desarrollo observables solo para algunos niños, con mayor frecuencia aquellos con riesgos sociales adicionales (ej. bajo nivel socioeconómico). En otras palabras, los entornos de los niños moderan el efecto de los riesgos biológicos tempranos en su desarrollo. La naturaleza y la crianza se consideran inherentemente

inseparables; los genes se expresan dependiendo del entorno, y los padres responden de manera diferente a los niños según las características biológicas inherentes del niño. [21]

Las características de un niño impactan la crianza, y la crianza impacta el desarrollo infantil; estas cascadas bidireccionales de influencias continúan a lo largo del tiempo durante el desarrollo. Es fundamental entender que los comportamientos de los padres en respuesta a los niños están impulsados por sus interpretaciones y el significado que extraen del comportamiento. Por ejemplo, el manejo ansioso de un padre puede surgir debido a su percepción sobre las complicaciones del nacimiento del niño; un padre puede desvincularse de un niño con un temperamento difícil debido al significado que atribuye al comportamiento inquieto del niño. [23]

Modelo de Diátesis-Estrés

Este modelo sugiere que algunos individuos son más vulnerables a los impactos del estrés que otros. Las diátesis o predisposiciones hereditarias o constitucionales pueden incluir factores biológicos, genéticos, relacionados con el temperamento o cognitivos que predisponen a un niño a ser vulnerable a las influencias del estrés. Los factores estresantes pueden incluir eventos de vida discretos, estrés crónico o una acumulación de estresores diarios más menores. En un entorno favorable para el desarrollo, este modelo sugiere que tanto los individuos resilientes como los vulnerables probablemente se desarrollarán bien. En un entorno desafiante, los individuos resilientes se desarrollarían bien, mientras que los vulnerables no. Aquellos que tienen mayores predisposiciones a la psicopatología pueden verse abrumados por un estrés ambiental pequeño a moderado, mientras que los individuos con predisposiciones más bajas pueden soportar niveles más altos de estrés ambiental sin efectos aparentes en su funcionamiento. [21]

Teoría de Susceptibilidad Diferencial

Esta teoría postula que los individuos varían en su plasticidad, o su nivel de susceptibilidad a las influencias ambientales. [24] La susceptibilidad diferencial puede contribuir a resultados positivos y negativos. Algunos niños, a veces denominados "orquídeas", son muy sensibles a su entorno. Cuando están en un entorno que apoya ampliamente su desarrollo y bienestar, prosperan; sin embargo, cuando están en un entorno que no apoya su desarrollo, tienen dificultades. Otros niños, a veces denominados "dientes de león", son menos susceptibles a las influencias ambientales y se desarrollarán más o menos de la misma manera independientemente de cuán favorable sea su entorno y sus relaciones. Los niños pueden ubicarse en cualquier punto del

espectro entre estos dos extremos. Este grado de plasticidad se ha vinculado a diferencias en marcadores genéticos, incluidos 5-HTTLPR, DRD4 y BDNF. [24] La susceptibilidad de un niño puede diferir según las influencias ambientales específicas y el resultado específico que se esté considerando. [21]

4.4.2 Relaciones cuidador-niño

Los cuidadores primarios impactan la biología de un niño a través de sus interacciones con él. Las interacciones que un niño tiene con el cuidador, o respaldadas por él, dejan una marca duradera en el genoma del niño y en la estructura cerebral. A través de la poda neuronal, las conexiones neuronales del niño se refuerzan o se eliminan según sus experiencias. Los efectos epigenéticos, incluidos los relacionados con la experiencia del cuidado temprano, también están activos durante este período de desarrollo. [25]

La influencia del entorno de crianza domina la mayoría de los modelos actuales de desarrollo. Los bebés en hospitales y orfanatos, carentes de oportunidades para el apego, tienen déficits de desarrollo severos. El apego se refiere a una tendencia determinada biológicamente de un niño pequeño a buscar proximidad con sus padres durante momentos de estrés y a la relación que permite a los niños con apego seguro utilizar a sus padres para restablecer una sensación de bienestar después de una experiencia estresante. El apego inseguro puede ser predictivo de problemas de comportamiento y aprendizaje posteriores. [22]

