

Informe de archivo

Correlaciones evolutivas de la erupción molar acelerada en la primera infancia

Cassidy L. McDermott, Janet Lee, Anne T. Park, Ursula A. Tooley, Austin L. Boroshok, Katherine Hilton, Kristin A. Linn, Muralidhar Mupparapu y Allyson P. Mackey

ABSTRACTO

FONDO: La adversidad se ha relacionado con una maduración acelerada. La erupción de las muelas es una forma sencilla y escalable de identificar la maduración temprana, pero sus correlatos en el desarrollo siguen sin explorarse. Por lo tanto, examinamos si la maduración acelerada, indicada por la erupción de las muelas, está asociada con la salud mental o las habilidades cognitivas de los niños. **MÉTODOS:** Se evaluó la erupción de molares mediante resonancia magnética ponderada en T2 en 117 niños (63 mujeres; edades de 4 a 7 años). Los padres informaron sobre la salud mental del niño con la Lista de verificación del comportamiento del niño. Los niños completaron evaluaciones estandarizadas de razonamiento fluido, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, conocimiento cristalizado y desempeño matemático. Las relaciones entre la erupción de molares y los resultados del desarrollo se examinaron utilizando modelos lineales, con edad, género y riesgo de estrés como covariables.

RESULTADOS: La erupción molar temprana se asoció positivamente con los síntomas externalizantes de los niños (tasa de descubrimiento falso corregida) [p_{FDR}] = .027) pero no los síntomas internalizantes, y la relación con los síntomas externalizantes no se mantuvo al controlar el riesgo de estrés. La erupción molar temprana se asoció negativamente con el razonamiento fluido (p_{FDR} = .001), memoria de trabajo (p_{FDR} = .033), y el conocimiento cristalizado (p_{FDR} = .001). La asociación entre la erupción molar y tanto el razonamiento como el conocimiento cristalizado se mantuvo al controlar el riesgo de estrés. La erupción molar también medió parcialmente las asociaciones entre el riesgo de estrés y tanto el razonamiento (proporción mediada = 0,273, p = .004) y conocimiento cristalizado (proporción mediada = 0,126, p = .016).

CONCLUSIONES: La maduración acelerada, que se refleja en la erupción temprana de las muelas, puede tener consecuencias para el desarrollo cognitivo, tal vez porque limita la plasticidad cerebral. Conocer el ritmo de maduración de un niño puede proporcionar información sobre el impacto de su historial de estrés en su desarrollo cognitivo.

<https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2023.02.006>

Los niños que maduran demasiado rápido tienen más probabilidades de experimentar problemas de salud mental, incluidos problemas externalizados como la agresión y la delincuencia (1–3) y problemas de internalización, incluidos la depresión y los trastornos de ansiedad (4–8). La adversidad temprana, incluido el bajo nivel socioeconómico y la exposición a experiencias adversas en la infancia (ACE), es un factor de riesgo importante para la maduración acelerada del cuerpo (9–15) y el cerebro (16–20). Según las teorías evolutivas (21,22), el desarrollo acelerado puede representar una compensación adaptativa en entornos hostiles porque puede conducir a la consecución temprana de capacidades similares a las de los adultos y a una mayor aptitud reproductiva, pero a costa de la salud posterior. Se han propuesto múltiples teorías para explicar la relación entre el desarrollo acelerado y la psicopatología (23). En primer lugar, los niños que maduran tempranamente pueden mostrar un desajuste entre su desarrollo cognitivo físico y social, lo que lleva a sus compañeros y adultos a colocar expectativas injustificadas de madurez socioemocional en los niños que maduran físicamente temprano (1,5,24). En segundo lugar, el adelgazamiento cortical temprano en las regiones cerebrales que apoyan funciones como la regulación de las emociones (18) y atención (3) pueden alterar el desarrollo de estas habilidades. También es posible que los síntomas de salud mental, como una mayor atención a las amenazas (25) puede contribuir a una aceleración

maduración a través de procesos fisiológicos como el estrés oxidativo y la inflamación (26,27). Finalmente, la maduración acelerada y la psicopatología podrían ser efectos posteriores de la adversidad temprana sin que existan vínculos causales entre ellos.

La maduración acelerada se ha medido de diversas maneras, entre ellas, el momento de la pubertad y la edad epigenética. Los métodos existentes para detectar la maduración acelerada pueden ser costosos y difíciles de obtener a gran escala (por ejemplo, la metilación del ADN) o no pueden detectarse hasta más tarde en la adolescencia (por ejemplo, el momento de la pubertad). En consecuencia, las asociaciones entre la maduración temprana y la salud mental u otros resultados importantes del desarrollo en la primera infancia han sido menos bien establecidas (7). Identificar el riesgo de desarrollo en etapas tempranas de la niñez puede brindar oportunidades de intervención antes de que se manifiesten las consecuencias totales de los síntomas. En respuesta a estos desafíos, hemos propuesto un nuevo biomarcador escalable de maduración acelerada: la erupción molar (28).

Las primeras muelas permanentes erupcionan alrededor de los 6 años, antes de que comience la pubertad, y son más fáciles y menos costosas de evaluar que la edad epigenética o cerebral. La erupción de las muelas se caracteriza típicamente a través de radiografías y exámenes dentales obtenidos a través de la atención dental de rutina y también se puede capturar en

conjuntos de datos de imágenes por resonancia magnética (IRM) existentes. Mediante la IRM, descubrimos que los niños de entornos de bajos ingresos y los niños con más ACE mostraron una erupción molar permanente más temprana que sus pares más aventajados (28). También observamos diferencias en el momento de la erupción de las muelas según la raza/etnia (28,29), lo que es coherente con las disparidades raciales generalizadas en los ingresos y otros factores de estrés contextuales que tienen raíces en el racismo estructural. Replicamos las asociaciones entre la erupción de muelas y los ingresos en un gran conjunto de datos epidemiológicos con datos de exámenes dentales (30) y también demostró que la erupción del segundo molar se correlacionaba con el estado de la menarquia en las niñas (28). Un hallazgo reciente no publicado respaldó la sensibilidad al estrés de los hitos dentales: se descubrió que los niños con mayor cortisol salival habían perdido más de sus dientes primarios (31). Por lo tanto, el momento del desarrollo dental puede servir como un indicador temprano de un patrón amplio de maduración acelerada por el estrés. Sin embargo, aún se desconoce si la erupción de los molares está asociada con resultados importantes del desarrollo.

