

CENTRO DE NEUROCIENCIAS DE CUBA
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
DEPARTAMENTO DE NEUROCOGNICIÓN ESCOLAR

**BASES BIOLÓGICAS DEL PROCESAMIENTO NUMÉRICO: EVIDENCIAS
NEUROPSICOLÓGICAS Y ANATÓMICAS DESDE LA DISCALCULIA DEL
DESARROLLO.**

Tesis presentada en Opción al Grado de Doctor en Ciencias Psicológicas

Aspirante: MSc. Nancy Estévez Pérez

Tutora: DraC. Vivian E. Reigosa Crespo

Asesor: DrC. Lester Melie García

La Habana

2014

SÍNTESIS

Los modelos actuales postulan que el procesamiento numérico depende de un circuito formado por regiones cerebrales y sus conexiones; especializadas en la representación mental de las propiedades numéricas de los estímulos y su manipulación. Este circuito neurocognitivo tiene una arquitectura modular. Se postula que el daño de regiones específicas y/o sus conexiones, puede originar Discalculia del Desarrollo (DD); trastorno persistente del neurodesarrollo que interfiere significativamente con el rendimiento académico, profesional, y las actividades de la vida cotidiana que requieren habilidades para las matemáticas. Sin embargo, no existen evidencias definitivas de la modularidad de este sistema en el desarrollo típico o en niños con DD. Asimismo, los estudios de bases cerebrales de la DD son escasos y no han abordado la cognición numérica como un fenómeno de redes complejas. En esta investigación se determinó la existencia de módulos neurocognitivos diferenciables dedicados al procesamiento básico de propiedades numéricas de los estímulos a través de evidencias conductuales y morfológicas cerebrales y se exploraron las bases cerebrales del procesamiento numérico a través de medidas topológicas del grado de integración y segregación del procesamiento de la información en la red cerebral, propuestas por el enfoque de redes complejas. Los resultados sugieren que el procesamiento numérico típico depende de una arquitectura neurocognitiva multimodular, a la que subyacen redes cerebrales distribuidas. Este trastorno puede estar relacionado con daños de la conectividad anatómica cerebral que afectan la capacidad de integración y segregación del procesamiento de la información numérica.

INDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	1
<u>MARCO TEÓRICO</u>	11
1. ESTUDIO DE LAS BASES CEREBRALES DE LOS PROCESOS MENTALES ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.	12
1.1. ESTUDIOS CONDUCTUALES.	12
1.2. ESTUDIOS DE NEUROIMÁGENES.	17
2. PROCESAMIENTO NUMÉRICO Y DISCALCULIA DEL DESARROLLO.	23
2.1. TEORÍAS COGNITIVAS DEL PROCESAMIENTO NUMÉRICO.	23
2.2. DISCALCULIA DEL DESARROLLO.	30
2.3. ESTRUCTURAS CEREBRALES Y PROCESAMIENTO NUMÉRICO EN EL DESARROLLO.	32
2.4. CONCLUSIONES.	34
<u>ESTUDIO I: ANÁLISIS DE LAS ARQUITECTURA COGNITIVA Y NEUROANATÓMICA DEL PROCESAMIENTO NUMERICO A PARTIR DEL ESTUDIO DE DISOCIACIONES DE DÉFICITS.</u>	36
1. JUSTIFICACIÓN Y NOVEDAD.	37
2. HIPÓTESIS.	42
3. MÉTODO.	42
3.1 PARTICIPANTES.	42
3.2 MATERIALES.	44
3.3 PROCEDIMIENTO.	47
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	48
4. RESULTADOS.	52
4.1 VALIDACIÓN DE LA SELECCIÓN DEL GRUPO DAM.	52
4.2. ANÁLISIS DE COVARIABLES.	53
4.3. DISOCIACIONES NEUROPSICOLÓGICAS.	53
5. DISCUSIÓN.	59
5.1. DOBLES DISOCIACIONES QUE INCLUYEN EL PROCESO DE SUBITIZACIÓN.	60
5.2. DOBLE DISOCIACIÓN ENTRE CONTEO Y COMPARACIÓN DE MAGNITUDES NUMÉRICAS.	62
5.3. IMPLICACIONES DE LOS PATRONES DE DISOCIACIONES PARA LA MODELACIÓN COGNITIVA DEL PROCESAMIENTO NUMÉRICO.	62
<u>ESTUDIO II: MORFOMETRÍA DEL SURCO INTRAPARIETAL EN NIÑOS DD CON DÉFICITS ESPECÍFICOS EN LA SUBITIZACIÓN.</u>	64
1. JUSTIFICACIÓN Y NOVEDAD.	65
2. HIPÓTESIS.	69
3. MÉTODO.	70
3.1 PARTICIPANTES.	70
3.2 MATERIALES.	71
3.3 PROCEDIMIENTO.	71
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	75
4. RESULTADOS.	75

4.1 ANÁLISIS DE LOS DESCRIPTORES DE LAS ROI Y SU RELACIÓN CON LAS CNB.	75
4.2 ANÁLISIS DE LOS DESCRIPTORES DE LAS ROI ENTRE GRUPOS: SHSIP.	77
4.3 ANÁLISIS DE LOS DESCRIPTORES DE LAS ROI ENTRE GRUPOS: SC.	78
5. DISCUSIÓN.	80
5.1 ANÁLISIS DE LOS DESCRIPTORES DE LAS ROI Y SU RELACIÓN CON EL PROCESO DE SUBITIZACIÓN.	80
5.2 MORFOMETRÍA SURCAL: HALLAZGOS EN EL SHSIP.	80
5.3 MORFOMETRÍA SURCAL: HALLAZGOS EN EL SC.	83

ESTUDIO III: PROCESAMIENTO NUMÉRICO Y DISCALCULIA DEL DESARROLLO EN EL CONTEXTO DEL ENFOQUE TOPOLÓGICO DE ESTUDIO DEL CEREBRO. **86**

1. JUSTIFICACIÓN Y NOVEDAD.	87
2. HIPÓTESIS.	93
3. MÉTODO.	94
3.1. PARTICIPANTES.	94
3.2. PRUEBAS DE CLASIFICACIÓN.	94
3.3. PROCEDIMIENTO.	99
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	104
4. RESULTADOS.	108
4.1. RELACIONES ENTRE LAS PROPIEDADES TOPOLÓGICAS CEREBRALES Y LA FRACCIÓN DE WEBER.	108
4.2. COMPARACIÓN DE PROPIEDADES TOPOLÓGICAS GLOBALES ENTRE GRUPOS.	110
4.3. COMPARACIÓN DE PROPIEDADES LOCALES ENTRE GRUPOS: HUBS.	112
5. DISCUSIÓN.	113
5.1 PROPIEDADES TOPOLÓGICAS CEREBRALES, PRECISIÓN DE LAS REPRESENTACIONES NUMÉRICAS Y DD.	113
5.2 UNA NUEVA HIPÓTESIS DE TRABAJO: EL PROCESAMIENTO NUMÉRICO COMO FENÓMENO DE REDES COMPLEJAS.	116

DISCUSIÓN GENERAL **119**

CONCLUSIONES GENERALES **125**

RECOMENDACIONES **126**

LISTA DE ABREVIATURAS **127**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **128**

BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS **151**

ANEXOS **153**

INTRODUCCIÓN

La Discalculia del Desarrollo (DD) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta entre el 3 y el 14% de los niños en edad escolar (Shalev, 2004). Dependiendo de la definición operacional del déficit, su prevalencia en Cuba oscila entre el 3.4 (cuando se confirman déficits significativos en capacidades numéricas básicas) y el 9.35% (cuando se confirman déficits significativos en el cálculo mental) (Reigosa-Crespo et al., 2011).

La DD se ha definido clínicamente como un trastorno en lo que se ha llamado “el sentido numérico”, (la capacidad de representar las cantidades y sus relaciones), la fluidez aritmética (capacidad de aprender y recuperar los hechos numéricos: adiciones y sustracciones de números de un dígito y las tablas de multiplicar) y/o el razonamiento matemático. En los niños con DD, algunas de estas capacidades se sitúan sustancialmente por debajo de lo esperado en individuos de edad cronológica, coeficiente de inteligencia y escolaridad concordes con la edad, al ser medidas mediante pruebas normalizadas de rendimiento académico, de cálculo y/o razonamiento matemático, administradas individualmente. Este trastorno interfiere significativamente en el rendimiento académico, profesional, y en las actividades de la vida cotidiana que requieren habilidades para las matemáticas, es persistente en el tiempo y generalmente no responde a métodos de remediación pedagógica (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ta edición; DSM-5; Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 2013)).

Se considera que la etiología del trastorno incluye la interacción de factores genéticos, epigenéticos y ambientales que afectan la capacidad del cerebro de percibir y procesar la información numérica de una manera eficiente y precisa (APA, 2013). Sin embargo,

numerosos problemas de investigación quedan aún por abordar, tanto con relación a la modelación cognitiva del desarrollo típico del procesamiento del número y sus desviaciones como relacionados con la determinación del sistema de estructuras cerebrales que subyacen a la arquitectura cognitiva dedicada al procesamiento numérico.

Desde el punto de vista cognitivo, con relación a los posibles mecanismos que subyacen a la DD se han planteado varias hipótesis:

– Hipótesis del déficit en los procesos mentales de propósito general: La DD es secundaria a déficits en procesos de dominio general, como la memoria de trabajo (A. J. Wilson & Dehaene, 2001), el razonamiento verbal (Geary, Hamsom, & Hoard, 2000) y las habilidades visuoespaciales (Geary & Hoard, 2001; Robinson, Menchetti, & Torgesen, 2002).

– Hipótesis del déficit en la representación numérica: la DD es el resultado de un fallo en el desarrollo de sistemas especializados del cerebro que subyacen al procesamiento de la numerosidad (número de elementos de un conjunto). Siguiendo esta hipótesis, se han desarrollado dos propuestas: la hipótesis del módulo numérico defectuoso (Butterworth, 1999, 2005) y la hipótesis del déficit en el sentido numérico (Dehaene, 1997; Feigenson, Dehaene, & Spelke, 2004).

– Hipótesis del déficit en el acceso: los niños con DD no tienen un déficit en el procesamiento de la numerosidad en sí misma, sino un déficit en el acceso a la representación de las cantidades a través de los símbolos numéricos (Rousselle & Noël, 2007).

La hipótesis del déficit en los procesos mentales de propósito general ha sido cuestionada. Si bien el deterioro de estos procesos cognitivos afecta el procesamiento numérico, algunos sujetos muestran daños selectivos en algunos de estos conjuntamente con un adecuado rendimiento en tareas aritméticas (Butterworth, 2005). En sentido general, las evidencias apoyan las teorías que postulan que el rendimiento matemático se basa en un conjunto restringido de sistemas nucleares o módulos de dominio específico. Estos sistemas nucleares permiten la representación y manipulación de las cantidades y la adquisición del conocimiento aritmético (Spelke & Kinzler, 2007) y su afectación puede producir DD.

Evidencias provenientes de estudios longitudinales indican que capacidades numéricas básicas (CNB) como la estimación instantánea y precisa de cantidades pequeñas y la comparación de cantidades contribuyen de manera significativa a la variabilidad individual en el rendimiento aritmético típico en el desarrollo (LeFevre et al., 2010; Reeve, Reynolds, Humberstone, & Butterworth, 2012; Reigosa-Crespo et al., 2013). Asimismo, en adultos con Acalculia (alteración del procesamiento numérico y el cálculo originada por una lesión cerebral) existen reportes de diferentes patrones de disociación (el sujeto evaluado exhibe un rendimiento cognitivo significativamente deteriorado en una tarea y muestra un rendimiento similar a un grupo control en otra tarea) y dobles disociaciones (al menos dos sujetos muestran patrones invertidos de disociación en las mismas tareas) (Caramazza, 1986) entre procesos numéricos básicos (Bruandet, Molko, Cohen, & Dehaene, 2004; De Smedt et al., 2007; Dehaene & Cohen, 1994; Seron et al., 1991; Simon et al., 2008).