En todas las etapas del desarrollo, los niños progresan de manera óptima cuando tienen cuidadores adultos que prestan atención a sus señales verbales y no verbales y responden en consecuencia. En la primera infancia, esta capacidad de respuesta contingente a signos de sobreestimulación o baja estimulación ayuda a mantener a los infantes en un estado de alerta tranquila y fomenta la autorregulación autonómica. Las respuestas contingentes consistentes (refuerzo dependiente del comportamiento del otro) a gestos no verbales crean la base para la atención compartida y la reciprocidad que son críticas para el desarrollo posterior del lenguaje y social. [22]

Los cuidadores sirven como guía para el desarrollo cognitivo, social, conductual, emocional y físico de los infantes. Los niños pequeños no son capaces de autorregularse desde el punto de vista del desarrollo, por lo que los cuidadores desempeñan un papel crucial al ayudarlos a lidiar con los afectos negativos, leyendo sus señales, anticipando transiciones, redirigiendo su atención

y respondiendo rápidamente a sus necesidades. A medida que los niños adquieren experiencia con sus cuidadores corregulando sus emociones, comienzan a internalizar estas estrategias de regulación y gradualmente desarrollan la capacidad de regularse de forma independiente. La crianza sensible y receptiva promueve resultados positivos en los niños en dominios que incluyen el apego, el desarrollo cognitivo, las habilidades sociales y la regulación emocional. Un cuidador sensible y receptivo está sintonizado con los sentimientos y necesidades del niño, y responde con prontitud con acciones que están en sintonía con los sentimientos y necesidades del niño durante las actividades cotidianas (ej. alimentación, juego, baño, cambio de pañales o ropa). [21]

4.4.3 Estrés y trauma infantil

Incluso a edades tempranas, muchos niños están expuestos a niveles de estrés y trauma que pueden impactar su desarrollo. El estrés positivo se considera una parte normal del desarrollo saludable. La frecuencia cardíaca, la presión arterial y las hormonas del estrés aumentan temporalmente. El estrés tolerable implica mayores activaciones de respuesta al estrés, pero las elevaciones de estrés siguen siendo limitadas en el tiempo con recuperación una vez que pasa el factor estresante agudo; eventos como desastres, la muerte de un ser querido o el divorcio podrían ser factores estresantes tolerables. Las relaciones de cuidado son clave para amortiguar el efecto de estos factores estresantes, haciendo que los factores estresantes sean más manejables y que las respuestas biológicas al estrés disminuyan. El estrés tóxico implica elevaciones del sistema de estrés fuertes, frecuentes y prolongadas que pueden causar cambios duraderos en los sistemas neurobiológicos, teniendo un efecto perjudicial en la salud física y mental posterior. [21]

Los niños que han experimentado trauma comúnmente presentan comportamiento agresivo, irritabilidad y retraimiento emocional. Muchos niños volverán a escenificar el trauma que han experimentado o presenciado, ya sea en vivo o a través del juego. A menudo, estos factores estresantes ocurren en el contexto de relaciones de cuidado (ej. abuso o negligencia infantil, enfermedad mental del cuidador o trastorno por uso de sustancias), lo que magnifica la experiencia sentida de estrés y disminuye el potencial de amortiguación del estrés a través de las relaciones. Cuando los factores estresantes son más intensos, prolongados, repetidos y no abordados, es probable que se vuelvan tóxicos. Cuando ocurren en el contexto de relaciones socioemocionales de apoyo, detección temprana e intervención efectiva, es probable que estos factores estresantes sean tolerables. [21]

Los determinantes sociales de la salud son contribuyentes clave a los factores estresantes y traumas que podrían conducir a elevaciones crónicas en los sistemas de respuesta al estrés biológico e impactar el desarrollo de los niños. Las familias que experimentan racismo, discriminación u opresión económica a menudo experimentan elevaciones crónicas en sus sistemas de respuesta al estrés biológico que pueden contribuir a una sensación generalizada de falta de seguridad y protección. Los padres que están experimentando estos factores estresantes comprensiblemente pueden tener menos capacidad psicológica para apoyar a sus hijos, ya que es exponencialmente más difícil ayudar a un niño a sentirse seguro y protegido. [21]

La relación de un niño con un cuidador desempeña un papel particularmente crítico cuando el niño está experimentando estrés. Cuando los niños tienen una relación con un cuidador que es segura, de apoyo y sintonizada, la capacidad del cuidador para corregularlos respalda su capacidad para resistir el estrés. [21]