Además de las consecuencias para la salud mental, la maduración temprana puede tener consecuencias para el desarrollo cognitivo. Las habilidades cognitivas complejas, como el razonamiento y la memoria de trabajo, se desarrollan lentamente, tal vez porque las redes cerebrales que las sustentan requieren una mayor cantidad de información ambiental para alcanzar configuraciones óptimas (32,33). Un ritmo más rápido de desarrollo cerebral puede acortar las ventanas de máxima neuroplasticidad, reduciendo la sensibilidad del cerebro a experiencias futuras (34). La plasticidad reducida como consecuencia de una maduración acelerada puede tener consecuencias negativas para la cognición y el aprendizaje. En consonancia con esta hipótesis, un desarrollo cerebral estructural más lento se asocia con una mayor inteligencia general (35). Además, un estudio reciente encontró que los niños con un ritmo más rápido de envejecimiento epigenético demostraron puntuaciones más bajas en pruebas de inteligencia verbal y razonamiento perceptivo (36). Si la erupción molar acelerada es indicativa de un patrón más amplio de desarrollo cerebral acelerado después de la exposición al estrés, podemos esperar que la erupción molar más temprana esté asociada con habilidades cognitivas más bajas.

En este estudio, examinamos cómo la maduración acelerada, indicada por la erupción de las muelas, se asocia con la salud mental y la cognición en la infancia. Para probar las asociaciones entre la maduración y la salud mental, examinamos el informe de los padres sobre los síntomas internalizantes y externalizantes. Para probar las asociaciones entre la maduración y la cognición, exploramos 5 pruebas cognitivas: pruebas de razonamiento, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, conocimiento cristalizado y rendimiento matemático. Examinamos las asociaciones entre cada dominio del desarrollo y el estado de la erupción de las muelas caracterizado a partir de una resonancia magnética ponderada en T2. Probamos las asociaciones entre la maduración y los resultados del desarrollo con y sin controlar las medidas de riesgo de estrés. También evaluamos si la maduración acelerada media la relación entre el riesgo de estrés y los resultados del desarrollo. Para resumir, examinamos si la erupción de las muelas es un marcador de riesgo del desarrollo más allá de la exposición al estrés porque los niños difieren en cómo sus cerebros y cuerpos responden al estrés (37).

MÉTODOS Y MATERIALES

Participantes

Este estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional de la Universidad de Pensilvania. Todos los padres aportaron información por escrito.

Consentimiento informado. Se reclutaron niños y padres del área metropolitana de Filadelfia como parte de dos estudios más amplios de neuroimagen. Los participantes fueron reclutados a través de anuncios en el transporte público, asociaciones con escuelas locales, programas de extensión, eventos familiares comunitarios y anuncios en las redes sociales. Se examinó a los participantes y se los excluyó de participar en los estudios si tenían un trastorno psiquiátrico, neurológico o de aprendizaje diagnosticado; si nacieron con más de 6 semanas de antelación; si fueron adoptados; o si tenían alguna contraindicación para la exploración por resonancia magnética. Estas exclusiones se implementaron porque las asociaciones entre el entorno, la erupción de molares y los resultados del desarrollo pueden ser diferentes en los niños con diagnósticos que en los niños con un desarrollo normal.

Erupción molar

Se puede encontrar una descripción detallada de la escala de erupción molar y el procedimiento de calificación, así como ejemplos de exploraciones, en McDermott y otros (28). La erupción molar se evaluó a partir de la resonancia magnética ponderada en T2 de cada sujeto por un estudiante de odontología (KH) de la Facultad de Medicina Dental de la Universidad de Pensilvania, en consulta con un miembro del profesorado (MM) con experiencia en radiología oral y maxilofacial. Desarrollaron una nueva escala para clasificar el estado de la erupción molar en la resonancia magnética que se basaba en la experiencia previa en imágenes dentales y era similar a otras escalas dentales de grano fino (38), que se basan en radiografías dentales. El estado de erupción de cada primer molar permanente se calificó en una escala de 1 (sin erupcionar) a 4 (completamente erupcionado) (ver [Métodos complementarios](#) para mayor información).

Se calculó el promedio del estado de erupción de los 4 primeros molares para crear una única variable continua de erupción molar que se utilizó en los análisis. Analizamos los datos de erupción molar de 117 participantes (63 mujeres, 54 hombres) de entre 4,05 y 7,32 años (28). El tamaño final de la muestra se obtuvo después de excluir a 3 sujetos que tenían una erupción molar extremadamente retrasada (Distancia de Cook > 4/N para la regresión de erupción molar por edad) y restringir los análisis para incluir solo sujetos dentro del rango para el cual había variabilidad en la erupción molar, como registramos previamente (<https://osf.io/2edyx>). Para fines de visualización e inclusión en una tabla de correlación de orden cero (Tabla S2), creamos una variable de erupción molar ajustada mediante la regresión de la edad y el género en el estado de erupción molar y extrayendo los residuos. Los residuos de erupción molar positivos indican una erupción molar acelerada en relación con la edad cronológica.

Síntomas psiquiátricos

En uno de los dos estudios de neuroimagen incluidos en la muestra actual, los padres (n = 80) completó la Lista de verificación del comportamiento infantil (CBCL) para identificar problemas conductuales y emocionales (39,40). Los padres de niños menores de 6 años completaron la versión preescolar del CBCL, y los padres de niños de 6 años o más completaron la versión escolar del CBCL. Inicialmente, nos preinscribimos para analizar las 3 subescalas "AAA" que son compartidas entre las 2 versiones del CBCL: comportamiento agresivo, ansiedad/depresión y problemas de atención (<https://osf.io/2edyx>). Sin embargo, en función de la distribución de los datos (Figura S1), decidimos analizar las subescalas internalizantes y externalizantes más comúnmente utilizadas,

que inicialmente planeamos utilizar en análisis exploratorios. Las puntuaciones T para estas escalas compuestas se utilizaron en todos los análisis.

Evaluación cognitiva

Para evaluar la cognición, administramos 4 subpruebas de la Escala de Inteligencia Preescolar y Primaria de Wechsler (WPPSI-IV) (41): Razonamiento matricial (n =116), Memoria de imágenes (n =106), Búsqueda de errores (n = 76) y la Información (n =115). Las puntuaciones de las subpruebas que faltan se deben a diferencias en los protocolos de estudio, errores de administración o falta de comprensión o cumplimiento por parte de los niños. Los niños de 5 años o más también completaron la subprueba de numeración de la evaluación diagnóstica KeyMath-3 (n =80) (42). El razonamiento matricial es una medida del razonamiento fluido que requiere que los niños seleccionen las piezas que faltan para completar un patrón visual. La memoria de imágenes es una medida de la memoria de trabajo en la que los niños deben memorizar y luego identificar imágenes. La búsqueda de errores mide la velocidad de procesamiento al exigir a los niños que escaneen y marquen información visual simple. La información consiste en preguntas de conocimiento general y cristalizado. Finalmente, la numeración mide la comprensión del niño de los conceptos numéricos. Se utilizaron puntuaciones escaladas en todos los análisis.

Covariables

Los padres informaron la fecha de nacimiento de su hijo, el género, la raza y la etnia, los ingresos familiares y la exposición a las ACE. La edad y el género se incluyeron como covariables en todos los análisis de la erupción molar porque la erupción molar muestra fuertes relaciones con ambas variables (edad: $b = 0,842$, IC del 95% [0,743, 0,942], $p < .001$; género: $b = 0,349$, IC del 95% [0,159, 0,539], $p < .001$, controlando por edad) (28). La pobreza, las ACE y el estrés basado en el racismo son factores de riesgo ambientales que pueden contribuir al estrés crónico y aumentar el envejecimiento biológico (28,43,44). Para agilizar los análisis, utilizamos un análisis factorial exploratorio para generar una puntuación única que representa el riesgo de estrés, que utilizamos como covariable y como variable de exposición en los análisis de mediación.