Los modelos de la arquitectura neurocognitiva dedicada al procesamiento del número y el cálculo más reconocidos en la actualidad reflejan este enfoque modular (Aster & Shalev, 2007; Dehaene & Cohen, 1994). Estos se basan fundamentalmente en resultados del estudio

de sujetos adultos con Acalculia, pero parten de un conjunto de supuestos que permiten que sean empleados en la interpretación de los resultados de estudios del desarrollo (Benedet, 2002). En general, asumen que la arquitectura del sistema cognitivo adulto es el resultado de un conjunto de principios que rigen la organización anatómica y funcional del cerebro y sistema cognitivo humanos, desde las primeras etapas del desarrollo y a lo largo de toda la vida. Un daño en las estructuras cerebrales en el desarrollo se manifestaría en los niños; al igual que en los adultos con lesiones, a través de disociaciones en el rendimiento de las tareas implicadas, por la pérdida del funcionamiento de los sistemas nucleares afectados (Caramazza, 1986), (ver Ansari, 2009; Karmiloff-Smith, 2003) sobre la validez de estos supuestos en el desarrollo).

Aunque estos modelos resumen el estado del arte del tema (Kaufmann, Wood, & Rubinsten, 2011) no se ha reportado la existencia de redes cerebrales disociables dedicadas exclusivamente a CNB específicas que apoyen los mismos. Tampoco se han realizado estudios neuropsicológicos que pongan a prueba directamente el enfoque modular o los modelos cognitivos vigentes del procesamiento numérico en niños. En particular, no se ha analizado la disociación de déficits en las CNB en niños con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas o DD.

Por otra parte, el estudio de las bases cerebrales del procesamiento numérico típico y atípico ha sido abordado fundamentalmente utilizando un enfoque topográfico: estudios dedicados a la identificación de regiones de interés implicadas en la cognición numérica. Este enfoque asume los postulados de organización modular anteriormente descritos.

En el contexto de este enfoque y empleando técnicas de registro in vivo y análisis de imágenes cerebrales (neuroimágenes) se ha descrito un sistema de estructuras cerebrales

relacionadas con el procesamiento numérico y el cálculo (Arsalidou & Taylor, 2011; Dehaene, Piazza, Pinel, & Cohen, 2003; Kaufmann et al., 2011). Además, se han reportado diferencias significativas en descriptores funcionales y morfométricos de estas regiones entre adultos con Acalculia y niños con DD comparados con controles (Arsalidou & Taylor, 2011; Dehaene et al., 2003; Kaufmann et al., 2011; Price, Holloway, Räsänen, Vesterinen, & Ansari, 2008). La combinación de métodos anatómicos y funcionales empleados sugiere que la DD está relacionada con déficits en la materia gris (MG) de las vías de procesamiento visuo-espacial dorsal (particularmente lóbulo parietal y el surco intraparietal (SIP)) y ventral; probablemente relacionadas con el mapeo de símbolos numéricos a representaciones semánticas (Rosenberg-Lee, Barth, & Menon, 2011). Asimismo, sugieren la existencia de múltiples circuitos disfuncionales que surgen de un déficit local en la materia blanca (MB) temporo-parietal del HD, y los tractos que pasan por esta región (Rotzer et al., 2008; Rykhlevskaia, Uddin, Kondos, & Menon, 2009) y postulan la hipótesis de que la DD puede ser en esencia, un síndrome de desconexión (Rykhlevskaia y cols., 2009) (déficits en funciones mentales que son el resultado de la lesión de regiones de corteza de asociación localizadas en la región parieto-temporal y/o en la materia blanca circundante (Catani y Ffytche, 2005). Sin embargo, en general, los estudios de neuroimágenes de la DD son pocos e insuficientes (Kaufmann et al., 2011) y no se ha profundizado en el estudio de la conectividad cerebral y su impacto en el procesamiento numérico, en el marco del enfoque topográfico.

En contraste, el reconocimiento del aporte del estudio de la conectividad cerebral para la comprensión de los trastornos neuropsiquiátricos y la disponibilidad de grandes bases de datos de neuroimágenes ha generado recientemente un gran interés por la determinación del

conectoma humano (mapa de los elementos que forman el cerebro y sus conexiones, (Bullmore & Sporns, 2012; Sporns, Tononi, & Kötter, 2005). Esto no constituye simplemente el lógico esfuerzo de integrar en un esquema único los datos disponibles, sino que se trata de un cambio de paradigma hacia un enfoque topológico (centrado en caracterizar las relaciones entre los elementos que constituyen el sistema), donde la cognición es entendida como un fenómeno de red y se considera que el patrón de elementos cerebrales y sus conexiones impone restricciones específicas a la dinámica cerebral y por tanto modela las operaciones y procesos cognitivos humanos (Sporns et al., 2005).

Este enfoque permite caracterizar las redes en términos de propiedades globales: relacionadas con la capacidad de integración del procesamiento de la información y con el grado de segregación y especialización funcional de las redes; y en términos de propiedades locales: que permiten evaluar la contribución de regiones individuales en el funcionamiento de las redes (Bullmore & Sporns, 2012). Este resulta de interés especialmente cuando los trastornos no traen asociadas modificaciones drásticas en las propiedades anatómo-funcionales de áreas cerebrales específicas, sino modificaciones sutiles y distribuidas de estas y/o de sus conexiones.

Se ha reportado conectividad cerebral anormal en varios trastornos neurológicos y psiquiátricos (Guye, Bettus, Bartolomei, & Cozzone, 2010; He, Chen, Gong, & Evans, 2009). Sin embargo, el enfoque de redes solo ha sido aplicado al estudio de algunos trastornos del neurodesarrollo: autismo (McAlonan et al., 2005; Supekar et al., 2013), trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (Cao et al., 2013; Castellanos & Proal, 2011; Wang et al., 2009) y dislexia del desarrollo (Dimitriadis et al., 2013; Finn et

al., 2013; Frye et al., 2010). No existen estudios de la topología cerebral en el caso de la DD.

En resumen, se ha postulado la hipótesis de que el procesamiento numérico depende de un circuito cerebral formado por regiones especializadas en la representación de las propiedades numéricas de los estímulos y por regiones encargadas del procesamiento simbólico del número y sus conexiones. Este circuito cerebral dedicado al procesamiento numérico, aunque interactúa con otras redes dedicadas a procesos de dominio general, tiene una arquitectura modular y subyace a una arquitectura cognitiva igualmente modular. El daño de regiones específicas y/o sus conexiones y de los sistemas nucleares correspondientes afecta el desarrollo típico de las representaciones numéricas y su manipulación, y por tanto; la adquisición de procedimientos aritméticos y matemáticos más complejos.

Sin embargo, no se han ofrecido evidencias de la existencia de procesos numéricos básicos disociables, asociados a regiones cerebrales particulares en el desarrollo. Los estudios de neuroimágenes del circuito del procesamiento numérico se han centrado en un grupo de estructuras seleccionadas a priori, a partir de evidencias neuropsicológicas recogidas generalmente en sujetos adultos y los modelos neurocognitivos actualmente aceptados se basan igualmente en estas evidencias. Finalmente, en sentido general, no se ha abordado la comprensión de la cognición numérica como el resultado del funcionamiento de redes cerebrales distribuidas ni se ha explorado la relación entre la topología anatómica cerebral y las propiedades de las representaciones mentales numéricas. Por tanto, se propone la siguiente hipótesis de trabajo:

El procesamiento numérico y aritmético típico depende de una arquitectura cognitiva multimodular, a la que subyacen redes cerebrales distribuidas. La alteración de las propiedades morfométricas de las regiones que constituyen estas redes y de la topología estructural del cerebro está relacionada con la presencia de Discalculia del Desarrollo.

A partir de esta hipótesis se formularon los siguientes objetivos generales:

1. Determinar en el neurodesarrollo la existencia de módulos neurocognitivos diferenciables dedicados al procesamiento básico de propiedades numéricas de los estímulos, a través de evidencias conductuales y morfológicas cerebrales.
2. Explorar las bases cerebrales del procesamiento numérico típico y la DD a través de medidas topológicas globales del grado de integración y segregación de la red cerebral y de propiedades de las regiones individuales, propuestas por el enfoque de redes cerebrales complejas.

Para contrastar esta hipótesis se plantearon, a lo largo de los capítulos que conforman la tesis, los siguientes objetivos específicos:

1. Determinar la presencia de disociaciones neuropsicológicas entre déficits en las capacidades numéricas básicas subitización, conteo y la comparación de magnitudes numéricas en escolares con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas.
2. Determinar si existe una relación entre los descriptores morfométricos del Surco Intraparietal y las capacidades numéricas básicas subitización, conteo y comparación de cantidades en una muestra de escolares.

3. Determinar si existen diferencias en los descriptores morfométricos del Surco Intraparietal, entre una muestra formada por escolares con DD y déficits en el proceso de subitización y un grupo de escolares controles.
4. Explorar en una muestra de escolares con DD la existencia de relaciones entre medidas topológicas del grado de integración y segregación del procesamiento de información en las redes cerebrales y la precisión de las representaciones mentales numéricas, evaluada a través de la fracción de Weber.
5. Comparar las medidas topológicas globales y locales de las redes cerebrales entre un grupo de escolares con DD y niños controles.

Para cumplir estos objetivos específicos proponemos las siguientes tareas:

1. Selección de un grupo de escolares con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas y de un grupo de controles con procesamiento numérico y aritmético típico, pareados por grado y sexo.
2. Confirmación de la presencia de disociaciones y dobles disociaciones neuropsicológicas entre déficits en las capacidades numéricas básicas, aplicando la metodología desarrollada por Crawford y colaboradores (2003, 2011).
3. Selección de las muestras de niños con DD y controles para estudios de neuroimágenes.
4. Registro de imágenes individuales de resonancia magnética (IRM) cerebral.
5. Cálculo de descriptores morfométricos de las regiones cerebrales de los estudios correspondientes a los objetivos generales 1 y 2 y de las medidas topológicas globales y nodales de las redes cerebrales del estudio correspondiente al objetivo general 2.

6. Análisis de la presencia de diferencias significativas en los descriptores morfométricos y las propiedades topológicas de las redes cerebrales entre grupos de escolares con DD y controles y de la existencia de correlaciones entre estas medidas y las variables conductuales disponibles del procesamiento numérico básico.

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

1. Estudio de las bases cerebrales de los procesos mentales

La modelación del procesamiento numérico y el cálculo se sustenta en un conjunto de fundamentos teórico metodológicos que se han desarrollado a partir de la interacción de la Psicología Cognitiva y las Neurociencias. El estudio de las bases cerebrales de estos procesos cognitivos se ha apoyado en el reciente desarrollo de técnicas de registro y análisis de imágenes cerebrales y en el desarrollo y asimilación de modelos y métodos estadísticos que permiten manejar las enormes cantidades de datos disponibles en las imágenes y evaluar sus relaciones con las variables conductuales de interés. A continuación una breve descripción de estos fundamentos.

1.1. Estudios Conductuales.

La comprensión de la regulación de la conducta y su relación con el cerebro se remonta a los orígenes de la Neuropsicología y constituye el objeto de estudio de la Neuropsicología Cognitiva contemporánea (Benedet, 2002). La Neuropsicología Cognitiva se plantea como objetivos fundamentales (Ellis & Young, 1988): 1) explicar los patrones de alteraciones vistos en pacientes con daño cerebral en términos del déficit en uno o más componentes de procesamiento de la información, definidos en un modelo sobre el funcionamiento cognoscitivo normal; 2) ofrecer conclusiones acerca del procesamiento cognoscitivo normal a partir de los patrones de capacidades alteradas y conservadas en los pacientes.

El estudio neuropsicológico de sujetos con lesiones cerebrales permitió el estudio de las bases cerebrales de los procesos mentales, ya que las lesiones cerebrales focales constituyen experimentos naturales que tienen como consecuencia la aparición de patrones

de déficits cognitivos y habilidades intactas (disociaciones) (Caramazza, 1986) de funciones cognitivas y sus componentes en los pacientes. El análisis de estas disociaciones permite valorar si las secuelas de las lesiones se ajustan a las predicciones hechas por alguno de los modelos de la función en estudio, o si estos deben ser modificados. Las conclusiones de este análisis abarcan desde el nivel fisiológico (bases neuronales de los trastornos) hasta el psicológico (componentes del procesamiento de la información dañados).

La Neuropsicología Cognitiva adopta como fundamentos teóricos y metodológicos los supuestos básicos de organización modular de la mente y del cerebro, y del fraccionamiento y disociación de las funciones ante el daño cerebral (Benedet, 2002). Proveniente del Enfoque del Procesamiento de la Información, el “principio de modularidad” plantea que cualquier cómputo extenso puede dividirse en un conjunto de subprocesos, relativamente independientes y especializados (Marr, 1976). De este modo, un cambio en una parte de un sistema modular no tiene necesariamente consecuencias en el resto del mismo; por otra parte, si el sistema es modular es posible mejorar un módulo sin necesidad de volver a diseñarlo completamente.