Para los niños que no tienen una relación de apego seguro, la respuesta biológica al estrés puede ser pronunciada; las hormonas del estrés alcanzan niveles más altos y permanecen elevadas durante un período de tiempo más largo. A corto plazo, la respuesta biológica al estrés es adaptativa, ayudando a los individuos a enfrentar desafíos en el entorno. Sin embargo, la activación persistente del sistema de respuesta al estrés sin una recuperación adecuada está vinculada a cambios neurobiológicos duraderos, como la reducción de la neuroplasticidad y la neurogénesis. Estos cambios neurobiológicos están vinculados a efectos perjudiciales duraderos en la salud mental y física de un individuo. La crianza es el factor ambiental más influyente que da forma a las diferencias individuales en la neurobiología del estrés debido al papel que los padres pueden desempeñar en la correulación de los niños y el estrés que los niños experimentan cuando las relaciones se interrumpen o son insuficientes para satisfacer las necesidades de los niños. [21]

- 4.5 Dominios del neurodesarrollo y teorías del desarrollo humano**
- 4.6 Factores de riesgo y protección para el neurodesarrollo infantil**
- 4.7 Intervenciones y programas de desarrollo infantil temprano**
- 4.8 El contexto guatemalteco y el neurodesarrollo infantil**
 - 4.8.1 Sistema de salud y atención primaria*
 - 4.8.2 Programas nacionales de desarrollo infantil*
 - 4.8.3 Desafíos específicos de Quetzaltenango*
- 4.9 Evaluación del neurodesarrollo**
 - 4.9.1 Herramientas de tamizaje*
 - 4.9.2 Dominios del neurodesarrollo*
- 4.10 Retraso en el neurodesarrollo**
- 4.11 Impacto a largo plazo del retraso en el neurodesarrollo**

SECCIÓN 5. POBLACIÓN Y MÉTODOS

5.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio de enfoque cuantitativo, diseño analítico, observacional, prospectivo de corte transversal.

5.2 Unidad de análisis

- 5.2.1. Unidad primaria de muestreo: Servicios de atención primaria en salud de la ciudad de Quetzaltenango, en específico el Puesto de Salud de San José Chiquilajá, Puesto de Salud de Pacajá y el Centro de Salud de Quetzaltenango.
- 5.2.2. Unidad de análisis: Información sobre aspectos sociodemográficos, económicos, familiares, perinatales, nutricionales, médicos, de interacción y estimulación de los niños y su evaluación de riesgo de acuerdo a los dominios del desarrollo de comunicación, área motora gruesa y fina, resolución de problemas y área socio-individual.
- 5.2.3. Unidad de información: Madres o encargados y niños que acudan a servicios de atención primaria de la ciudad de Quetzaltenango.

5.3 Población y muestra

- 5.3.1. Población o universo: Niños menores de 5 años en el área de salud del distrito de Quetzaltenango.
- 5.3.2. Marco muestral: Niños menores de 5 años que acuden a servicios de atención primaria en el Puesto de Salud de San José Chiquilajá, Puesto de Salud de Pacajá y el Centro de Salud de Quetzaltenango.
- 5.3.3. Muestra: 1,701 niños menores de 5 años que acudan a servicios de atención primaria seleccionados en Quetzaltenango.

El tipo de muestreo será no probabilístico por conveniencia, incluyendo a todos los niños que cumplan con los criterios de inclusión y asistan a los servicios de atención primaria participantes, hasta alcanzar el tamaño de muestra deseado de 1,701 niños.

5.4 Selección de los sujetos a estudio

5.4.1. Criterios de inclusión:

- Niños de 0 a 59 meses de edad que acuden a servicios de atención primaria para controles de crecimiento y desarrollo, vacunación o consulta médica.
- Padres o cuidadores que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

5.4.2. Criterios de exclusión:

- Niños con diagnóstico previo de trastornos del neurodesarrollo o discapacidad intelectual
- Padres o cuidadores que no acepten participar en el estudio o se retiren durante el proceso.