Se pidió a los padres que indicaran cuál de las siguientes categorías raciales se aplicaba a su hijo: indio americano o nativo de Alaska, asiático, negro o afroamericano, nativo de Hawái u otra isla del Pacífico, blanco u otro. Se pidió a los padres por separado que indicaran si su hijo era hispano o latino (Tabla S1). Para nuestro análisis factorial, para capturar el riesgo de estrés basado en el racismo, recodificamos la raza y la etnicidad en 2 categorías: un grupo mayoritario racial/étnico (blanco no hispano; $n = 36$, 31%) y un grupo minoritario racial/étnico ($n = 81$, 69%). Los padres declararon sus ingresos familiares anuales totales en 1 de 11 niveles de ingresos (menos de \$5000, \$5000–\$11,999, \$12,000–\$15,999, \$16,000–\$24,999, \$25,000–\$34,999, \$35,000–\$49,999, \$50,000–\$74,999, \$75,000–\$99,999, \$100,000–\$149,999, \$150,000–\$199,999 y \$200,000 o más). Los ingresos familiares anuales se calcularon como el valor medio de cada nivel de ingresos. Los ingresos familiares en esta muestra oscilaron entre \$2500 y \$200,000 (media = \$80,051, SD = \$66,735, $n = 108$) (Tabla S1). Para contextualizar, el ingreso medio en el condado de Filadelfia durante los años de este estudio fue de \$49,127 (45). Los padres completaron la versión infantil del cuestionario ACE (46), que pregunta a los padres sobre las experiencias de vida de sus hijos con 10 tipos de experiencias de disfunción doméstica,

separación de los padres, abuso y negligencia. La puntuación ACE se calcula sumando las respuestas binarias a cada uno de los 10 elementos. Las puntuaciones ACE en esta muestra oscilaron entre 0 y 7 (media = 1,0, DE = 1,3, $n = 111$) (Tabla S1). Para el análisis factorial, las ACE se agruparon en 3 categorías: 0 ACE ($n = 52$, 47%), 1 AS ($n = 36$, 32%) y 2 o más ACE ($n = 23$, 21%). Es posible que algunos padres no hayan informado sobre la exposición a ACE porque no presenciaron los hechos, no los recordaron o no quisieron revelar datos confidenciales a los investigadores. Intentamos minimizar esta última posibilidad permitiendo que los padres completaran cuestionarios de forma privada en tabletas y asegurándonos de que entendieran que los datos no son identificables. A pesar de estas limitaciones, el informe de los padres es la forma más estándar de informar sobre ACE (47) y es menos intrusivo y requiere menos tiempo que otros métodos posibles, incluida la solicitud de registros médicos confidenciales y del Servicio de Protección Infantil. Además, las tasas de exposición a ACE que observamos en nuestros datos son consistentes con las tasas de prevalencia nacional de ACE entre los niños de este rango de edad. A nivel nacional, el 65% de los niños menores de 5 años no han experimentado ACE, y el 52% de los niños entre 6 y 11 años no han experimentado ACE (48).

Para generar una única variable que capture el riesgo de estrés de los niños, realizamos un análisis factorial exploratorio de un factor de ingresos, ACE y raza (como un indicador del estrés basado en el racismo), utilizando el paquete psych en R (49). Las tres variables mostraron cargas aceptables en el factor único (ingreso: $\gamma = 0,92$, ACE: $\gamma = 0,37$, raza: $\gamma = 0,71$). Las puntuaciones de los factores individuales extraídas del análisis factorial exploratorio se codificaron de forma inversa, de modo que una puntuación más alta representa un mayor riesgo de estrés (es decir, menores ingresos, más ACE y raza no blanca). Un mayor riesgo de estrés se asoció significativamente con la erupción más temprana de los primeros molares permanentes ($b = 0,163$, IC del 95% [0,072, 0,254], $p = .001$).

Análisis estadísticos

Examinamos las asociaciones entre la erupción molar y los resultados del desarrollo utilizando regresión lineal en R. Todos los análisis incluyeron la edad y el género como covariables porque la erupción molar muestra fuertes relaciones con ambas variables (28,29). Los datos faltantes se manejaron mediante un análisis de caso completo dentro de cada modelo. Primero, probamos la asociación entre los síntomas internalizantes y externalizantes de CBCL y la erupción molar. Volvimos a ejecutar ambas regresiones con la puntuación factorial del riesgo de estrés como covariable. A continuación, probamos las asociaciones entre cada prueba cognitiva y la erupción molar y volvimos a ejecutar cada regresión con el riesgo de estrés como covariable. Informamos los tamaños del efecto estandarizados para las variables independientes, obtenidos al ejecutar los modelos lineales después de centrar y escalar todas las variables. Para corregir las comparaciones múltiples, utilizamos la tasa de falsos descubrimientos (FDR) de Benjamini-Hochberg (50). La corrección FDR se aplicó por separado en las 2 escalas compuestas del CBCL y en las 5 pruebas cognitivas. La corrección FDR también se aplicó por separado para los modelos con y sin control del riesgo de estrés.

A continuación, realizamos análisis de mediación para investigar si la erupción molar media las asociaciones entre el entorno temprano y los resultados del desarrollo. Debido a que nuestros datos son transversales y observacionales, no podemos extraer conclusiones.

Conclusiones causales a partir de un análisis de mediación; en cambio, realizamos estos análisis para comprender si la maduración acelerada explica la variación en la relación entre las medidas ambientales y los resultados del desarrollo. Usamos el paquete de mediación R para el análisis de mediación causal (51), con el riesgo de estrés como variable independiente y cada prueba cognitiva como variable dependiente. Primero, probamos las asociaciones entre el riesgo de estrés y la cognición, y luego realizamos análisis de mediación para las pruebas cognitivas que estaban significativamente relacionadas con el riesgo de estrés. La función “mediación” estima el efecto de mediación causal promedio (ACME) y el efecto directo promedio, que juntos suman el efecto total de la variable independiente sobre la variable dependiente. La proporción mediada, que informamos, representa el tamaño del ACME en relación con el efecto total.

RESULTADOS

Los niños con maduración molar acelerada mostraron más síntomas externalizantes (Tabla S3; Figura 1) ($b = 0.545$, IC del 95% [0,117, 0,973], $p = .013$, corregido por FDR $p = .027$). Los síntomas internalizantes no estaban relacionados con la erupción molar (Tabla S3; Figura 1) ($b = 0.283$, IC del 95% [20,192, 0,758], $p = .239$, FDR corregido $p = .239$). La asociación entre la erupción molar y los síntomas externalizantes ya no fue significativa después de controlar el riesgo de estrés (corrección FDR) $p = .069$.