Un módulo cognitivo se define como un sistema computacional vertical, relativamente específico de dominio y encapsulado; cuyo funcionamiento está mediado por procesos automáticos de ejecución obligatoria y cuyo desarrollo ontogenético está endógenamente determinado, pero puede actualizarse bajo el impacto de agentes ambientales (Fodor, 1983).

Se considera que los módulos están asociados con una arquitectura neuronal fija; de modo que la información dispone de rutas privilegiadas de acceso, que facilitan su flujo de una determinada estructura neuronal a otra, también determinada. Por tanto, los módulos

pueden resultar selectivamente dañados, con lo que las representaciones que salen de ellos estarán selectivamente alteradas (Benedet, 2002).

La hipótesis de la modularidad constituye el fundamento teórico y metodológico más básico de la Neuropsicología Cognitiva: si las funciones cognitivas pueden resultar selectivamente dañadas es porque el sistema de procesamiento de la información es modular y esos módulos están neuroanatómicamente diferenciados (Benedet, 2002). Al relacionar los módulos del sistema cognitivo con una arquitectura neuronal fija se declara el supuesto de isomorfismo, lo que plantea una visión modular del cerebro y cierto grado de correspondencia entre la mente y el cerebro.

La deducción de inferencias desde la patología a la normalidad requiere que se cumplan otros dos supuestos básicos: el supuesto de universalidad y el supuesto de transparencia (Caramazza, 1986). El supuesto de universalidad postula que el sistema de procesamiento de la información de todos los individuos está compuesto por los mismos subsistemas, y que cada uno de estos subsistemas incluye los mismos componentes (Caramazza, 1986). Este supuesto hace posible la generalización de los resultados del estudio de pocos individuos a la población a la que pertenecen.

El supuesto de transparencia complementa al supuesto de universalidad. Este postula que las estrategias compensatorias que exhiben los pacientes no son el resultado de la función de procesadores nuevos, generados después de la lesión; sino que son la expresión de la reorganización funcional de los procesadores ya existentes. Así, la relación entre los componentes del sistema cognitivo premórbido y el sistema cognitivo resultante de la lesión es una relación de transparencia (a pesar de la presencia de las estrategias compensatorias) (Caramazza, 1986). Sólo si se cumple este supuesto es posible hacer

inferencias acerca del sistema cognitivo normal, a partir de un sistema cognitivo alterado por una lesión cerebral. Finalmente, la especificación de los componentes y regiones cerebrales de interés y sus relaciones se basa esencialmente en esta disciplina, en la determinación de la existencia de disociaciones y dobles disociaciones entre los mismos.

1.1.1. Disociaciones y dobles disociaciones neuropsicológicas.

Existen varias definiciones del concepto de disociación (Dunn & Kirsner, 2003). Entre las ideas de mayor consenso, estos autores destacan dos tipos fundamentales de disociación: simple y doble. De modo que, si se considera que A y B son dos tareas y que “a” y “b” son dos manipulaciones, variables o patologías; una disociación simple es observada si “a” afecta la ejecución de A, pero no de B. Una doble disociación es observada si, adicionalmente “b” afecta la ejecución de B, pero no de A.

Además, los investigadores coinciden en la importancia de que exista una diferencia marcada en el rendimiento de los sujetos entre las tareas evaluadas, de modo que en una de ellas el sujeto debe exhibir resultados (p.ej. tiempos de reacción, puntajes) semejantes a los de un grupo control. Asimismo, algunos investigadores plantean que incluso cuando el sujeto muestre una ejecución deteriorada en ambas tareas es posible hablar de disociación; si existe una diferencia significativa en el rendimiento entre las tareas (Benedet, 2002; Shallice, 1988).

Finalmente, es importante señalar que la existencia de una doble disociación no prueba la independencia total entre procesos (y estructuras o redes cerebrales) que subyacen a las tareas evaluadas. Esta solamente indica que existe al menos un componente que está implicado en una tarea y no lo está en la otra, y viceversa (Benedet, 2002; Reigosa, 2007).

1.1.2. Neuropsicología Cognitiva del Desarrollo y estudio de disociaciones

El acercamiento de la Neuropsicología Cognitiva al área de los desórdenes del desarrollo dio lugar, durante los años noventa, al surgimiento de la Neuropsicología Cognitiva del Desarrollo. Los desórdenes del desarrollo, son trastornos causados por alteraciones morfo-funcionales del sistema nervioso ocurridas en etapas tempranas de la vida, que causan que determinadas habilidades cognitivas no sean adquiridas por el niño. Los objetivos de esta disciplina son (Temple, 1997): 1) expandir y contrastar los modelos de funcionamiento cognoscitivo normal, usando datos provenientes de niños con desórdenes cognoscitivos y 2) identificar subsistemas que permanecen intactos en la arquitectura cognitiva en desarrollo, que pueden guiar el proceso educacional y de intervención.

Para lograr estos objetivos la Neuropsicología Cognitiva del Desarrollo asume el enfoque modular propuesto por la Neuropsicología Cognitiva del Adulto. En este sentido, el carácter endógeno o innato de los módulos propuesto por Fodor reviste un interés especial, en tanto implica que el comportamiento de sujetos adultos con lesiones y niños podría ser explicado empleando modelos cognitivos similares (Reigosa, 2007).

Algunos autores consideran que las dobles disociaciones no son apropiadas desde el punto de vista teórico para estudiar los desórdenes del desarrollo pues cualquier afectación de la arquitectura cognitiva en estadios tempranos produce déficits que se extienden a todo el sistema cognitivo, produciendo una trayectoria atípica del desarrollo (Karmiloff-Smith, Scerif, & Ansari, 2003). Sin embargo, numerosas evidencias de dobles disociaciones entre déficits en el trastornos del neurodesarrollo demuestran la existencia de transparencia en el sistema cognitivo en etapas tempranas (Rice, 1999; Rothweiler & Clahsen, 1994 ; Sokol, Macaruso, & Gollan, 1994; Temple, 1997). En sentido general, los postulados y métodos

de la Neuropsicología Cognitiva son empleados sistemáticamente en la actualidad en el diseño de estudios en el desarrollo, así como en el análisis e interpretación de sus resultados.

1.2. Estudios de neuroimágenes.

El desarrollo de la tecnología ha puesto a disposición de los neuropsicólogos cognitivos un conjunto de técnicas no invasivas para el estudio del cerebro. Estas permiten, además del estudio de las lesiones cerebrales que afectan los procesos mentales; el estudio del desarrollo típico y atípico de estos procesos en grandes muestras de sujetos a lo largo de la vida.

Las nuevas técnicas permiten el registro y procesamiento de imágenes tridimensionales del cerebro conocidas como neuroimágenes, y el análisis de las relaciones entre la información contenida en ellas y otros tipos de datos disponibles de los sujetos (conductuales, genéticos, etc.). Las neuroimágenes pueden ser clasificadas en: neuroimágenes estructurales (aportan información anatómica) y funcionales (aportan información acerca del funcionamiento del cerebro a través de indicadores de su actividad eléctrica, magnética o metabólica).

Entre las neuroimágenes más empleadas en la actualidad se destacan por su resolución espacial las imágenes obtenidas a partir de la técnica de resonancia magnética nuclear. Estas pueden ser imágenes de resonancia magnética anatómicas (IRM) y funcionales (IRMf). La adquisición de IRM se basa en el fenómeno de resonancia de los núcleos de hidrógeno del agua que forman parte de los tejidos cerebrales: MG, MB y el LCR, al ser sometidos a secuencias de pulsos electromagnéticos. Debido a que la concentración y disposición de los núcleos de hidrógeno en estos tejidos es diferente, es posible

diferenciarlos en este tipo de imágenes. A partir de estas es posible caracterizar descriptores morfométricos como el volumen de materia gris, el volumen de materia blanca, el grosor cortical, el área de superficie cortical, etc.

Un tipo particular de IRM permite medir la difusión del agua en diferentes direcciones. Estas se denominan imágenes de resonancia magnética de la difusión (IRMD). Las técnicas de análisis de estas se basan en el hecho de que la difusión del agua en la MB del cerebro es anisotrópica, o sea, es mayor a lo largo de los axones que en dirección perpendicular a ellos. Las IRMD permiten calcular medidas morfométricas como la anisotropía fraccional, que indica la integridad de la arquitectura de la MB. También permiten la reconstrucción de tractos de fibras nerviosas y constituyen la base de los estudios de la conectividad anatómica cerebral (estudio de patrones de conexión entre regiones).

Las IRMf permiten la localización espacial de poblaciones neuronales activas. La actividad de las neuronas causa un aumento del flujo de sangre oxigenada a la región correspondiente. Las propiedades magnéticas de la hemoglobina que no carga moléculas de oxígeno son diferentes de las de la hemoglobina oxigenada. Estas diferencias son registradas en la imagen, permitiendo el mapeo indirecto de las zonas activas a través de la medición de la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre que emite el tejido cerebral (o señal BOLD; del inglés: Blood Oxigenation Level Dependent signal). Estas técnicas han sido ampliamente empleadas en el estudio de las bases cerebrales de los procesos mentales en el adulto y en el desarrollo.

1.2.1. Enfoque topográfico.

El abordaje de las bases cerebrales de los procesos mentales y sus trastornos se ha realizado fundamentalmente a partir de la contrastación de las propiedades anatómicas y funcionales del cerebro y funciones/déficits cognitivos específicos, medidos a través de la conducta. Este enfoque se basa en el paradigma modular dominante en la Neuropsicología y en las Neurociencias Cognitivas, en el que se postula que las áreas cerebrales actúan como procesadores independientes de funciones cognitivas específicas. Por tanto, típicamente se estudia la relación entre la conducta y algunas regiones de interés del cerebro (Minati, Varotto, D'Incerti, Panzica, & Chan, 2013)

Los estudios se han apoyado tradicionalmente en el empleo de IRMf (Minati et al., 2013). En este caso se registra la actividad eléctrica, magnética o metabólica de las ROI durante la realización de un paradigma experimental diseñado a partir de un modelo cognitivo determinado, para evaluar funciones mentales específicas. A continuación se realizan usualmente comparaciones entre grupos (p. ej.: pacientes y controles) y/o correlaciones con variables diversas, que permiten refutar o aceptar hipótesis relacionadas con modelos cognitivos. La especificidad del diseño del paradigma experimental determina la interpretabilidad de este tipo de estudios.

Sin embargo, el empleo de paradigmas experimentales sumamente parsimoniosos, hace muy difícil generalizar los resultados. Además, el alto costo de las técnicas de neuroimagen funcional, por el tiempo que requiere el registro de las mismas, así como por la baja prevalencia y/o la alta variabilidad conductual y/o genética de un grupo importante de los trastornos, ha condicionado el estudio de muestras pequeñas de sujetos como la alternativa más viable.

Otro tipo de análisis posibles en este contexto es el de los llamados datos “independientes de paradigma”, como las imágenes anatómicas y de difusión, y las imágenes funcionales de actividad cerebral en reposo (Poline et al., 2012). Los trabajos que emplean datos libres de paradigma estudian las características morfométricas y funcionales de determinadas ROI, o de todo el cerebro, y sus conexiones. Estos han permitido identificar regularidades relevantes del neurodesarrollo cerebral y correlaciones significativas entre propiedades anátomo-funcionales con la conducta (Poline et al., 2012).

1.2.2. Enfoque topológico.

Un nuevo enfoque de estudio del cerebro como red compleja, o paradigma de redes distribuidas, se ha ido desarrollando en las neurociencias. Este enfatiza el análisis de propiedades topológicas (el concepto de topología se refiere al patrón de conexiones entre los elementos que constituyen una red (Bullmore & Sporns, 2012)) de las redes cerebrales; relacionadas con su capacidad de segregación e integración del procesamiento de información y propone comprender los trastornos cognitivos como alteraciones de esta topología (Stephan et al., 2008).

Las motivaciones fundamentales de este enfoque son: 1) cuantificar las redes cerebrales empleando un número pequeño de medidas relevantes y fáciles de calcular, 2) explorar las relaciones entre conectividad estructural y funcional de las regiones cerebrales y 3) comparar las topologías estructurales/funcionales de las redes entre poblaciones para revelar posibles anomalías presentes en los trastornos neuropsiquiátricos (Rubinov & Sporns, 2009).