5.5 Definición y operacionalización de variables

Las variables cualitativas incluyen: sexo (nominal: masculino, femenino), etnia (nominal: maya, ladino), residencia (nominal: rural, urbano), escolaridad del cuidador (ordinal: ninguna hasta universitario), servicios básicos como agua, servicios sanitarios, eliminación de basura y alumbrado (todas nominales), propiedad de casa, condición y tipo de empleo, estado civil, tipo de parto y atención del mismo (nominales).

Las variables cuantitativas comprenden: edad (continua: años, meses), número de personas en casa y hermanos (discretas), exposición a dispositivos electrónicos y tiempo de juego cuidador-niño (continuas), edad gestacional y peso al nacer (discretas y continuas respectivamente), controles prenatales (discreta), indicadores antropométricos de talla/edad y peso/talla (escala), y las cinco dimensiones del neurodesarrollo evaluadas mediante cuestionarios (cuantitativas de escala: comunicación, motricidad gruesa y fina, resolución de problemas y socio-individual).

Se describen de forma ordenada en la siguiente tabla:

Tabla 5.5.1 Operacionalización de variables

Tabla 3.3.1 Operacionalización de variables						
Variable	Subvariable	Microvariable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Instrumento de medición
Factores que afectan el neurodesarrollo	Sociodemográficos	Sexo	Características biológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino	Cualitativa, nominal	Boleta de recolección de datos
				Femenino		
		Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años, meses	Cuantitativa, continua	
		Etnia	Grupo formado por personas que comparten un origen cultural común	Maya	Cualitativa, nominal	
				Ladino		
		Residencia	El lugar donde una persona vive	Rural	Cualitativa, nominal	
				Urbano		
		Escolaridad del cuidador	Conjunto de cursos que el cuidador sigue en un establecimiento docente	Ninguna	Cualitativa, ordinal	
				Primaria		
				Básico		
				Diversificado		
				Universitario		
		Agua para consumo del hogar	Agua que se utiliza para beber, cocinar, preparar alimentos, higiene personal y otros usos domésticos	Río, lago, tonel, camión y otro	Cualitativa, nominal	
				Pozo público o privado		
				Chorro público		
				Red de tubería		
		Tipo de servicio sanitario	Perteneiente o relativo a las instalaciones higiénicas de una casa	No tiene	Cualitativa, nominal	
				Excusado lavable		
				Letrina/Pozo ciego		
				Inodoro		
		Forma de eliminar la basura	Lugar donde se tiran residuos y desperdicios	Otra	Cualitativa, nominal	
				La quema		
				La entierra		
				La tira en cualquier lugar		
				Servicio municipal o privado		
		Tipo de alumbrado	Conjunto de luces que alumbran dentro del hogar	Candela	Cualitativa, nominal	
				Gas, solar, otro		
				Eléctrico		
		Fuente de energía para cocinar	Recursos de energía disponibles dentro de la casa para la preparación de alimentos	Leña	Cualitativa, nominal	
				Gas corriente, carbón y otros		
				Electricidad		
				Gas propano		
		Propiedad de casa	Condición de pertenencia de un edificio o residencia	No tiene	Cualitativa, nominal	
				Alquilada		
				Propia		

Tabla 5.5.1 Operacionalización de variables (continuación)