La erupción molar acelerada también se asoció con un menor rendimiento en pruebas de razonamiento fluido (Cuadro S4; Figura 2A) (Razonamiento matricial WPPSI-IV, $b = 20,707$, IC del 95% [2 1.052, 20,362], $p = .001$, corregido por FDR $p = .001$), memoria de trabajo (Figura 2B) (Memoria de imágenes WPPSI-IV, $b = 20,459$, IC del 95% [20,843, 20,075], $p = .020$, corregido por FDR $p = .033$) y el conocimiento cristalizado (Figura 2D) (Información WPPSI-IV, $b = 20,634$, IC del 95% [20,984, 20,284], $p = .001$, FDR corregido $p = .001$). La erupción molar fue marginal.

asociado con el rendimiento matemático (Figura 2E) (KeyMath-3 Numeración, $b = 20,339$, IC del 95% [20,696, 0,018], $p = .062$, corregido por FDR $p = .078$) y no se asoció con la velocidad de procesamiento (Figura 2C) (Búsqueda de errores WPPSI-IV, $b = 0,049$, IC del 95% [20,369, 0,468], $p = .816$). Las asociaciones entre el estado de erupción molar y el razonamiento fluido se mantuvieron al controlar el riesgo de estrés (Cuadro S4) ($b = 20,561$, IC del 95% [20,916, 20,206], $p = .002$, corregido por FDR $p = .011$). La erupción molar también se asoció con el conocimiento cristalizado después de controlar el riesgo de estrés ($b = 20,402$, IC del 95% [20,738, 20,066], $p = .019$, corregido por FDR $p = .049$). Las asociaciones entre la erupción molar y la memoria de trabajo, el rendimiento matemático y la velocidad de procesamiento no fueron significativas después de agregar el riesgo de estrés a los modelos (Cuadro S4).

Por último, exploramos las relaciones entre el estrés, la cognición y la maduración acelerada investigando si la erupción molar mediaba las asociaciones entre el riesgo de estrés y la cognición. Se probó la mediación para los resultados del desarrollo que estaban significativamente relacionados con la puntuación del factor de riesgo de estrés. El riesgo de estrés no se asoció con la conducta internalizante o externalizante ni con la velocidad de procesamiento (pags

. . 05) Un mayor riesgo de estrés se relacionó significativamente con el desempeño en el razonamiento fluido ($b = 20,322$, IC del 95% [20,498, 20,147], $p = .001$), memoria de trabajo ($b = 20,292$, IC del 95% [20,478, 20,106], $p = .002$), conocimiento cristalizado ($b = 20,473$, IC del 95% [20,637, 20,309], $p = .001$) y el rendimiento en matemáticas ($b = 20,444$, IC del 95% [20,646, 20,242], $p = .001$), y por lo tanto, probamos si la erupción molar mediaba estas asociaciones. La erupción molar mediaba parcialmente las relaciones entre el riesgo de estrés y el razonamiento fluido (proporción mediada = 0,273, $p = .004$) (Figura 3) y conocimiento cristalizado (proporción mediada = 0,126, $p = .016$) (Figura 3) pero no la relación entre el riesgo de estrés y la memoria de trabajo ($p = .172$) o el rendimiento matemático ($p = .491$).

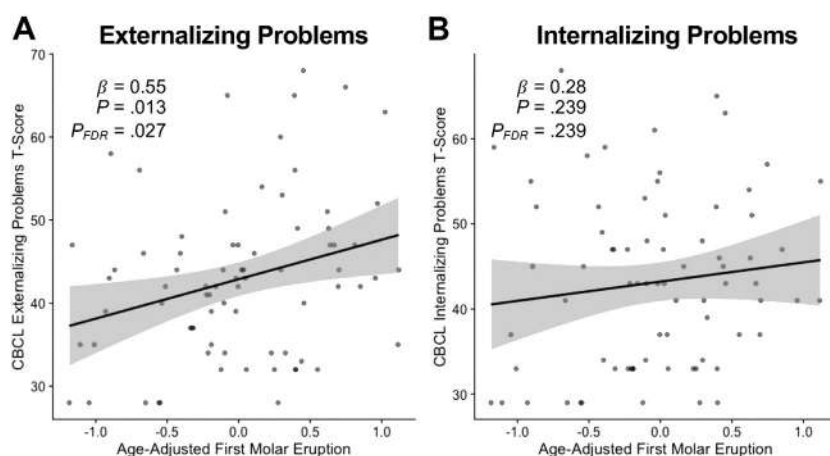


Figura 1. Los diagramas de dispersión muestran las relaciones entre la erupción molar ajustada y la informada por los padres.

(A) externalizando problemas y (B) Problemas de internalización. Los residuos positivos de erupción molar indican una erupción molar acelerada en relación con la edad cronológica y el género. CBCL, Child Behavior Checklist; FDR, tasa de falsos descubrimientos.