Las medidas topológicas para el análisis de redes complejas han sido desarrolladas en el marco de la teoría de grafos (Stam & Reijneveld, 2007). Un grafo es una representación abstracta de los elementos de un sistema y sus interacciones. Este se define como un conjunto de nodos (o vértices) vinculados por conexiones (o arcos) (Stam & Reijneveld, 2007). En las redes cerebrales, los nodos representan típicamente regiones cerebrales y los arcos representan conexiones anatómicas (presencia de conexiones físicas o estructurales), funcionales (correlación temporal entre eventos neurofisiológicos espacialmente remotos), efectivas (efecto de la perturbación de un elemento del sistema sobre otro) o morfológicas (correlaciones en descriptores morfológicos de la materia gris cerebral) entre las regiones (Rubinov & Sporns, 2009). El estudio de las conectividades funcional, efectiva y morfológica correspondientes, por su naturaleza correlacional o causal, requieren de muestras grandes de sujetos. El estudio de la conectividad anatómica puede ser abordado a través del estudio de muestras más pequeñas, o incluso de estudio de casos.

En sentido general, y en particular en el caso de las redes anatómicas, entre las debilidades de la construcción de grafos se destaca el hecho de que no existe una definición universalmente aceptada de los nodos, válida para estudios anatómicos y funcionales, así como invariante a las características del contexto o la tarea. Por otra parte, los arcos son típicamente cuantificados usando medidas gruesas y simplificadas. En el caso de las redes anatómicas en particular, no queda claro qué medidas derivadas de las imágenes de la difusión del agua constituyen índices informativos del peso de una conexión. Sin embargo, se considera que el empleo y comparación de múltiples medidas de conectividad que está ocurriendo en la actualidad, permitirá resolver este problema en el futuro (Fornito, Zalesky, & Breakspear, 2013).

Entre las debilidades del enfoque, desde el punto de vista del análisis de los mapas de los elementos que forman el cerebro y sus conexiones (o conectomas) (Bullmore & Sporns, 2012; Sporns, Tononi, & Kötter, 2005), se incluyen la necesidad del desarrollo de métodos estadísticos rigurosos para comparar grafos y generar representaciones a nivel grupal, la formulación de hipótesis nulas apropiadas y de guías para su uso; y la ausencia de modelos de la dinámica de las redes, su crecimiento y los procesos asociados a la presencia de patologías (Fornito et al., 2013). Aunque aún no generalizados, en este sentido igualmente, se han hecho progresos recientes. Se han desarrollado clasificadores multivariados con relevancia clínica potencial y se ha avanzado en la modelación computacional de los mecanismos patofisiológicos que causan trastornos en la conectividad y en el desarrollo de hipótesis nulas específicas para análisis particulares (Rubinov & Sporns, 2009).

Varios estudios de neuroimágenes han reportado conectividad y fenotipos de red anormales en varios trastornos neuropsiquiátricos, por lo que se ha sugerido que estos están asociados con anomalías en la organización del cerebro como red compleja (Bullmore & Sporns, 2012). En el caso de los trastornos neuropsicológicos, algunos investigadores se ha planteado la hipótesis de que los trastornos cognitivos presentes en la mayoría de los casos están relacionados con el impacto de la patología en la conectividad cerebral (Guye et al., 2010; He et al., 2009). Se destacan como ejemplos el autismo, la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer (Guye et al., 2010). En contraste, el enfoque de redes complejas no ha sido aún aplicado intensivamente a la comprensión de los trastornos específicos en el aprendizaje, que sí han sido abordados en el contexto del enfoque topográfico previamente descrito.

2. Procesamiento numérico y Discalculia del Desarrollo.

2.1. Teorías cognitivas del procesamiento numérico.

Las teorías actuales sobre el desarrollo cognitivo típico plantean que la adquisición del conocimiento en el contexto cultural depende de la presencia de un conjunto restringido de sistemas nucleares genéticamente determinados, dedicados al procesamiento de representaciones primarias de dominio específico, que permiten la elaboración de nuevas representaciones de más alto nivel (Kinzler & Spelke, 2007).

Los nuevos objetos culturales relevantes invaden nichos cerebrales pre-existentes (circuitos neuronales dedicados a funciones evolutivas o precursoras, muy similares a las nuevas, que tienen la plasticidad suficiente para dedicar parte de sus recursos a la ejecución de las nuevas funciones) a través de un proceso de “reciclaje cortical”, dando lugar a estos sistemas nucleares a través de la evolución (Dehaene, 2004).

Se considera que el conocimiento numérico se adquiere a partir de uno de estos sistemas nucleares. Este se caracteriza por manipular representaciones de los números que son imprecisas (y la imprecisión aumenta linealmente con el incremento del valor cardinal), abstractas (se aplican a diferentes entidades de múltiples modalidades sensoriales) y pueden ser comparadas y combinadas en operaciones de adición y sustracción (Kinzler & Spelke, 2007). Las evidencias sobre la determinación genética de este sistema se agrupan en cuatro niveles de análisis:

Filogenético: Varias especies animales son capaces de detectar espontáneamente la cantidad aproximada de un conjunto y, aunque con imprecisiones, manipular representaciones numéricas para ejecutar operaciones de comparación, adición y

sustracción de conjuntos (Cantlon & Brannon, 2005; Nieder, 2005; Stevens, Wood, & Hauser, 2007).

Ontogenético: Bebés y niños en estadios pre-verbales del desarrollo pueden comparar conjuntos de estímulos y ejecutar sumas y sustracciones simples (Butterworth, 2005; Gelman, 1983; Lipton & Spelke, 2005; Wynn, 1992; Wynn, 2002; Xu & Spelke, 2000).

Antropológico: Culturas sin numerales disponen de palabras para denotar cantidades y pueden realizar adiciones y sustracciones aproximadas (Butterworth, 1999; Pica, Lemer, Izard, & Dehaene, 2004).

Neuroanatómico: Un sistema de circuitos cerebrales relacionados con el procesamiento numérico ha sido identificado y replicado en varios estudios empleando métodos neuropsicológicos, neuroimágenes y neuroestimulación (Arsalidou & Taylor, 2011; Dehaene et al., 2003; Kaufmann et al., 2011).

Desde el punto de vista cognitivo se han planteado dos hipótesis acerca de la estructura del sistema nuclear de representación del número. La primera propone la existencia de dos mecanismos coexistentes dedicadas al procesamiento de las cantidades: el Sistema Numérico Aproximado (SNA), y el Sistema de Cantidades Pequeñas (SCP) (Feigenson, Stanislas Dehaene, & Elizabeth Spelke, 2004).

El SNA es responsable de la representación aproximada de cantidades mayores que 4, en un formato analógico, sobre el que se construyen representaciones de las numerosidades exactas con la ayuda del lenguaje (Feigenson et al., 2004). La precisión de las representaciones numéricas producidas por el SNA, como la de otras características sensoriales, sigue la Ley de Weber: dos conjuntos pueden ser discriminados solo si difieren

en una proporción determinada del rasgo que se representa (p. ej. Brillo o intensidad). En el caso del procesamiento numérico esta fracción de Weber (w); se refiere a la menor distancia numérica necesaria para que dos cantidades sean diferenciadas (Halberda & Feigenson, 2008). Así, w se emplea como una medida confiable de la precisión de las representaciones mentales numérica (Halberda & Feigenson, 2008). Mientras menor es el valor de w , más “precisa” es la representación de la numerosidad. Según esta hipótesis tanto las numerosidades aproximadas como los símbolos numéricos (verbales: “uno” y arábigos: “1”) son mapeados en un sistema de magnitudes analógicas que sustenta la ejecución de tareas de comparación y el desarrollo de las capacidades aritméticas.

El SCP está relacionado con la representación de hasta cuatro elementos (Carey, 2004; Feigenson et al., 2004). Se plantea que este sistema es el responsable del proceso de “subitización” (capacidad para la estimación instantánea y precisa de cantidades de pequeñas; con un límite de hasta 4 elementos (Mandler & Shebo, 1982). Durante este proceso el tiempo de respuesta no varía significativamente con el aumento del número de elementos a estimar, aún en condiciones en las que los estímulos se presentan muy brevemente o son enmascarados (Revkin, Piazza, Cohen, & Vi, 2008; Trick & Pylyshyn, 1993). En contraste, en tareas de estimación exacta de cantidades entre 1 y 9 se ha descrito un incremento lineal significativo del tiempo de respuesta en función del número de estímulos a partir de 4 elementos (Mandler & Shebo, 1982; Trick & Pylyshyn, 1993). Esta discontinuidad apoya la idea de la existencia de un sistema cognitivo independiente, dedicado al procesamiento de las cantidades pequeñas y su coexistencia con otros procesos dedicados al procesamiento de numerosidades mayores (proceso de conteo; proceso de

estimación aproximada de cantidades del SNA, sujeto a la ley de Weber) (Mandler & Shebo, 1982).

La segunda hipótesis plantea la existencia de un único Módulo Numérico o “Código Interno de la Numerosidad” (Butterworth, 2010; Zorzi & Butterworth, 1999; Zorzi, Stoianov, & Umiltà, 2005). La numerosidad es un constructo psicológico, análogo al concepto matemático de cardinalidad. El código de numerosidad representa la cantidad exacta de elementos en un conjunto (cantidades discretas) con independencia de sus características físicas (cantidades continuas) (Butterworth, 2010). Estos procesos de cuantificación son diferentes de la codificación de números pequeños que ocurre en el SCP, pues no se asume aquí ningún límite superior de cantidad ni un rol atencional.

Este módulo es responsable de la representación de conjuntos de objetos, sus numerosidades y las consecuencias de la realización de operaciones con estos. El módulo numérico se considera fundacional del desarrollo de las capacidades numéricas y el cálculo, porque permite utilizar las representaciones numéricas en la realización de operaciones sobre los conjuntos; lo que incluye tanto la abstracción de la numerosidad (capacidad de representar la cardinalidad del conjunto), como el razonamiento numérico (capacidad de manipular las representaciones numéricas a través de operaciones aritméticas). Adicionalmente, este código permite establecer la correspondencia uno-a-uno entre conjuntos de objetos y distinguir entre transformaciones sobre los conjuntos que afectan, o no, la numerosidad de los mismos.

La adquisición formal de la competencia matemática dependerá del funcionamiento del sistema numérico nuclear, el cual puede ser medido a través de tareas muy simples como la

estimación de cantidades, la enumeración de conjuntos y la comparación de magnitudes numéricas (Butterworth & Reigosa, 2007).

Si bien, entre las teorías aquí planteadas, existen diferencias respecto a la naturaleza de las representaciones subyacentes en el Sistema Nuclear Numérico (analógicas vs. códigos de numerosidad); ambas posiciones ajustan bien los datos de sujetos reales, y coinciden en el supuesto de que el sistema numérico nuclear constituye el andamiaje cognitivo sobre el cual se construye la competencia matemática de alto nivel.

2.1.1. Modelo del Triple Código de Dehaene y Cohen (1995).

El modelo general de las arquitecturas neuroanatómica y cognitiva de procesamiento del número o Modelo del Triple Código (MTC) (Dehaene & Cohen, 1995) es el modelo más reconocido en la actualidad por la comunidad científica (Kaufmann et al., 2011). Este modelo propone la existencia de una red cerebral subcortical, dedicada al almacenamiento y recuperación de hechos numéricos y de una red parietal inferior bilateral, dedicada a la representación y manipulación de cantidades numéricas. Además, plantea la existencia de tres códigos de manipulación mental de la información numérica:

- a. Representación analógica de las cantidades: los números son representados como distribuciones de activación en una línea numérica (analógica), estrechamente relacionada al funcionamiento de las áreas parietales inferiores bilaterales.
- b. Representación de los números en formato auditivo-verbal: los números son representados como cadenas de palabras (numerales), como resultado de la activación de áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo (HI).

c. Representación de los números en formato visual-arábigo: los números son representados como cadenas de dígitos arábigos, lo que implica procesos de identificación visual ligados a regiones occipito-temporales inferiores bilaterales.

Asimismo, propone la existencia de 2 rutas para solucionar los problemas aritméticos:

Ruta Directa: en la que los operandos del problema son transcodificados en una representación verbal y esta es usada para activar el completamiento de una secuencia verbal usando la memoria de trabajo. Esta ruta involucra el lazo cortico-subcortical del HI, a través de los ganglios basales y el tálamo, un circuito conocido por su participación en el control de la ejecución de secuencias de acciones (Houk & Wise, 1995). Se asume es la ruta empleada para los problemas de cálculo sobreaprendidos, como la sumas simples o tablas de multiplicar.