Variable	Subvariable	Microvariable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Instrumento de medición
Factores que afectan el neurodesarrollo	Económicos	Condición de empleo	Distingue entre personas con trabajo y sin trabajo	Desempleado	Cualitativa, nominal	Boleta de recolección de datos
				Empleado		
		Tipo de empleo	Categoría o clase de ocupación, oficio o trabajo que una persona desempeña	Informal	Cualitativa, nominal	
				Formal		
		Acceso a IGSS	Acceso a seguridad social y servicios del IGSS	No	Cualitativa, nominal	
				Sí		
	Familiares	Número total de personas en la casa	Cantidad de personas que viven en una misma casa	Persona	Cuantitativa, discreta	
		Número de hermanos	Persona que tiene en común con otra el mismo padre y la misma madre, o solo uno de ellos.	Hermanos	Cuantitativa, discreta	
		Condición civil del cuidador	Condición de una persona en relación a matrimonio, que se hacen constar en el registro civil	Soltero	Cualitativa, nominal	
				Unido		
				Casado		
	Interacción y estimulación	Exposición a dispositivos electrónicos	Contacto o uso de tecnología digital	Horas/día	Cuantitativa, continua	
		Tiempo de juego cuidador-niño	Acción y efecto de jugar por entretenimiento y aprendizaje	Horas/día	Cuantitativa, continua	
	Perinatales	Atención prenatal	Conjunto de acciones que se realizan para cuidar la salud de la madre y el feto durante el embarazo	Controles durante el embarazo	Cuantitativa, discreta	
		Edad gestacional al nacer	Semanas de embarazo completadas al momento de nacer	< 28 semanas	Cuantitativa, discreta	
				< 32 semanas		
				≥ 32 semanas		
				≥ 34 semanas		
				≥ 37 semanas		
		Peso al nacer	Peso del niño al nacer en libras y onzas	< 2 lb 3 onz	Cuantitativa, continua	
				< 3 lb 5 onz		
				< 5 lb 8 onz		
				≥ 5 lb 8 onz		
				≥ 8 lb 13 onz		
		Tipo de parto	Proceso mediante el cual la madre expulsa el producto de la concepción	Cesárea	Cualitativa, nominal	
				Parto eutócico		
		Atención de parto	Tipo de asistencia durante el parto	Comadrona	Cualitativa, nominal	
CAIMI						
Hospital privado						
Hospital público						
Seguro social						

Tabla 5.5.1 Operacionalización de variables (continuación)

Variable	Subvariable	Microvariable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Instrumento de medición
Factores que afectan el neurodesarrollo	Nutricionales	Lactancia materna (primeros 6 meses)	Primer período de la vida de los mamíferos, en el cual se alimentan solo de leche	Fórmula	Cualitativa, nominal	Boleta de recolección de datos
				Mixta		
				Lactancia materna exclusiva		
		Lactancia materna (6 a 12 meses)	Acción de amamantar o de mamar	No	Cualitativa, nominal	
				Si		
		Lactancia materna (12 a 24 meses)	Acción de amamantar o de mamar	No	Cualitativa, nominal	
				Si		
		Longitud o talla para la edad	Indicador antropométrico de crecimiento lineal relativo a la edad y comparado con distribuciones normales establecidas por la OMS	Retardo del crecimiento severo	Cuantitativa, escala	Tallímetro y balanza, boleta de recolección de datos
				Retardo del crecimiento moderado		
				Normal		
		Peso para la longitud o talla	Indicador antropométrico de peso relativo la longitud o talla y comparado con distribuciones normales establecidas por la OMS	Desnutrición aguda severa	Cuantitativa, escala	
				Desnutrución aguda moderada		
				Normal		
		Suplementación con perla de vitamina A	Vitamina liposoluble. Esencial para el desarrollo y mantenimiento de la función visual y reproductiva, el crecimiento óseo, la inmunidad, la eritropoyesis y la función pulmonar	No sabe	Cualitativa, nominal	Boleta de recolección de datos
				Nunca recibió		
				Si recibió		
		Suplementación con vitaminas y minerales en polvo	Minerales y vitaminas que brindan los servicios de atención primaria	No sabe	Cualitativa, nominal	
				Nunca recibió		
				Si recibió		
	Médicos	Hospitalizaciones durante el período neonatal	Admisiones hospitalarias durante los primeros 28 días de vida	Hospitalizaciones	Cuantitativa, discreta	Carné de vacunación, boleta de recolección de datos
		Esquema de vacunación completo para la edad	Administacion de todas las vacunas recomendadas para una persona segun su edad	No	Cualitativa, nominal	
Si						

Tabla 5.5.1 Operacionalización de variables (continuación)

Variable	Subvariable	Microvariable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Instrumento de medición
Riesgo en el neurodesarrollo infantil	Dominios del neurodesarrollo	Comunicación	Habilidades lingüísticas receptivas y expresivas, incluyendo balbuceo, vocalización, escucha y comprensión	Riesgo significativo	Cuantitativa, escala	Cuestionarios Edades y Etapas en su edición 3 en español
				Zona de monitoreo		
				Desarrollo típico		
		Área motora gruesa	Control postural, movimientos corporales amplios, equilibrio y coordinación general	Riesgo significativo	Cuantitativa, escala	
				Zona de monitoreo		
				Desarrollo típico		
		Área motora fina	Destreza manual, coordinación visomotora, manipulación de objetos y precisión de movimientos	Riesgo significativo	Cuantitativa, escala	
				Zona de monitoreo		
				Desarrollo típico		
		Resolución de problemas	Capacidades cognitivas, como aprendizaje, memoria, y razonamiento	Riesgo significativo	Cuantitativa, escala	
				Zona de monitoreo		
				Desarrollo típico		
		Socio-Individual	Autorregulación emocional, interacción social, autonomía personal y adaptación al entorno familiar y comunitario	Riesgo significativo	Cuantitativa, escala	
				Zona de monitoreo		
				Desarrollo típico		