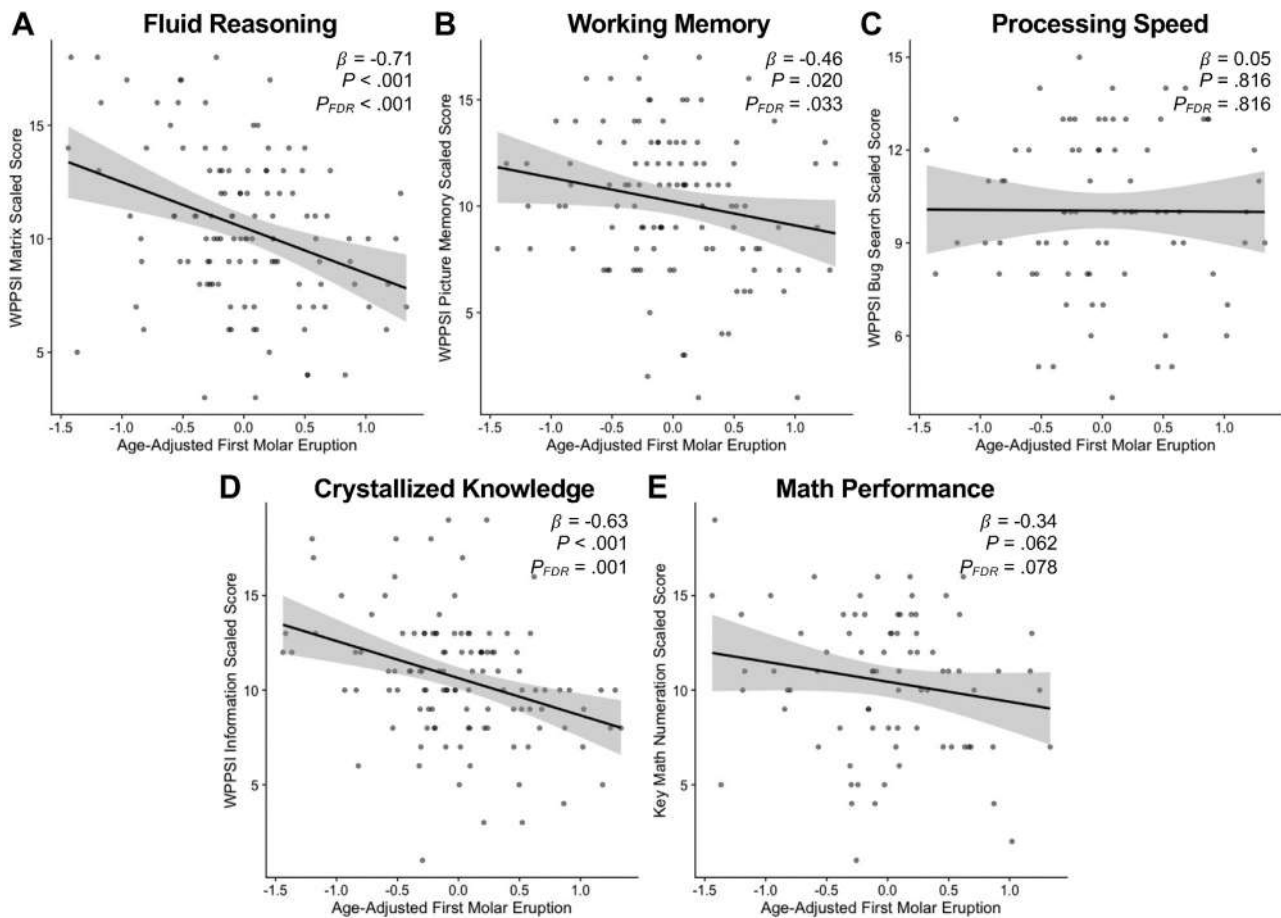


Figura 2. Los diagramas de dispersión muestran las relaciones entre la erupción molar ajustada y las puntuaciones escaladas en pruebas cognitivas de (A) razonamiento fluido, (B) memoria de trabajo, (C) velocidad de procesamiento, (D) conocimiento cristalizado, y (E) rendimiento matemático. Los residuos positivos de erupción molar indican una erupción molar acelerada en relación con la edad cronológica y el género. FDR, tasa de falsos descubrimientos; WPPSI, Escala de inteligencia preescolar y primaria de Wechsler.

DISCUSIÓN

El momento de la erupción de las muelas, caracterizado por resonancia magnética, mostró asociaciones significativas con la salud mental y la cognición en la primera infancia. Más específicamente, los niños con una erupción de muelas más temprana demostraron mayores problemas de externalización y un menor rendimiento en las evaluaciones de razonamiento fluido, conocimiento cristalizado y memoria de trabajo. El razonamiento fluido y el conocimiento cristalizado siguieron estando significativamente relacionados con la erupción de las muelas después de controlar un factor compuesto de variables de riesgo de estrés, lo que sugiere que comprender el estado de maduración de un niño puede proporcionar un poder predictivo único para el desarrollo de habilidades de razonamiento y la adquisición de conocimiento cristalizado. Además, la erupción de las muelas medió significativamente las asociaciones entre el riesgo de estrés y tanto el razonamiento fluido como el conocimiento cristalizado. Aunque no podemos sacar conclusiones causales utilizando datos de observación transversales, estos hallazgos son ampliamente consistentes con la hipótesis de que la adversidad temprana puede acelerar los procesos de maduración en el cerebro, lo que conduce a una menor plasticidad y afecta negativamente la cognición y el aprendizaje.

La relación más fuerte que observamos fue la relación entre la maduración temprana y el razonamiento fluido. Existen múltiples razones por las que el razonamiento fluido puede mostrar

La relación más fuerte con el desarrollo acelerado después de controlar las variables de exposición al estrés. El razonamiento fluido puede depender más fuertemente de la generación de ideas novedosas y del pensamiento flexible y, por lo tanto, puede ser más sensible a las redes neuronales demasiado estabilizadas. El razonamiento fluido también puede ser menos dependiente que las habilidades cristalizadas de experiencias relacionadas con los ingresos distintos del estrés, como el lenguaje y la instrucción explícita. También es posible que las asociaciones entre el desarrollo acelerado y los dominios de la cognición cambien a lo largo del desarrollo. El razonamiento fluido predice cambios a lo largo del tiempo en las habilidades cristalizadas y el conocimiento académico (52), y la fuerza de la asociación entre el razonamiento fluido y las habilidades académicas aumenta con la edad (53). Dada esta compleja cascada de desarrollo de habilidades cognitivas, podemos esperar que la maduración acelerada sea predictiva de diferentes dominios cognitivos en diferentes edades.

No encontramos una asociación significativa entre la erupción de las muelas y la velocidad de procesamiento o el rendimiento matemático. La velocidad de procesamiento está respaldada por la maduración de la materia blanca (54) porque la mielinización aumenta la velocidad de conducción del potencial de acción. Por el contrario, el rendimiento en la velocidad de procesamiento también depende de la atención y el control inhibitorio (55), que puede verse afectada por el estrés en los primeros años de vida (56). Si se acelera el cerebro estructural

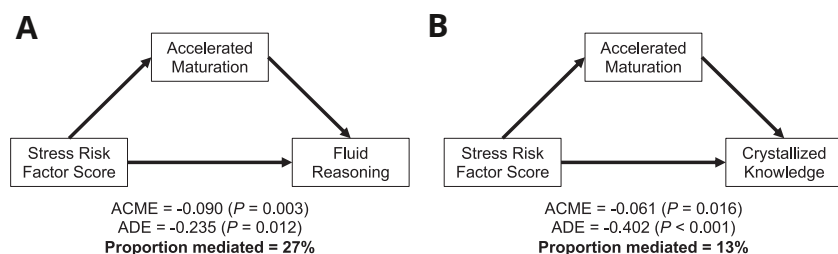


Figura 3. Análisis de mediación causal. La maduración acelerada, indicada por la erupción molar, media parcialmente las asociaciones entre el riesgo de estrés y el razonamiento fluido y el conocimiento cristalizado. ACME, efecto de mediación causal promedio; ADE, efecto directo promedio.

El desarrollo aumenta la velocidad de conducción pero limita el control de la atención, por lo que es posible que no se observe una asociación entre la maduración acelerada y la velocidad de procesamiento. Tampoco observamos asociaciones sólidas entre la erupción de las muelas y el rendimiento en matemáticas. Cabe destacar que la evaluación de matemáticas solo se escaló para niños de 5 años o más, y una prueba de velocidad de procesamiento solo se administró a un subgrupo de participantes; por lo tanto, ambas subpruebas tenían un tamaño de muestra reducido. El rendimiento en matemáticas en este rango de edad también puede estar impulsado más fuertemente por la instrucción explícita en el hogar que puede variar según los ingresos familiares. Se necesita una investigación longitudinal futura para explorar si las asociaciones entre la maduración acelerada y la cognición varían a lo largo del desarrollo.