Ruta Indirecta: los operandos son codificados como representaciones cuantitativas en los lóbulos parietales inferiores y manipulaciones semánticas son realizadas sobre ellas. La cantidad resultante puede ser eventualmente transmitida al sistema de recuperación de hechos numéricos a través de las vías cerebrales inferiores del HI descritas. Se asume que esta vía se emplea siempre que no sea posible producir los resultados de una operación numérica a través de la ruta directa, como en el caso de la sustracción, la comparación de cantidades y la subitización. En el caso de los procesos de adición y multiplicación, la línea numérica será empleada principalmente para guiar la recuperación de hechos numéricos de la memoria verbal, a través del proceso de elaboración semántica, relacionado con el reordenamiento de las representaciones de los operandos para buscar nuevas formas de recuperar los hechos numéricos, y también para evaluar la plausibilidad de los resultados producidos por la ruta directa.

Finalmente, el modelo plantea que muchas operaciones que resuelven los sujetos cotidianamente necesitarán de la operación simultánea de ambas rutas. Aunque el modelo fue construido a partir de los datos de dos pacientes con Acalculia, ha sido validado empleando IRM del funcionamiento y de la estructura de la MB cerebral en adultos sanos (Schmithorst & Brown, 2004) y en niños con desarrollo típico (Tsang, Dougherty, Deutsch, Wandell, & Ben-Shachar, 2009). Recientemente, Arsalidou y Taylor (2011) presentaron un metanálisis cuantitativo de 52 estudios de IRMf en adultos, que resume las estructuras involucradas en tareas de procesamiento del número y el cálculo y proponen una actualización del modelo neuroanatómico del Triple Código (Dehaene & Cohen, 1995) (ver Anexo 1).

2.1.2. Modelos del desarrollo de la cognición numérica.

Basados en el MTC de Dehaene y Cohen (1995) han sido propuestos dos modelos neurocognitivos del desarrollo de la cognición numérica: el Modelo del Desarrollo en 4 pasos de la Cognición Numérica (MD4PCN) de Von Aster y Shalev (2007) y el Modelo de los Precursores de las Matemáticas (MPM) de LeFevre y cols., (2010). Ambos modelos suscriben la arquitectura neurocognitiva descrita en el MTC, pero tratan de abordar además, el rol de procesos cognitivos no numéricos relacionados con el rendimiento matemático.

El MD4PCN, además de los subsistemas originales descritos en el MTC, incluye procesos cognitivos de dominio general cuyos déficits afectan el rendimiento aritmético (habilidades lingüísticas y memoria de trabajo) y que tributan a la representación de la ordinalidad de los números. El MD4PCN describe cómo aumenta la participación de estos procesos en la solución de las demandas numéricas a lo largo del desarrollo, aunque no especifica cómo interactúan con los procesos de dominio específico. De este modo, el modelo trata además

de reflejar la complejidad de la red cerebral dedicada al procesamiento numérico identificada a través de estudios de neuroimágenes.

El MPM propone la existencia de 3 precursores cognitivos independientes del desarrollo numérico: procesos lingüísticos, de atención espacial (dominio general) y cuantitativos (dominio específico). Este se apoya en resultados de un estudio longitudinal que demostró que cada uno de los procesos precursores contribuye de forma independiente al desarrollo numérico temprano.

2.2. Discalculia del Desarrollo.

La DD es un trastorno del neurodesarrollo originado por una afectación en la capacidad del cerebro para percibir y procesar información numérica de una forma eficiente y precisa (APA, 2013). Este interfiere significativamente con el rendimiento académico, profesional y/o las actividades de la vida cotidiana que involucran habilidades numéricas y aritméticas (APA, 2013). Desde el punto de vista individual, afecta el nivel de inserción social del sujeto, su acceso a las oportunidades ocupacionales y en sentido general, su realización personal y laboral. Adicionalmente se ha descrito que los niños con dificultades en el aprendizaje sufren un mayor riesgo de exhibir trastornos de conducta o incluso de incurrir en conductas delictivas (Gajar, 2010; Madaus, 2010).

Este trastorno constituye un problema desde los puntos de vista epidemiológico y educativo. Estudios realizados en varios países reportan que su prevalencia oscila entre el 2,5 y el 6,4% de la población escolar (datos provenientes de Inglaterra (Lewis, Hitch, & Walker, 1994); Israel (Gross-Tsur, Manor, & Shalev, 1996); Alemania (Von Aster,

Deloche, Dellatolas, & Meier, 1997); India (Ramaa & Gowramma, 2002); Grecia (Koumoula et al., 2004) y Cuba (Reigosa-Crespo et al., 2011)).

Desde el punto de vista investigativo, la DD ha generado un creciente interés. Se trata de un desorden en el que se mantienen conservadas las capacidades cognitivas de dominio general (como la inteligencia y las funciones ejecutivas) y en el que se produce un desarrollo aparentemente típico del resto de los dominios del conocimiento. Esto hace que constituya un modelo apropiado para el estudio del desarrollo típico de la arquitectura neurocognitiva especializada en el procesamiento del número y de los mecanismos patofisiológicos que originan el trastorno.

2.2.1 Hipótesis cognitivas de la Discalculia del Desarrollo.

Se han planteado varias hipótesis sobre los mecanismos cognitivos involucrados en la DD. La Hipótesis del déficit en los procesos mentales de propósito genera postula que la DD es consecuencia de déficits en procesos de dominio general (como la memoria de trabajo, el razonamiento verbal y las habilidades visuoespaciales (Piaget, 1952; Geary et al., 2000; Geary & Hoard, 2001; Robinson et al., 2002; Wilson & Swanson, 2001). La Hipótesis del déficit en la representación numérica propone que la DD es consecuencia de un fallo en el desarrollo de sistemas cerebrales especializados en la representación y manipulación de las numerosidades (número de elementos de un conjunto). Siguiendo esta hipótesis, se han desarrollado dos propuestas: la hipótesis del módulo numérico defectuoso (Butterworth, 1999, 2010) y la Hipótesis del déficit en el sentido numérico (Dehaene, 1997a; Feigenson et al., 2004). Finalmente, la Hipótesis del déficit en el acceso postula que en la DD no es causada por un déficit en el procesamiento de la numerosidad en sí misma, sino en el

acceso a la representación de las cantidades a través de los símbolos numéricos (Rousselle & Noël, 2007).

En sentido general, las evidencias apoyan las teorías que postulan que el rendimiento matemático se basa en un conjunto restringido de sistemas nucleares o módulos de dominio específico. Estos sistemas nucleares permiten la representación y manipulación de las cantidades y la adquisición del conocimiento aritmético (Spelke & Kinzler, 2007) y su afectación puede producir DD.

2.3. Estructuras cerebrales y procesamiento numérico en el desarrollo.

Estudios de IRMf en niños han reportado un grupo de regiones que muestran actividad significativamente mayor en los sujetos controles comparados con los niños con DD cuando realizan tareas de comparación de cantidades: precuneo, giro fusiforme y giro frontal superior del HI y lóbulo parietal inferior, lóbulo paracentral frontal y giro frontal medial del HD. Otras regiones han mostrado mayor actividad en los niños con DD: lóbulo parietal inferior bilateral, giro postcentral y lóbulo frontal superior del HI y lóbulo paracentral frontal HD (Kaufmann et al., 2011). Asimismo, una amplia red bilateral de regiones es activada cuando los niños realizan cálculos: el giro frontal inferior, corteza premotora, la ínsula y grandes extensiones de corteza estriada y extraestriada. Además, el lóbulo parietal inferior, la corteza intraparietal, el precuneo (corteza parietal superior posterior) y el giro angular del HD y giro temporal inferior del HI (Kaufmann et al., 2011).

El descriptor morfométrico más empleado en los estudios libres de paradigma es el volumen de materia gris. El hallazgo más replicado es una disminución en el volumen de MG en el Segmento Horizontal del Surco Intraparietal (SHSIP) ya sea en el HI - niños con

bajo peso al nacer con déficits en operaciones de cálculo - (Isaacs, Edmonds, Lucas, & Gadian, 2001), o en el HD - niños con DD- (Rykhlevskaia et al., 2009).

Se ha reportado también disminución significativa del volumen de MG en la corteza cingulada anterior, el giro frontal inferior del HI, el giro frontal medial bilateral (Rotzer et al., 2008); en el giro fusiforme bilateral, el giro parahipocampal, la corteza temporal anterior, el precuneo y el cerebelo del hemisferio derecho (HD) y también en el lóbulo parietal superior del HI, en niños con DD (Rykhlevskaia et al., 2009).

Recientemente, a partir del reconocimiento del aporte del estudio de la conectividad cerebral para la comprensión de los trastornos del neurodesarrollo, se han realizado algunos estudios de las características de la materia blanca en muestras con este trastorno. Se ha reportado disminución significativa del volumen de MB en niños con DD comparados con controles en la corteza frontal del HI y el giro parahipocampal derecho (Rotzer et al., 2008), así como en la corteza temporo-parietal del HD y en un grupo específico de tractos (especialmente el fascículo longitudinal superior y el fascículo fronto-occipital inferior) (Rykhlevskaia et al., 2009). Asimismo, ha sido reportada una reducción en la anisotropía fraccional del esplenio del cuerpo caloso y la corteza temporal anterior derecha, indicativa de daños microestructurales significativos en el HD de niños con DD (Rykhlevskaia et al., 2009). Adicionalmente, Rykhlevskaia y colaboradores (2009) han descrito una densidad de proyecciones significativamente más baja en los niños con DD desde la corteza temporal inferior hacia al giro fusiforme.

La combinación de los resultados descritos sugiere que la DD está relacionada con déficits en la MG de las vías de procesamiento visuoespacial dorsal y ventral, probablemente relacionadas con el mapeo de símbolos numéricos a representaciones semánticas

(Rosenberg-Lee et al., 2011). Asimismo, que las propiedades microestructurales de la MB temporo-parietal del HD, y los tractos que pasan por esta región constituyen correlatos anatómicos clave de la DD. En este sentido, estos investigadores han planteado incluso que la DD puede ser esencialmente un síndrome de desconexión (Rykhlevskaia et al., 2009). Estos son déficits en las funciones mentales superiores que se caracterizan por daños en áreas de corteza de asociación de la región parieto-temporal (el área de asociación de áreas de asociación) y la materia blanca circundante (Catani y Ffytche, 2005).

Filogenéticamente se ha planteado que el surgimiento de esta nueva área de asociación está relacionada con el desarrollo y complejidad de las funciones mentales humanas. En las especies consideradas como “sub-humanas” desde el punto de vista de su desarrollo cerebral, las diferentes modalidades sensoriales y la corteza motora están conectadas al sistema límbico y el procesamiento posterior depende de interacciones que ocurren entre las regiones límbicas conectadas con las mismas. En contraste, en el hombre, las interacciones entre modalidades “se liberan” de su paso por el sistema límbico a partir del desarrollo del lóbulo parietal inferior (Giros Angular y Supramarginal), que conecta todas las modalidades sensoriales (Catani y Ffytche, 2005). Daños en esta región, y de los tractos que pasan por la misma (y más recientemente también patrones de hiperconexión y de hipofunción cortical (Catani y Ffytche, 2005)), producirán un conjunto de “síndromes de desconexión”; como la Dislexia del Desarrollo, y también posiblemente, la DD.

2.4. Conclusiones.

El estudio y modelación cognitiva del procesamiento del número y el cálculo se basa en los postulados centrales de la Neuropsicología Cognitiva y en el estudio de sujetos adultos con lesiones cerebrales. Los modelos del desarrollo más reconocidos existentes aceptan y toman

como referencia los modelos del procesamiento numérico en el adulto (Aster & Shalev, 2007; LeFevre et al., 2010).

Teniendo en cuenta evidencias filogenéticas, ontogenéticas, antropológicas y provenientes de estudios de neuroimágenes; se han desarrollado teorías que defienden la existencia de sistemas nucleares anclados en circuitos cerebrales específicos, dedicados a la adquisición del conocimiento aritmético y se han propuesto modelos que describen las interacciones entre los procesos dedicados al procesamiento del número y el cálculo y sus bases cerebrales. Sin embargo, la contrastación de estos modelos con un enfoque del desarrollo es aún limitada.