5.6 Hipótesis

- 5.6.1. Hipótesis nula (H0): No existe una asociación significativa entre factores sociodemográficos, condiciones económicas, interacción familiar, exposición a dispositivos electrónicos, antecedentes médicos perinatales y postnatales, y el riesgo en el neurodesarrollo de niños menores de 5 años en servicios de atención primaria de Quetzaltenango.
- 5.6.2. Hipótesis alternativa (H1): Existe una asociación significativa entre factores sociodemográficos, condiciones económicas, interacción familiar, exposición a dispositivos electrónicos, antecedentes médicos perinatales y postnatales, y el riesgo en el neurodesarrollo de niños menores de 5 años en servicios de atención primaria de Quetzaltenango.

5.7 Técnicas de recolección de información e instrumentos de medición

- 5.7.1. Técnicas de recolección de información: Para llevar a cabo este estudio de cohorte prospectivo, se implementarán las siguientes fases:
- 5.7.1.1) Fase preliminar (Febrero de 2025): Se obtuvieron los permisos correspondientes a las autoridades de salud del departamento de Quetzaltenango para acceder a los servicios de atención primaria seleccionados. Se determinaron estrategias para garantizar la uniformidad en la recolección de los datos entre los investigadores.
- 5.7.1.2) Fase de recolección de datos: Se identificarán y reclutarán niños menores de 5 años que cumplan con los criterios de inclusión en los servicios de atención primaria participantes. Tras obtener el consentimiento informado de los padres o tutores, se realizará:
- Evaluación basal del neurodesarrollo mediante la aplicación del “Cuestionario Edades y Etapas 3”, seleccionando la versión específica según la edad del niño.
 - Aplicación de un cuestionario estructurado para recolectar información sobre factores potencialmente asociados al neurodesarrollo.
- 5.7.1.3) Fase de clasificación y análisis: Los resultados de cada niño serán evaluados conforme al puntaje obtenido en el “Cuestionario Edades y Etapas 3” y clasificados en tres categorías:
- Desarrollo típico: puntaje en el área blanca, indicativo de un desarrollo acorde a su edad.
 - Requiere monitoreo: puntaje en el área gris, señalando habilidades ligeramente por debajo del promedio.

- Retraso en el desarrollo: puntaje en el área negra, sugiriendo la necesidad de intervención especializada.

Se analizarán las asociaciones entre los factores de exposición identificados y los resultados de neurodesarrollo en la evaluación.

5.7.2. Instrumentos de recolección de información Para este estudio de cohorte prospectivo, se emplearán los siguientes instrumentos:

- “Cuestionario Edades y Etapas 3”: Adaptado al idioma español y ajustado por edad. Esta herramienta validada de tamizaje del desarrollo identifica riesgos de problemas de neurodesarrollo en niños de 2 a 66 meses. Será aplicado por los investigadores con información proporcionada por los padres o tutores y mediante observación directa de actividades específicas. El “Cuestionario Edades y Etapas 3” evalúa cinco áreas del desarrollo: comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas, habilidades socioindividuales.
- Cuestionario de factores de exposición: Instrumento estructurado diseñado específicamente para este estudio que recopilará información sobre:
 - Variables sociodemográficas (edad, sexo, etnia, nivel educativo de los padres)
 - Variables económicas (empleo de los padres, acceso a seguridad social)
 - Variables de interacción familiar (tiempo de juego, disponibilidad de juguetes)
 - Variables médicas (prematuridad, peso al nacer, tipo de parto, lactancia, estado nutricional, etc.)