Por último, observamos una asociación significativa entre la erupción de las muelas y los problemas externalizantes de los niños, aunque esta asociación no se mantuvo al controlar un factor compuesto de riesgo de estrés. Este hallazgo contrasta con estudios que han demostrado una correspondencia entre la maduración acelerada y los problemas internalizantes y externalizantes en la adolescencia (1,57–59). Existen varias explicaciones posibles para nuestros limitados hallazgos en materia de salud mental. En primer lugar, el CBCL solo se administró en 1 de los 2 estudios incluidos en esta muestra, por lo que los análisis de salud mental incluyeron una muestra más pequeña que los análisis de cognición. En segundo lugar, nos basamos en el informe de los padres sobre los síntomas de los niños. Las conductas externalizantes de la infancia son más evidentes para los observadores y, por lo tanto, los padres pueden ser más fiables al informar sobre los problemas externalizantes que internalizantes (60). Además, la mayoría de las enfermedades psiquiátricas comienzan a manifestarse durante la adolescencia (61), por lo que las consecuencias para la salud mental de la maduración acelerada pueden no manifestarse hasta una etapa posterior del desarrollo. Nuestros resultados sugieren que la vulnerabilidad cognitiva asociada con la maduración acelerada puede preceder a la vulnerabilidad para la salud mental, aunque se necesitan investigaciones longitudinales futuras para explorar más a fondo esta cascada del desarrollo.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, nuestros datos son transversales y, por lo tanto, no podemos sacar conclusiones sobre si la maduración temprana limita el desarrollo cognitivo o la salud mental a lo largo del tiempo. Se necesitan investigaciones longitudinales futuras para esclarecer las trayectorias coexistentes de maduración física, desarrollo cognitivo y salud mental. Es posible que la mala salud mental o las dificultades cognitivas conduzcan a una maduración acelerada (27) o que existan interacciones recíprocas entre el ritmo de maduración y la salud a lo largo de la vida. En segundo lugar, este estudio utilizó una selección limitada de medidas cognitivas. Es posible que la maduración acelerada desempeñe un papel adaptativo o protector para otras habilidades que no medimos, como el condicionamiento del miedo (62). En tercer lugar, no podemos

comparar directamente cómo la erupción molar se relaciona con la salud mental versus la cognición porque los 2 conjuntos de resultados del desarrollo se midieron con diferentes métodos (informe de los padres versus evaluación basada en pruebas). En cuarto lugar, es importante señalar que las asociaciones observadas entre la erupción molar y la cognición no son diagnósticas ni deterministas. La maduración temprana no garantiza desafíos cognitivos o de salud mental, y se necesita trabajo futuro antes de poder sacar conclusiones sobre la utilidad del desarrollo dental como una herramienta de detección del riesgo cognitivo. La erupción molar tampoco es el mecanismo que vincula la exposición al estrés y la cognición, sino más bien un biomarcador putativo del impacto de las experiencias de un niño en su desarrollo. En quinto lugar, puede haber vías distintas del estrés psicosocial que vinculen los ingresos, las ACE y la raza con el momento de la erupción molar. Finalmente, se necesita investigación futura para establecer los mecanismos del desarrollo dental acelerado y el grado en que el momento de la erupción molar predice la maduración acelerada en otros dominios, como el envejecimiento epigenético o la edad cerebral.

A pesar de estas limitaciones, este trabajo proporciona una perspectiva de las posibles consecuencias para el desarrollo de la maduración acelerada. Los niños varían enormemente en la forma en que perciben, internalizan y responden a los factores estresantes en sus vidas (37). Por lo tanto, conocer el ritmo o el estado de maduración de un niño puede reflejar el impacto en el desarrollo de su historial de estrés más allá de lo que se puede medir únicamente con cuestionarios "objetivos". Hay varias direcciones futuras importantes para esta investigación. En primer lugar, se desconoce en qué medida la trayectoria madurativa de un niño se establece temprano en la vida o incluso antes del nacimiento (63) o pueden recalibrarse a lo largo del desarrollo. Comprender cuándo se establece la trayectoria madurativa de un niño y tal vez si existen períodos sensibles variables en los dominios biológicos puede informar las decisiones sobre el momento de la intervención. Aunque una explicación de la plasticidad reducida puede sugerir que los niños que se desarrollan más rápido serían menos receptivos a las intervenciones, algunas intervenciones han descubierto en cambio que los niños con mayor riesgo académico son los que más se benefician (64,65). Por lo tanto, es importante entender si los niños que crecen más rápido tienen más o menos probabilidades de beneficiarse de intervenciones educativas o psicosociales. En general, nuestros resultados sugieren que los hitos dentales pueden hacer una contribución importante hacia una comprensión holística del riesgo y la resiliencia durante el desarrollo infantil.

AGRADECIMIENTOS Y DIVULGACIONES

Este trabajo fue apoyado por el Premio de Carrera Temprana de la Fundación Jacobs (a APM), el Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (Premio No. 1R34DA050297-01 [a APM]) y las Becas de Investigación de Posgrado de la Fundación Nacional de Ciencias (a CLM, UAT y ALB).

Agradecemos a las familias que participaron en esta investigación. También agradecemos a Jasmine Forde, Katrina Simon, Sophie Sharp, Yoojin Hahn, Jamie Bogert, Alexis Broussard, Ava Cruz, Samantha Ferleger, Destiny Frazier, Jessica George, Abigail Katz, Sun Min Kim, Hunter Liu, Dominique Martinez, Ortal Nakash, Emily Orenge, Christina Recto, Leah Sorcher y Alexis Uria por su ayuda con la adquisición de datos. Por último, agradecemos a Elizabeth Brannon, Ph.D., Stephanie Bugden, Ph.D. y Nuwar Ahmed por compartir imágenes por resonancia magnética y datos de comportamiento.

Una versión anterior de este artículo fue publicada como preimpresión en PsyArXiv: <https://psyarxiv.com/t2qg5/>.

Los autores no declaran intereses financieros biomédicos ni posibles conflictos de intereses.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Del Departamento de Psicología, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania (CLM, JL, ATP, UAT, ALB, APM); Facultad de Medicina Dental, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania (KH, MM); y el Departamento de Bioestadística, Epidemiología e Informática, Facultad de Medicina Perelman, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, Pensilvania (KAL).

Dirija la correspondencia a Allyson P. Mackey, Ph.D., a mackeya@upenn.edu.

Recibido el 28 de septiembre de 2022; revisado el 4 de febrero de 2023; aceptado el 9 de febrero de 2023. El material complementario citado en este artículo está disponible en línea en <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2023.02.006>.