El estudio de las bases cerebrales del procesamiento del número y el cálculo ha sido abordado fundamentalmente a través del enfoque topográfico. Numerosos estudios de neuroimágenes funcionales en adultos han sido dedicados a la identificación de ROI especializadas en estos procesos. La mayoría de los estudios del desarrollo se han dedicado a la comparación de las propiedades anátomo-funcionales de las ROI identificadas en el adulto, entre muestras de niños con DD y niños con síndromes genéticos que incluyen déficits aritméticos como parte de su perfil cognitivo y controles con desarrollo típico. El descriptor imagenológico más empleado en estos estudios es el volumen cerebral. Las búsquedas realizadas en el contexto de esta tesis no han arrojado trabajos dedicados al estudio de la relación entre la conectividad anatómica y las propiedades topológicas del cerebro y el procesamiento numérico típico y sus desviaciones.

**ESTUDIO I: ANÁLISIS DE LAS ARQUITECTURA COGNITIVA Y
NEUROANATÓMICA DEL PROCESAMIENTO NUMERICO A PARTIR DEL
ESTUDIO DE DISOCIACIONES DE DÉFICITS.**

ESTUDIO I: ANÁLISIS DE LAS ARQUITECTURA COGNITIVA Y NEUROANATÓMICA DEL PROCESAMIENTO NUMERICO A PARTIR DEL ESTUDIO DE DISOCIACIONES DE DÉFICITS.

1. Justificación y novedad.

Estudios longitudinales recientes de la cognición numérica han aportado evidencias de que un grupo de capacidades numéricas básicas (CNB) - procesos de dominio específico, relacionados con el rendimiento aritmético- son herramientas de arranque para la adquisición posterior de la aritmética y continúan modulando estadios más avanzados de la cognición matemática (Halberda & Feigenson, 2008; Koontz & Berch, 1996; LeFevre et al., 2010; Schleifer & Landerl, 2010). Asimismo se han reportado daños selectivos de estas CNB en adultos con lesiones cerebrales que producen Acalculia (Dehaene & Cohen, 1995; Seron et al., 1991) y en niños con Discalculia del Desarrollo, en presencia de factores de riesgo clínico-genético que pueden estar relacionados con el trastorno (Bruandet et al., 2004; Simon et al., 2005) y también en niños con DD sin riesgo clínico-genético (Koontz & Berch, 1996; LeFevre et al., 2010; Reeve et al., 2012; Reigosa-Crespo et al., 2013; Rousselle & Noël, 2007).

Aunque existe debate con respecto a la contribución de los procesos cognitivos de dominio general a la cognición numérica, estas evidencias apoyan la hipótesis de que la DD es el resultado del daño de sistemas nucleares especializados en la representación mental de las cantidades y su manipulación. Sin embargo, solo escasos estudios han aportado datos relevantes a la modelación de la arquitectura cognitiva del procesamiento numérico básico

en el desarrollo, en el sentido de la demostración de la existencia de capacidades numéricas específicas y relativamente independientes desde el punto de vista neurocognitivo (Moyer & Landauer, 1967; Schleifer & Landerl, 2010).

La evaluación de los subsistemas cognitivos propuestos por los modelos de la cognición numérica se realiza generalmente a través de tareas de fluidez aritmética o cálculo mental (adiciones, sustracciones y multiplicaciones) y de tareas que evalúan las CNB estimación exacta de cantidades pequeñas (subitización), conteo y comparación de cantidades (Kaufman, Lord, Reese, & Volkman, 1949; Moyer & Landauer, 1967; Piazza, Mechelli, Butterworth, & Price, 2002):

- Subitización: proceso paralelo de estimación de cantidades menores que 4 que no muestra un aumento significativo del Tiempo de Respuesta (TR) en función de la cantidad de elementos del conjunto (efecto de subitización).
- Conteo: proceso serial de estimación exacta de la cantidad de elementos en conjuntos de más de 4 elementos. Se caracteriza por un incremento lineal del TR, en función de cantidad de elementos del conjunto (efecto de conteo).
- Comparación de cantidades: establecimiento de juicios de cantidad entre dos o más conjuntos (mayor o menor). El TR decrece en la medida en que aumenta la distancia numérica entre las cantidades a comparar (efecto de distancia numérica).

Existe consenso en la comunidad científica con respecto a que el conteo y la comparación de cantidades son CNB (Halberda, Mazocco, & Feigenson, 2008; Koontz & Berch, 1996; Reeve et al., 2012; Reigosa-Crespo et al., 2013; Reigosa-Crespo et al., 2011; Schleifer & Landerl, 2010); ver otras hipótesis en (Walsh, 2003). Asimismo, estudios longitudinales

recientes apoyan la hipótesis de que la subitización es un proceso dominio-específico, que predice una porción significativa y única de la variabilidad de las habilidades aritméticas no lingüísticas, el rendimiento matemático y las habilidades de enumeración y cálculo, independientemente de la explicada por procesos cognitivos de propósito general (habilidades lingüísticas y atención espacial) (LeFevre et al., 2010; Reeve et al., 2012; Reigosa-Crespo et al., 2013). Sin embargo, no hay consenso con respecto a la naturaleza cognitiva de la subitización. Otros investigadores plantean que esta involucra procesos de dominio general: un sistema de dominio general dedicado al seguimiento de objetos subyace a la subitización (Kahneman, Treisman, & Gibbs, 1992; Trick & Pylyshyn, 1993); o un mecanismo involucrado en el reconocimiento de patrones familiares (Piazza, Fumarola, Chinello, & Melcher, 2011a). Esta hipótesis se basa en reportes de déficits en la memoria de trabajo visuoespacial en niños con DD (Rotzer et al., 2009). Adicionalmente, existe un reporte de capacidad de memoria de trabajo visuoespacial inferior en escolares con DD pareados por capacidad intelectual con niños controles (Ashkenazi, Rosenberg-Lee, Tenison, & Menon, 2012).

Un grupo de disociaciones y dobles disociaciones entre déficits en las CNB a las que subyace un mismo módulo según el MTP han sido reportadas. Déficit en el proceso de conteo y subitización conservada en sujetos con lesiones cerebrales y demencia (Seron et al., 1991), en pacientes con Simultagnosia por Dehaene y Cohen (1994), en el paciente BRI (con afasia y demencia semántica) descrito por Lemer y colaboradores., (2003) y niños con Síndrome Velocardiofacial (SVCF) (Simon et al., 2005). El patrón contrario: déficits en la subitización y procesos de conteo (y comparación de cantidades) conservados ha sido descrito en pacientes con Síndrome de Turner, por Bruandet y colaboradores (2004).

También se han descrito déficits en el proceso de comparación de cantidades conjuntamente con subitización conservada en niños con SVCF (De Smedt et al., 2007; Simon et al., 2005). En contraste, aunque son previsible según el MTC, no se han reportado disociaciones entre los procesos de conteo y comparación de cantidades en pacientes neuropsicológicos. En contraste, en la DD solo se ha reportado disociación entre subitización y conteo (déficits en la subitización) (Moyer & Landauer, 1967; Schleifer & Landerl, 2010).

Finalmente, se ha intentado determinar la existencia de los subsistemas cerebrales dedicados a las CNB, propuestos por el MTC a través de estudios de neuroimágenes. Un estudio de IRMf mostró que el proceso de estimación aproximada produce actividad en circuitos fronto-parietales lateralizada al HD, mientras que el conteo activa áreas premotoras bilaterales y parieto-prefrontales lateralizadas al HI (Piazza, Mechelli, Price, & Butterworth, 2006). Esto fundamenta la existencia de dos módulos relativamente independientes, encargados de estos procesos propuestos por el Modelo del Triple Código y los modelos del desarrollo basados en el MTC; sin embargo, varios trabajos han intentado sin éxito, disociar funcionalmente los procesos de subitización y conteo (Piazza, Giacomini, Bihan, & Dehaene, 2003; Piazza et al., 2002; Piazza et al., 2006), a los que según el modelo subyacen igualmente estos dos módulos y los circuitos cerebrales correspondientes. Solo se han descrito patrones de actividad relacionados con el proceso de conteo. Se ha encontrado un vínculo entre el proceso de conteo y el aumento de actividad en la corteza parieto-occipital (Piazza et al., 2002). Adicionalmente, un estudio de la contribución de procesos atencionales a la subitización reportó un aumento en la actividad de la corteza parietal posterior solo para las numerosidades mayores que 4 (Piazza et al., 2003).

Con relación a los procesos de comparación y subitización, a los que subyace el mismo subsistema según el MTC, existen varios reportes basados en neuroimágenes funcionales de que la comparación de magnitudes es procesada en el Surco Intraparietal bilateral (Cantlon, Brannon, Carter, & Pelphrey, 2006; Mussolin et al., 2010). Por otra parte, se han reportado diferencias significativas en la profundidad y longitud del SHSIP del hemisferio derecho en niñas con Síndrome de Turner y DD (Molko et al., 2003). En este trastorno genético también en una muestra con DD se describió un marcado déficit en el proceso de subitización en presencia de conteo y comparación de números conservada (Bruandet y cols., 2004). Sin embargo, los estudios de los patrones de actividad en el SIP asociado al proceso de subitización no son concluyentes, con respecto a las predicciones del MTC. En contraste, la unión temporo-parietal parece tener una actividad selectiva relacionada con las cantidades en el rango de subitización cuando se realizan tareas de comparación de numerosidades, que es modulada por la carga atencional de la tarea (Ansari, Lyons, Van Eimeren, & Xu, 2007; Vetter, Butterworth, & Bahrami, 2011).

En suma, las evidencias disponibles sugieren que deben existir al menos, componentes encapsulados o relativamente independientes en los subsistemas del procesamiento del número, así como redes neurales especializadas distinguibles en los circuitos cerebrales que subyacen a estos módulos, tanto en la arquitectura estable y completamente desarrollada del adulto como en el desarrollo. Esto no se corresponde exactamente con la propuesta del MTC o los modelos del desarrollo postulados a partir de este. Sin embargo, la modelación en el desarrollo de la arquitectura neurocognitiva del procesamiento aritmético no ha sido contrastada directamente a través de la búsqueda de dobles disociaciones entre déficits en las CNB en sujetos con DD o de estudios de neuroimágenes de niños con déficits

específicos en las CNB. No se han reportado evidencias concluyentes sobre la independencia entre estas CNB en el desarrollo, que fundamenten una modificación de los modelos vigentes.

2. Hipótesis.

Teniendo en cuenta que evidencias provenientes de la neuropsicología cognitiva del adulto y del desarrollo, así como de estudios de neuroimágenes apoyan la existencia de módulos cognitivos y redes cerebrales especializadas en el procesamiento numérico, planteamos la siguiente hipótesis:

El procesamiento numérico y aritmético típico depende de una arquitectura cognitiva multimodular, a la que subyacen redes cerebrales distribuidas.

En este capítulo en particular, el abordaje de esta hipótesis se centrará en demostrar que existen dobles disociaciones entre déficits en las CNB en escolares con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas (DAM), en un amplio rango de edades, que incluyen la adolescencia.

3. Método.

3.1 Participantes.

Fue evaluada una cohorte de escolares entre 4to y 9no grados (422 escolares, 188 niñas) entre 9.59 y 14.91 años de edad, provenientes de todas las escuelas primarias y secundarias del municipio Centro Habana, provincia La Habana. Se obtuvo permiso para la realización del estudio del Ministerio de Educación y de los directores de las escuelas. Se solicitó consentimiento informado a los padres de los escolares que fueron incluidos en el estudio.

Tabla 1. Detalles de la muestra.