5.8 Plan de análisis de datos

- 5.8.1. Preparación de los datos: Los datos en formato físico serán digitados para su uso en el software estadístico Rstudio y python con los paquetes numpy y pandas. Se realizará una limpieza de los datos para identificar y corregir posibles errores de entrada. Los puntajes obtenidos en cada área del desarrollo del “Cuestionario Edades y Etapas 3” se convertirán a valores estadísticos.
- 5.8.2. Análisis descriptivo de datos de la cohorte completa: Se calcularán frecuencias y porcentajes de los diferentes factores de riesgo presentes en la población a estudiar. Se calcularán medidas de tendencia central como media, mediana, y desviación estándar de los puntajes del neurodesarrollo.

5.8.3. Análisis comparativo de los resultados del “Cuestionario Edades y Etapas 3” de la cohorte completa utilizando las siguientes herramientas estadísticas:

- Chi-cuadrado: para determinar si hay asociación significativa entre las variables categóricas y riesgo del retraso en el neurodesarrollo, se utilizará para evaluar factores de riesgo individuales y comparar con desarrollo normal versus desarrollo en riesgo.
- Análisis de variancia (ANOVA): para comparar medias de puntajes del neurodesarrollo en más de dos grupos diferentes de una misma categoría y determinar su variación, por ejemplo para evaluar el riesgo del neurodesarrollo en valores Z y medidas de tendencia central con el grado de escolaridad de los padres de los niños: ninguna, primaria, básico, diversificado, universitario.

5.8.4. Análisis de asociación de los resultados del “Cuestionario Edades y Etapas 3” del grupo estudiado utilizando:

- Odds ratio (OR): para comparar las probabilidades de que se presente riesgo en el neurodesarrollo entre dos grupos diferentes. Por ejemplo para comparar si los niños con padres que tienen un trabajo formal o informal tienen mayor probabilidad o no, de presentar riesgo en el neurodesarrollo.

5.8.5. Presentación de resultados: se elaborarán tablas y gráficos apropiados con intervalos utilizando el software Rstudio y paquetes de CRAN como ggplot2 para análisis y creación de datos informativos.

5.9 Principios éticos en la investigación

Esta investigación se adherirá a los principios éticos clave, tales como:

- Consentimiento informado: explicando claramente los objetivos del estudio a los padres o tutores y obteniendo su autorización.
- Confidencialidad: los datos se mantendrán anónimos y se utilizarán exclusivamente para fines de investigación.
- Beneficencia y no maleficencia: buscando maximizar beneficios potenciales sin causar daños a los participantes.

- El “Cuestionario Edades y Etapas 3” es una herramienta validada, respaldada por evidencia científica y recomendada por instituciones como UNICEF para su uso en evaluación del neurodesarrollo infantil en servicios de atención de salud. [26]

BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Developmental Disability Basics. Centers of Disease Control. Disponible en: <https://www.cdc.gov/child-development/about/developmental-disability-basics.html> [Accedido: 02-02-2025]
2. Aites J y Schonwald A. Developmental-behavioral surveillance and screening in primary care. UpToDate. 2025. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/developmental-behavioral-surveillance-and-screening-in-primary-care> [Accedido: 25-01-2025]
3. Bellman M, Byrne O y Sege R. Developmental assessment of children. BMJ 2013 Jan; 346:e8687-e8687. DOI: 10.1136/bmj.e8687. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8687>
4. Khan I y Leventhal B. Developmental Delay. StatPearls Publishing. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562231/> [Accedido: 01-02-2025]
5. SESAN. Informe de la línea de base de la Gran Cruzada Nacional por la Nutrición 2021/2022. Gobierno de la República de Guatemala. 2022. Disponible en: <https://portal.siinsan.gob.gt/wp-content/uploads/lineabase.pdf> [Accedido: 15-01-2025]
6. UNICEF. Early Childhood Development. United Nations Children's Fund. 2023. Disponible en: https://www.unicef.org/media/145336/file/Early_Childhood_Development_-_UNICEF_Vision_for_Every_Child.pdf [Accedido: 15-01-2025]
7. C. Mehner L, J. Domek G, Abdel-Maksoud M, Jimenez-Zambrano A, J. Asturias E, M. Lamb M y Berman S. The association of cumulative risk scoring with ASQ-3 outcomes in a rural impoverished region of Guatemala. Pediatric Dimensions 2019; 4. DOI: 10.15761/pd.1000198. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15761/pd.1000198>
8. Wondmagegn T, Girma B y Habtemariam Y. Prevalence and determinants of developmental delay among children in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Public Health 2024 Apr; 12. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1301524. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2024.1301524>