REFERENCIAS

- Negriff S, Susman EJ (2011): Momento de la pubertad, depresión y externalización de problemas: un marco, una revisión y un análisis de las diferencias de género. *J Res Adolesc* 21:717–746.
- Kaltiala-Heino R, Marttunen M, Rantanen P, Rimpelä M (2003): La pubertad temprana se asocia con problemas de salud mental en la adolescencia media. *Soc Sci Med* 57:1055–1064.
- McLaughlin KA, Sheridan MA, Winter W, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA (2014): Reducciones generalizadas del grosor cortical tras una privación grave en la primera infancia: una vía de desarrollo neurológico hacia el trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Biol Psychiatry* 76:629–638.
- Hamlat EJ, McCormick KC, Young JF, Hankin BL (2020): El inicio temprano de la pubertad predice la aparición y la recurrencia de episodios depresivos en niños y niñas. *J Child Psychol Psychiatry* 61:1266–1274.
- Mendle J, Leve LD, Van Ryzin MV, Natsuaki MN (2014): Vinculación del maltrato infantil con los síntomas internalizados de las niñas: la pubertad temprana como punto de inflexión. *J Res Adolesc* 24:689–702.
- Ridout KK, Ridout SJ, Price LH, Sen S, Tyrka AR (2016): Depresión y longitud de los telómeros: un metaanálisis. *J Affect Disord* 191:237–247.
- Tollenaar MS, Beijers R, Garg E, Nguyen TTT, Lin DTS, MacIsaac JL, y otros. (2021): Los síntomas internalizantes se asocian con el ritmo del envejecimiento epigenético en la infancia. *Biol Psychol* 159:108021.
- Suárez A, Lahti J, Czamara D, Lahti-Pulkkinen M, Knight AK, Girchenko P, y otros. (2018): El reloj epigenético al nacer: asociaciones con la depresión prenatal materna y los problemas psiquiátricos infantiles. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 57:321–328.e2.
- Boynton-Jarrett R, Harville EW (2012): Un estudio prospectivo de las dificultades sociales en la niñez y la edad de la menarquia. *Ann Epidemiol* 22:731–737.
- Colich NL, Platt JM, Keyes KM, Sumner JA, Allen NB, McLaughlin KA (2020): La menarquia a una edad más temprana como mecanismo transdiagnóstico que vincula el trauma infantil con múltiples formas de psicopatología en las adolescentes. *Psychol Med* 50:1090–1098.
- Mendle J, Ryan RM, McKone KM (2016): Maltrato infantil temprano y desarrollo puberal: replicación en una muestra poblacional. *J Res Adolesc* 26:595–602.
- Negriff S, Saxbe DE, Trickett PK (2015): Maltrato infantil, desarrollo puberal, funcionamiento del eje HPA y resultados psicosociales: un modelo biopsicosocial integrador. *Dev Psychobiol* 57:984–993.
- Jovanovic T, Vance LA, Cross D, Knight AK, Kilaru V, Michopoulos V, y otros. (2017): La exposición a la violencia acelera el envejecimiento epigenético en los niños. *Sci Rep* 7:8962.
- Ridout KK, Levandowski M, Ridout SJ, Gantz L, Goonan K, Palermo D, y otros. (2018): Adversidad en la primera infancia y longitud de los telómeros: un metaanálisis. *Mol Psychiatry* 23:858–871.
- Sumner JA, Colich NL, Uddin M, Armstrong D, McLaughlin KA (2019): Las experiencias tempranas de amenaza, pero no de privación, están asociadas con el envejecimiento biológico acelerado en niños y adolescentes. *Biol Psychiatry* 85:268–278.
- Busso DS, McLaughlin KA, Brueck S, Peverill M, Gold AL, Sheridan MA (2017): Abuso infantil, estructura neuronal y psicopatología adolescente: un estudio longitudinal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56:321–328.e1.
- Gee DG, Gabard-Durnam LJ, Flannery J, Goff B, Humphreys KL, Telzer EH, y otros. (2013): Aparición temprana de la conectividad entre la amígdala y el prefrontal en el desarrollo humano después de la privación materna. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:15638–15643.
- Oro AL, Sheridan MA, Peverill M, Busso DS, Lambert HK, Alves S, y otros. (2016): Abuso infantil y reducción del grosor cortical en las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento emocional. *J Child Psychol Psychiatry* 57:1154–1164.
- Gur RE, Moore TM, Rosen AFG, Barzilay R, Roalf DR, Calkins ME, y otros. (2019): Carga de la adversidad ambiental asociada con la psicopatología, la maduración y los parámetros de conducta cerebral en jóvenes. *JAMA Psychiatry* 76:966–975.
- Mackey AP, Finn AS, Leonard JA, Jacoby-Senghor DS, West MR, Gabrieli CFO, Gabrieli JDE (2015): Correlatos neuroanatómicos de la brecha entre ingresos y logros. *Psychol Sci* 26:925–933.
- Belsky J (2019): La adversidad en la primera infancia acelera el desarrollo infantil y adolescente. *Curr Dir Psychol Sci* 28:241–246.
- Belsky J, Steinberg L, Draper P (1991): Experiencia infantil, desarrollo interpersonal y estrategia reproductiva: teoría evolutiva de la socialización. *Child Dev* 62:647–670.
- Bateson M, Nettle D (2018): ¿Por qué existen asociaciones entre la longitud de los telómeros y el comportamiento? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 373:20160438.
- Mendle J (2014): Por qué la pubertad es importante para la psicopatología. *Child Dev Perspect* 8:218–222.
- O'Donovan A, Slavich GM, Epel ES, Neylan TC (2013): Sensibilidad neurobiológica exagerada a las amenazas como mecanismo que vincula la ansiedad con un mayor riesgo de enfermedades propias del envejecimiento. *Neurosci Biobehav Rev* 37:96–108.
- Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, y otros. (2011): Longitud de los telómeros leucocitarios en la depresión mayor: correlaciones con la cronicidad, la inflamación y el estrés oxidativo. *Hallazgos preliminares. PLoS One* 6:e17837.
- Wade M, Fox NA, Zeanah CH, Nelson CA, Drury SS (2020): Longitud de los telómeros y psicopatología: especificidad y dirección de los efectos en el proyecto de intervención temprana de Bucarest. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59:140–148.e3.
- McDermott CL, Hilton K, Park AT, Tooley UA, Boroshok AL, Mupparapu M, y otros. (2021): El estrés en la primera infancia se asocia con la aparición temprana de las muelas permanentes. *Proc Natl Acad Sci USA* 118: e2105304118.
- Pahel BT, Vann WF, Divaris K, Rozier RG (2017): Un examen contemporáneo de la aparición de la primera y segunda muela permanente. *J Dent Res* 96:1115–1121.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (EE. UU.) (2020): Encuesta nacional de examen de salud y nutrición. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>. Consultado el 24 de agosto de 2020.
- Roubinov D, Meaney MJ, Boyce WT (2021): Cambio de ritmo: cómo varía el ritmo de desarrollo para adaptarse a la falta de provisión de necesidades tempranas. *Neurosci Biobehav Rev* 131:120–134.
- Gopnik A (2020): La infancia como solución para explorar y explotar las tensiones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 375:20190502.
- Gopnik A, Frankenhuis WE, Tomasello M (2020): Introducción al número especial: 'Historia de vida y aprendizaje: cómo la niñez, el cuidado y la vejez moldean la cognición y la cultura en humanos y otros animales'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 375:20190489.
- Tooley UA, Bassett DS, Mackey AP (2021): Influencias ambientales en el ritmo del desarrollo cerebral. *Nat Rev Neurosci* 22:372–384.

35. Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, y otros. (2006): Capacidad intelectual y desarrollo cortical en niños y adolescentes. *Nature* 440:676–679.
36. Raffington L, Tanksley PT, Sabhlok A, Vinnik L, Mallard T, King LS, y otros. (2023): Los perfiles epigenéticos socialmente estratificados están asociados con el funcionamiento cognitivo en niños y adolescentes. *Psychol Sci* 34:170–185.
37. Smith KE, Pollak SD (2021): Relaciones sociales y percepciones de los niños sobre la adversidad. *Child Dev Perspect* 15:228–234.
38. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM (1973): Un nuevo sistema de evaluación de la edad dental. *Hum Biol* 45:211–227.
39. Achenbach TM, Rescorla LA (2001): Manual para los formularios y perfiles de la edad escolar de la ASEBA. Burlington, VT: ASEBA.
40. Achenbach TM, Rescorla LA (2000): Manual de formularios y perfiles preescolares de ASEBA. Burlington, VT: ASEBA.
41. Wechsler D (2012): Escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria, 4.ª ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
42. Connolly AJ (2007): Evaluación diagnóstica de KeyMath, 3.ª edición. Minneapolis, MN: Pearson, Inc..
43. Geronimus AT, Hicken M, Keene D, Bound J (2006): “Desgaste” y patrones de edad de las puntuaciones de carga alostática entre negros y blancos en los Estados Unidos. *Am J Public Health* 96:826–833.
44. Danese A, McEwen BS (2012): Experiencias adversas en la infancia, alostasis, carga alostática y enfermedades relacionadas con la edad. *Physiol Behav* 106:29–39.
45. Oficina del Censo de los Estados Unidos: Datos breves: Condado de Filadelfia, Pensilvania. Disponible en: <https://www.census.gov/quickfacts/fact/table/philadelphiacountypennsylvania/AFN120212>. Consultado el 6 de junio de 2022.
46. Murphy A, Steele H, Steele M, Allman B, Kastner T, Dube SR (2016): Cuestionario de experiencias adversas en la niñez (ACE): implicaciones para la atención médica conductual basada en el trauma. En: Briggs RD, editor. *Salud conductual integrada en la primera infancia en atención primaria: una guía para la implementación y la evaluación*. Cham, Alemania: Springer International Publishing, 7–16.
47. Bethell CD, Carle A, Hudziak J, Gombojav N, Powers K, Wade R, Braveman P (2017): Métodos para evaluar las experiencias adversas de los niños y las familias en la niñez: Hacia enfoques para promover el bienestar infantil en las políticas y la práctica. *Acad Pediatr* 17:S51–69.
48. Bethell CD, Davis MB, Gombojav N, Stumbo S, Powers K: Informe: Experiencias adversas en la niñez entre niños estadounidenses. Iniciativa de medición de la salud infantil y adolescente. Facultad de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins. Disponible en: <http://cahmi.org/projects/experiencias-adversas-en-la-infancia-y-accidentes>. Consultado el 29 de abril de 2021.
49. Revelle W (2022): psych: Procedimientos para la investigación psicológica, psicométrica y de la personalidad, versión 2.2.9. Disponible en: <https://CRAN.Rproject.org/package=psych>. Consultado el 18 de octubre de 2022.
50. Benjamini Y, Hochberg Y (1995): Controlar la tasa de descubrimientos falsos: un enfoque práctico y eficaz para las pruebas múltiples. *JR Stat Soc B (Methodol)* 57:289–300.
51. Tingley D, Yamamoto T, Hirose K, Keele L, Imai K (2014): mediación: paquete R para análisis de mediación causal. *J Stat Softw* 59:1–38.
52. Ferrer E, McArdle JJ (2004): Un análisis experimental de hipótesis dinámicas sobre las capacidades cognitivas y el rendimiento desde la infancia hasta la edad adulta temprana. *Dev Psychol* 40:935–952.
53. Peng P, Wang T, Wang C, Lin X (2019): Un metaanálisis sobre la relación entre la inteligencia fluida y la lectura/matemáticas: efectos de las tareas, la edad y el estatus socioeconómico. *Psychol Bull* 145:189–236.
54. Ferrer E, Whitaker KJ, Steele JS, Green CT, Wendelken C, Bunge SA (2013): La maduración de la materia blanca favorece el desarrollo de la capacidad de razonamiento a través de su influencia en la velocidad de procesamiento. *Dev Sci* 16:941–951.
55. Goth-Owens TL, Martinez-Torteya C, Martel MM, Nigg JT (2010): Debilidad en la velocidad de procesamiento en niños y adolescentes con TDAH (TDA) no hiperactivo pero inatento. *Child Neuropsychol* 16:577–591.
56. Lawson GM, Hook CJ, Farah MJ (2018): Un metaanálisis de la relación entre el nivel socioeconómico y el desempeño de la función ejecutiva en niños. *Dev Sci* 21:e12529.
57. Malouff JM, Schutte NS (2017): Un metaanálisis de la relación entre la ansiedad y la longitud de los telómeros. *Anxiety Stress Coping* 30:264–272.
58. Ullsperger JM, Nikolas MA (2017): Una revisión metaanalítica de la asociación entre el momento de la pubertad y la psicopatología en la adolescencia: ¿Existen diferencias de riesgo según el sexo? *Psychol Bull* 143:903–938.
59. Suárez A, Lahti J, Czamara D, Lahti-Pulkkinen M, Kirchenko P, Andersson S, y otros. (2018): El reloj epigenético y los resultados puberales, neuroendocrinos, psiquiátricos y cognitivos en adolescentes. *Clin Epigenetics* 10:96.
60. Duhig AM, Renk K, Epstein MK, Phares V (2000): Acuerdo interparental sobre problemas de conducta internalizantes, externalizantes y totales: Un metaanálisis. *Clin Psychol Sci Pract* 7:435–453.
61. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, y otros. (2022): Edad de aparición de los trastornos mentales en todo el mundo: metaanálisis a gran escala de 192 estudios epidemiológicos. *Mol Psychiatry* 27:281–295.
62. Bath KG, Manzano-Nieves G, Goodwill H (2016): El estrés en la primera infancia acelera la maduración conductual y neuronal del hipocampo en ratones machos. *Horm Behav* 82:64–71.
63. Ciceri G, Cho H, Kshirsagar M, Baggiolini A, Aromolaran KA, Walsh RM, y otros. (2022): Una barrera epigenética determina el momento de la maduración neuronal humana. *Dev Biology*. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2022.06.02.490114>.
64. Diamond A, Lee K (2011): Intervenciones que han demostrado ayudar al desarrollo de la función ejecutiva en niños de 4 a 12 años. *Science* 333:959–964.
65. Mackey AP, Park AT, Robinson ST, Gabrieli JDE (2017): Un estudio piloto de instrucción de habilidades cognitivas en el aula: efectos sobre la cognición y el rendimiento académico. *Mind Brain Educ* 11:85–95.