Grupos	Grado	Género		Edad	CI	MAT
		F	M	Media (DE) (años)	Media (DE)	Media (DE) (puntaje)
GC	4	10	8	9.593 (.36)	110.833 (15.599)	7.556 (.784)
	5	10	6	10.568 (.21)	107.75 (15.416)	7.25 (.931)
	6	6	8	11.69 (.35)	96.0 (12.732)	7.786 (.579)
	7	4	6	12.533 (.292)	97.7 (14.275)	7.3 (1.25)
	8	19	6	13.717 (.305)	103.92 (12.423)	6.44 (1.356)
	9	17	24	14.51 (.337)	101.73 (12.706)	6.756 (1.179)
	Total	66	58			
DAM	4	6	3	9.676 (.245)	96.778 (14.36) +	2.0 (1.323) *
	5	11	14	10.69 (.426)	97.64 (11.39) +	2.16 (1.028) *
	6	5	5	11.85 (.658)	96.0 (10.76)	2.2 (.919) *
	7	3	9	13.604 (1.013) *	88.417 (4.641) +	2.583 (.669) *
	8	54	89	13.877 (.597)	96.091 (10.783) **	1.93 (.885) **
	9	43	56	14.91 (.727) *	93.889 (8.34) *	2.061 (.946) **
	Total	122	176			

Nota:

DAM: niños con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas; GC: grupo control; DE: desviación estándar; * $p < .001$; ** $p < .01$; + $p < .05$: diferencias significativas del grupo DAM con respecto al GC,

3.2 Materiales.

3.2.1 Tests de Clasificación.

3.2.1.1 MAT

La prueba pedagógica de matemática MAT (Mathematics Attainment Test) es una medida basada en el currículo, no estandarizada, desarrollada por investigadores del Ministerio de Educación (Bernabeu y León, comunicación personal, 04/16/2003, ver Anexo 2.) para evaluar el logro de los objetivos curriculares de los diferentes grados de la enseñanza general. MAT incluye ocho problemas de cálculo correspondientes a los grados 2do a 9no. Los autores crearon la prueba para realizar un muestreo de las habilidades de cálculo incluidas en el currículo nacional a través de problemas representativos de las mismas. El puntaje máximo a obtener en la prueba es de 8 puntos (un punto por cada problema resuelto correctamente).

3.2.2 Tareas experimentales: Batería Numérica Básica (BNB) (Reigosa-Crespo et al., 2011).

La BNB es una batería de test computarizados con control del tiempo de reacción (TR) por ítem, que incluye dos tests de capacidades numéricas básicas: enumeración de puntos y comparación de magnitudes; y también un test de fluidez matemática (cálculo mental). Cada test incluye ítems de entrenamiento para garantizar la comprensión de las instrucciones por parte del sujeto evaluado. Al realizar la prueba, cada ítem debe ser respondido presionando la tecla correspondiente, por lo que el diseño no incluye la posibilidad de que el sujeto no responda algún ensayo. Solo las teclas del teclado numérico (a la derecha del teclado) se habilitaron para responder (excepto en el caso del test de Tiempo de Reacción Simple que se describirá a continuación).

Aunque el test de cálculo mental no se emplea en la primera fase de este estudio, su descripción y la forma en que se calculan las variables relacionadas con este serán descritas con el resto de las tareas de la BNB, pues serán empleadas en la 2da fase de este estudio y en los estudios siguientes.

3.2.2.1 Test de Tiempo de Reacción Simple.

Se pidió a los niños que presionaran la barra espaciadora en cuanto vieran aparecer un cubo en el centro de la pantalla del monitor. Se utilizó un intervalo de tiempo inter-estímulo variable. Se presentaron 30 ensayos (y 5 ensayos adicionales de entrenamiento antes de empezar la evaluación). Se registró el TR. Estos TR fueron utilizados para ajustar los TR registrados en el resto de las tareas computarizadas.

3.2.2.2 Test de Cálculo Mental.

Quince adiciones, 15 sustracciones y 15 multiplicaciones fueron presentadas in tres bloques separados. Todos los ensayos incluyen números de un solo dígito de 2 a 9. Los ensayos se

presentaron en la pantalla de la computadora (en la forma “2+4”). No se incluyeron cálculos del tipo (3 + 3, 5 x 5) ni ensayos repetidos. Se pidió a los niños que teclearan la respuesta tan rápido como les fuera posible sin cometer errores. Se presentaron dos ítems de entrenamiento correspondientes a cada bloque antes de realizar el test. Se registró el tiempo de reacción de la primera tecla presionada. También se registraron los aciertos.

3.2.2.3 Test de Enumeración de Puntos.

Conjuntos de 1 a 9 puntos distribuidos espacialmente de modo aleatorio fueron presentados en la pantalla de la computadora. Se presentaron 18 ensayos en total, dos ensayos para cada numerosidad entre 1 y 9, en orden pseudoaleatorio, con la restricción de que ningún conjunto apareciera dos veces consecutivas. Se pidió a los niños que determinaran el número de puntos y teclearan la respuesta tan rápido como les fuera posible sin cometer errores. Se presentaron 5 ítems de entrenamiento antes de realizar el test. Se registró el tiempo de reacción al presionar la tecla correspondiente al número de puntos del conjunto. También se registraron los aciertos.

3.2.2.4 Test de Comparación de Magnitudes Numéricas.

Se presentaron 25 pares de dígitos (numerosidades: 1-9, distancias numéricas: 1-3) uno a cada lado de la pantalla de la computadora. El número de la izquierda aparecía en pantalla antes que el número de la derecha y ambos números permanecían en la pantalla hasta que se registraba la respuesta. Se pidió a los niños que compararan los dígitos de izquierda a derecha (p. ej.: $5 < 7$, $7 > 5$). Se presentaron 5 ítems de prueba antes de realizar el test. Se registró el tiempo de reacción al presionar la tecla numérica correspondiente (1 para “menor que”, 2 para “mayor que” y 3 para “igual a”). También se registraron los aciertos.

3.2.3 Edición Revisada de la Escala de Inteligencia para niños WISC-R (Sattler, 1982).

Fue empleada la versión abreviada del WISC-R, que consta de 2 sub-tests: Vocabulario (Verbal) y Diseño con Cubos (Ejecución) para calcular el CI de los escolares de la muestra.

La prueba de Vocabulario evalúa manejo del lenguaje, riqueza de contenidos y asociaciones, niveles de pensamiento, fluidez verbal y la influencia del ambiente cultural. El niño debe producir el significado de una lista de palabras que le es presentada oralmente por el evaluador. Se otorgan de 0 a 2 puntos por las respuestas en función de la calidad de las mismas. Se interrumpe la aplicación de la prueba cuando el sujeto falla en 2 ensayos consecutivos.

La prueba de Diseño con Cubos Evalúa la función viso-motora, habilidad para reproducir partes formando un todo, tipo de inteligencia, procesos cognitivos y método de trabajo. El niño debe reproducir modelos con cubos. Se otorgan entre 4 y 7 puntos dependiendo de la rapidez de la respuesta. Se interrumpe la aplicación de la prueba cuando el sujeto falla en 2 palabras consecutivas.

3.3 Procedimiento.

3.3.1 Aplicación de las pruebas de selección.

Todos los niños fueron evaluados con la prueba MAT, que fue aplicada grupalmente en el aula al inicio del curso escolar. La población de escolares fue dividida en dos grupos a partir de los resultados en esta prueba. Un grupo (298 escolares, 122 niñas) incluyó a los escolares que obtuvieron resultados por debajo del 15 percentil de su grado (media del puntaje: 2.03, DE: .93; min/max: 0 - 3 puntos). Estos fueron considerados como sujetos con bajo rendimiento académico, y clasificados como niños DAM.

Es importante señalar que se trabajó con una muestra de niños con DAM y no con una muestra de escolares con DD medida a través de tareas de rendimiento aritmético con control del tiempo de reacción específicamente, porque la prevalencia de este trastorno es baja, y las probabilidades de encontrar disociaciones serían mayores si la muestra empleada era más numerosa. En aras de reducir la heterogeneidad del grupo con DAM, en este estudio el punto de corte adoptado para la clasificación es más exigente que el que se reporta generalmente para los test de rendimiento. Además, esto permite detectar los casos que exhiben mayores dificultades y evitar al máximo los falsos positivos, dado que el test utilizado para el tamizaje tiene alta sensibilidad, pero muy baja especificidad (Reigosa-Crespo et al., 2011).

El otro grupo incluyó 124 escolares (66 niñas) que obtuvieron resultados por encima del 15 percentil en MAT (media del puntaje: =7.03; DE=1.13; min/max: 4 – 8 puntos). Ver detalles de la muestra por grado en la tabla 1. Ambos grupos fueron evaluados con una versión reducida de la Escala Revisada de Inteligencia de Weschler para Niños (WISC-R); (Sattler, 1982). Todos los niños incluidos en el estudio obtuvieron un CI>80 en esta prueba.

3.3.2 Aplicación de las tareas experimentales.

Los niños fueron evaluados individualmente por especialistas entrenados. La evaluación se realizó en dos sesiones de 15-20 minutos cada una; en una habitación tranquila de la escuela, al final del curso escolar.

3.4 Análisis Estadístico.

El procesamiento de los datos se realizó empleando los softwares Statistica (StatSoft, Inc., 2007; versión 8.0., www.statsoft.com) y Matlab 7.0.4. (www.mathworks.com). Se

utilizaron además, para el análisis de la presencia de disociaciones entre déficits en las capacidades numéricas básicas los softwares BSDT_Cov_Raw.exe y BTD_Cov_Raw.exe, libremente disponibles en (www.abdn.ac.uk/~psy086/dept/Single_Case_Covariates.htm).

3.4.1 Cálculo de medidas de eficiencia y pendientes de las CNB.

Se calculó la mediana del TR de las respuestas correctas por numerosidad, distancia numérica, operación de cálculo mental y totales, para cada niño en los tests correspondientes: enumeración de puntos, comparación de magnitudes y cálculo mental, respectivamente. Las medianas de TR de las respuestas correctas calculadas para cada test fueron ajustadas, sustrayéndoles la mediana del TR del test de Tiempo de Reacción Simple (TRaj).

El número de respuestas correctas en cada condición y tarea fue sumado. A partir de este se calcularon las proporciones de aciertos individuales para los tests de enumeración de puntos, comparación de magnitudes y cálculo mental.

Como en el estudio de Landerl y cols. (2004), el TR y la proporción de aciertos fue utilizada para calcular medidas totales de la eficiencia (ME) de realización de los tests (ME_E para el test de enumeración de puntos, ME_CN para el test de comparación de magnitudes y ME_MA para la tarea de Cálculo Mental), dividiendo la mediana total del TRaj de cada test por la proporción de aciertos total (PA) correspondiente ($ME = TRaj / PA$). Nótese que ME es una medida inversa, de modo que mientras más altos son los valores de las variables correspondientes peor es la ejecución de la tarea.

Para la tarea de enumeración de puntos se calcularon medidas de eficiencia por numerosidad para cada conjunto (1 a 9 puntos). Para la tarea de comparación de magnitudes numéricas se calcularon medidas de eficiencia por distancia numérica (1 a 3).

La pendiente del TR en función de la cantidad de objetos en un conjunto en tareas de estimación de cantidades, así como la pendiente del TR en función de la distancia entre dos números que deben ser comparados, resultan informativas acerca del desarrollo cualitativo de estas CNB (Bruandet et al., 2004; Kaufman et al., 1949; Moyer & Landauer, 1967; Piazza et al., 2002). Por otra parte, se han desarrollado métodos estadísticos apropiados para detectar disociaciones cuando el rendimiento de pacientes y controles se expresa como una pendiente (en una o en ambas tareas) (Crawford & Garthwaite, 2004). Para utilizar estos métodos se realizaron análisis de regresión lineal para calcular las pendientes de los procesos de subitización, conteo y comparación de magnitudes de cada niño. El rango de subitización incluyó las ME de las numerosidades 1 a 3 y el rango de conteo, las ME de 4 a 9 del test de enumeración de puntos. Las pendientes de comparación de magnitudes numéricas se calcularon incluyendo todas las distancias numéricas empleadas (1 a 3). Finalmente se calcularon valores de distancia Z a partir de las pendientes ($Z = (\text{pendiente del sujeto} - \text{media de las pendientes en el grupo control}) / \text{desviación estándar de las pendientes en el grupo control}$) para cada CNB, con el propósito de graficar las disociaciones.

3.4.2. Validación de la selección del grupo DAM.

Se realizó una comparación de las medidas de procesamiento numérico básico (ME y las pendientes de las CNB) por grado entre los grupos GC y DAM, para confirmar la presencia

de déficits en el procesamiento numérico en la muestra DAM, de modo similar a Ranpura y colaboradores (2013). También se comparó la ME en el cálculo mental en todos los casos.