9. Delbiso TD, Nigatu YD y Tilahun N. Early childhood development and nutritional status in urban Ethiopia. *Maternal & Child Nutrition* 2024 Mar; 20. DOI: 10.1111/mcn.13638. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/mcn.13638>
10. Domek GJ, Silveira L, Kuffel H, Szafran LH, Jimenez-Zambrano A y Camp BW. Using the Ages & Stages Questionnaire to assess later effects of an infant intervention promoting language in primary care. *BMC Pediatrics* 2023 Apr; 23. DOI: 10.1186/s12887-023-03953-y. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-023-03953-y>
11. RAMOS MM y BARBA PCSD. Ages and Stages Questionnaires Brazil in monitoring development in early childhood education. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 2021; 93. DOI: 10.1590/0001-3765202120201838. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765202120201838>
12. Oumer A, Girum T, Fikre Z, Bedewi J, Nuriye K y Assefa K. Stunting and Underweight, but not Wasting are Associated with Delay in Child Development in Southwest Ethiopia. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2022 Jan; Volume 13:1-12. DOI: 10.2147/phmt.s344715. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/phmt.s344715>
13. Kelly D y McCain D. Neurodevelopmental and Executive Function and Dysfunction. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ed. por Kliegman R y St. Geme III J. 22.^a ed. Elsevier, 2024. Cap. 49
14. Stiles J y Jernigan TL. The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review* 2010 Nov; 20:327-48. DOI: 10.1007/s11065-010-9148-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
15. Julian MM y Lumeng JC. The Biopsychosocial Model. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. Ed. por Feldman H, Elias E, Blum N, Jimenez M y Stancin T. 5.^a ed. Elsevier, 2023. Cap. 2
16. Yuskaitis C y Pomeroy S. Development of the Nervous System. *Fetal and Neonatal Physiology*. Ed. por Polin R, Abman S, Rowitch D y Benitz W. 6.^a ed. Elsevier, 2022. Cap. 124
17. Kolb B, Whishaw I y Campbell T. An introduction to brain and behavior. New York: Worth Publishers, 2016
18. Moore K, Persaud T y Torchia M. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology. Elsevier, 2025

19. Gibb R y Kovalchuk A. Brain Development. *The Neurobiology of Brain and Behavioral Development*. Elsevier, 2018 :3-27. DOI: 10.1016/b978-0-12-804036-2.00001-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-804036-2.00001-7>
20. Lindhout FW, Krienen FM, Pollard KS y Lancaster MA. A molecular and cellular perspective on human brain evolution and tempo. *Nature* 2024 Jun; 630:596-608. DOI: 10.1038/s41586-024-07521-x. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-024-07521-x>
21. Friedman SL y K SE. Theories of Human Development. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. Ed. por Feldman H, Elias E, Blum N, Jimenez M y Stancin T. 5.^a ed. Elsevier, 2023. Cap. 3
22. Candelaria M y Susan F. Developmental and Behavioral Theories. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ed. por Kliegman R y St. Geme III J. 22.^a ed. Elsevier, 2024. Cap. 19
23. The transactional model of development: How children and contexts shape each other. American Psychological Association, 2009. DOI: 10.1037/11877-000. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1037/11877-000>
24. Belsky J, Zhang X y Sayler K. Differential susceptibility 2.0: Are the same children affected by different experiences and exposures? *Development and Psychopathology* 2021 Feb; 34:1025-33. DOI: 10.1017/S0954579420002205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579420002205>
25. Roth TL y David Sweatt J. Annual Research Review: Epigenetic mechanisms and environmental shaping of the brain during sensitive periods of development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2011 Mar; 52:398-408. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2010.02282.x. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02282.x>
26. UNICEF. Instrumentos y metodologías de evaluación del desarrollo infantil temprano. United Nations Children's Fund Argentina. 2023. Disponible en: <https://www.unicef.org/argentina/documents/instrumentos-y-metodologias-de-evaluacion-desarrollo-infantil-temprano> [Accedido: 20-01-2025]