3.4.3. Determinación de disociaciones.

Se realizó un análisis de las pendientes calculadas por proceso, comparando cada sujeto de la muestra DAM con el grupo control correspondiente a su grado. Se emplearon los métodos desarrollados por Crawford y colaboradores (Crawford, Garthwaite, & Ryan, 2011) y la definición operacional de disociaciones neuropsicológicas propuesta por ellos (Crawford, Garthwaite, & Gray, 2003) según las que es posible determinar la presencia de:

- 1) Disociaciones Clásicas: el rendimiento del sujeto en una tarea A es significativamente más bajo que el rendimiento de los controles en la misma tarea, mientras que su rendimiento en una tarea B es similar al de los controles y su rendimiento en la tarea A comparado con su rendimiento en la tarea B es significativamente diferente de la diferencia de rendimiento exhibida por los controles entre las dos tareas;
- 2) Disociaciones Fuertes: el rendimiento del sujeto en las tareas A y B es significativamente más bajo que el rendimiento de los controles en las mismas tareas y su rendimiento en la tarea A, comparado con su rendimiento en la tarea B, es significativamente diferente de la diferencia de rendimiento exhibida por los controles entre las dos tareas;
- 3) Doble Disociación Clásica: ocurre cuando dos sujetos cumplen con los criterios de disociación clásica pero muestran patrones invertidos de déficit en las tareas A y B;
- 4) Doble Disociación Fuerte: ocurre cuando dos sujetos cumplen con los criterios de disociación clásica y/o fuerte (ambas disociaciones no pueden ser clásicas, pues en ese caso se trataría de una doble disociación clásica) pero muestran patrones invertidos de déficit en las tareas A y B.

La determinación de la existencia de disociaciones entre las CNB dependió de que se aceptaran o rechazaran las tres hipótesis nulas correspondientes, en cada uno de los sujetos de la muestra DAM: 1) la pendiente exhibida por el sujeto en la tarea A no es significativamente diferente de la pendiente correspondiente en el grupo control, 2) la pendiente exhibida por el sujeto en la tarea B no es significativamente diferente de la pendiente correspondiente en el grupo control y 3) la diferencia entre las pendientes exhibidas por el sujeto en las tareas A y B no es estadísticamente diferente de la diferencia entre las pendientes en el grupo control. Los valores de significación (p-values) obtenidos por cada sujeto DAM determinan la presencia y clasificación de las disociaciones de acuerdo a la definición operacional anteriormente descrita (Crawford et al., 2003).

Los softwares empleados para determinar la existencia de disociaciones ofrecen la oportunidad de incluir covariables en el análisis. Para determinar la necesidad de incluir covariables se realizó un análisis de correlación lineal en la muestra de controles, entre las variables coeficiente intelectual y edad; y las pendientes de subitización, conteo y comparación de cantidades.

4. Resultados.

4.1 Validación de la selección del grupo DAM.

El análisis por grado de la ejecución de los sujetos de los grupos DAM y GC arrojó diferencias significativas entre los grupos en la eficiencia de cálculo mental en todos los grados. También se encontraron diferencias significativas en diferentes ME y pendientes de CNB en todos los grados (ver detalles de las medidas por grado en el Anexo 3). Los niños DAM mostraron siempre menor eficiencia y pendientes más abruptas que los controles.

4.2. Análisis de Covariables.

Se encontró una correlación lineal estadísticamente significativa entre la edad y la pendiente de conteo en el grupo GC ($r = -.206$, $r^2=.042$, $t=-2.322$, $p<.05$). No se encontraron correlaciones lineales significativas entre la edad y la pendiente de subitización ($r=-.04$) o la pendiente de comparación de magnitudes numéricas ($r=.007$). Tampoco se encontraron correlaciones lineales estadísticamente significativas entre el CI y las variables dependientes. Como era de esperar, se encontró también una correlación significativa entre la edad y el CI ($r = -.222$, $r^2=.049$, $t=-2.519$, $p<.05$). Estos resultados sugieren que la edad debe ser incluida en los análisis de disociación como covariable, para aumentar el poder estadístico de los tests. Aunque no se encontró una correlación significativa entre el CI y las variables dependientes, los niños del grupo DAM exhibieron valores de CI significativamente más bajos que los niños controles (ver Tabla 1). También se encontró una correlación significativa entre el CI y la edad, por lo que se decidió adicionar el CI como covariable en el análisis de disociaciones.

4.3. Disociaciones Neuropsicológicas.

Cuarenta y tres sujetos del grupo DAM (14.43%) cumplieron los criterios de Crawford y colaboradores (2003) de disociaciones clásicas (26) o fuertes (15).

4.3.1. Disociaciones entre subitización y comparación de magnitudes numéricas.

Se confirmó la existencia de Doble Disociación Clásica entre las CNB subitización y comparación de magnitudes numéricas (figura 1). Siete escolares DAM (cuadrados negros a la derecha de las líneas punteadas en la figura) mostraron pendientes de subitización significativamente más abruptas que los controles y pendientes de comparación similares a

estos. Seis escolares DAM (cuadrados negros por debajo de las líneas quebradas en la figura) mostraron el patrón opuesto: pendientes de comparación significativamente más abruptas que los controles y pendientes de subitización similares a estos. En todos los casos las diferencias entre las pendientes de los dos procesos en el grupo DAM fueron significativamente diferentes de la diferencia entre los mismos en el grupo DT. Nótese que tres de los escolares exhiben valores negativos de Z , lo que se corresponde con las características de la pendiente de comparación que indica que estos escolares exhiben el conocido efecto de distancia numérica, solo que la pendiente del mismo es significativamente más abrupta que en los controles. Los restantes tres escolares con pendientes de comparación significativamente más abruptas que los controles y pendientes de subitización similares a estos, muestran valores positivos de Z (cuadrados negros por encima de las líneas quebradas en la figura), lo que indica que no muestran el típico efecto de distancia numérica.

Adicionalmente, cinco escolares DAM (círculos negros, a la derecha de las líneas punteadas en la figura) mostraron disociaciones fuertes. Estos escolares mostraron pendientes significativamente más abruptas que los controles en ambas CNB y la diferencia entre las pendientes también resultó significativamente diferente que la encontrada en el GC.

Nótese que un escolar mostró déficits significativos (disociaciones fuertes) entre los tres pares de CNB evaluadas (círculo gris). Finalmente, siete escolares mostraron déficits significativos en el proceso de conteo; en conjuntamente con CNB de subitización y comparación conservados (cuadrados grises).

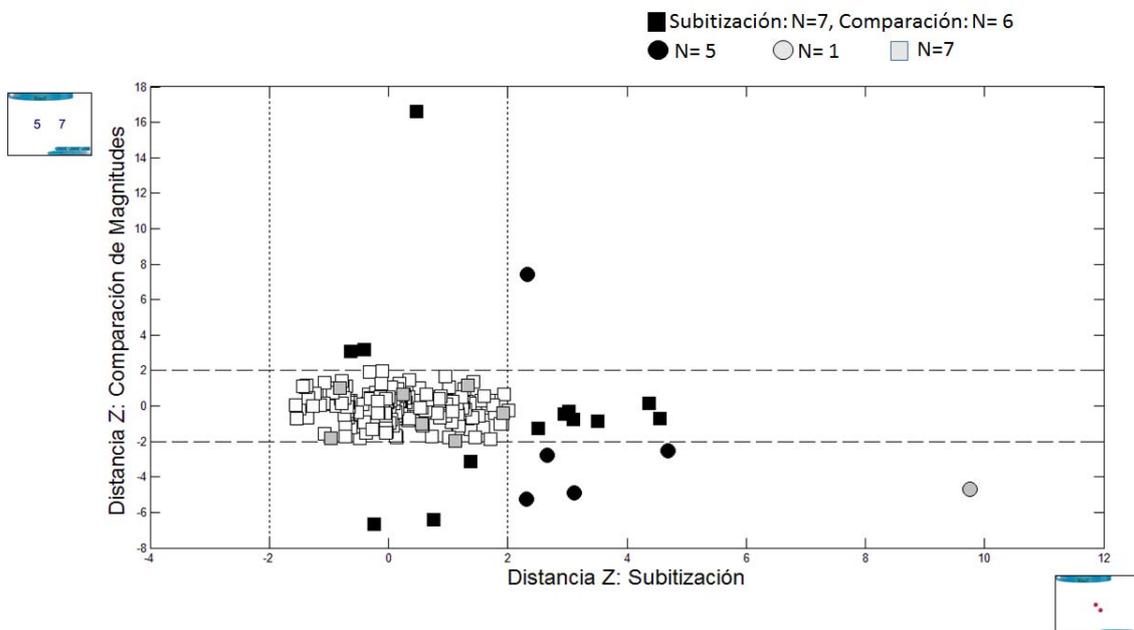


Figura 1. Doble Disociación Clásica entre los procesos subitización y comparación de magnitudes numéricas. Líneas punteadas: intervalo de confianza del proceso subitización. Líneas quebradas: intervalo de confianza del proceso comparación de magnitudes. Cuadrados Blancos: escolares DAM que no presentan disociaciones entre CNB. Cuadrados Negros: escolares DAM con disociaciones clásicas (escolares DAM con déficits en el proceso subitización y proceso de comparación de magnitudes conservado y escolares DAM con déficits en el proceso comparación de magnitudes y proceso subitización conservado). Círculos Negros: escolares DAM con disociaciones fuertes (escolares DAM con déficits en ambos procesos). Círculos Grises: escolares DAM con disociaciones fuertes (escolares DAM con déficits en los tres procesos estudiados). Cuadrados Grises: escolares DAM que no presentan déficits significativos en el par de CNB mostrado, pero sí en el proceso de conteo. Distancia Z = (pendiente individual de la CNB correspondiente – media

de las pendientes en el grupo control)/ desviación estándar de las pendientes en el grupo control).

4.3.2. Disociaciones entre subitización y conteo.

Se confirmó la existencia de Doble Disociación Clásica entre las CNB subitización y conteo (figura 2). Doce escolares DAM (cuadrados negros a la derecha de las líneas punteadas en la figura) exhibieron pendientes de subitización significativamente más abruptas que los controles y pendientes de conteo similares a las del grupo control; mientras cuatro escolares DAM (cuadrados negros por encima de las líneas quebradas en la figura) mostraron el patrón inverso: pendientes de conteo significativamente más abruptas que los controles y pendientes de subitización similares a estos.

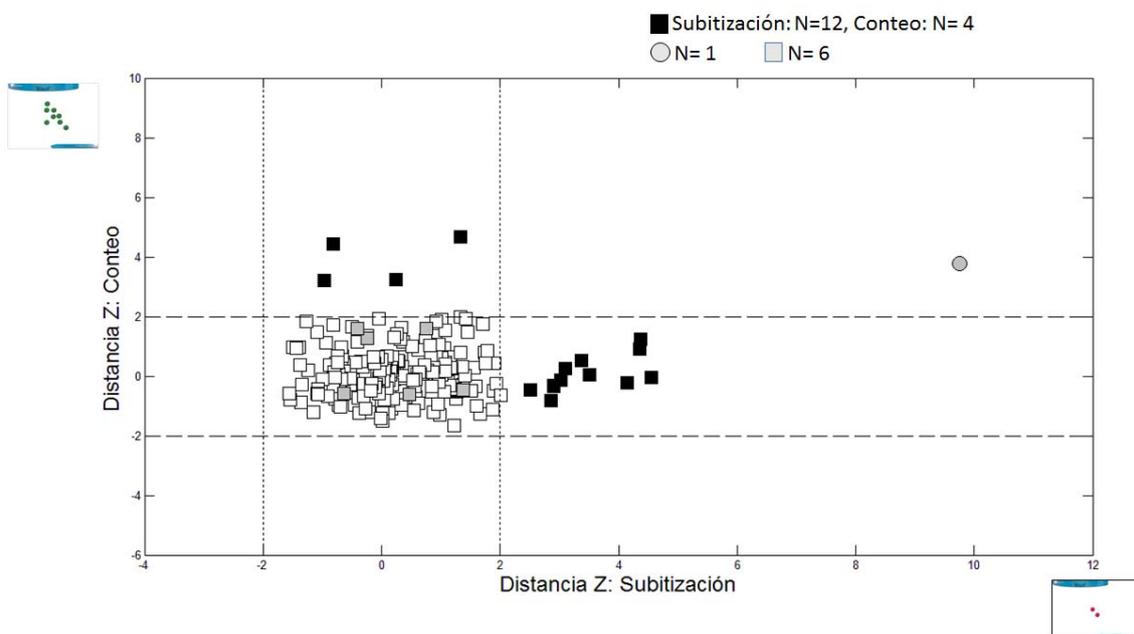


Figura 2. Doble Disociación Clásica entre los procesos subitización y conteo. Líneas punteadas: intervalo de confianza del proceso subitización. Líneas quebradas: intervalo de confianza del proceso conteo. Cuadrados Blancos: escolares DAM que no presentan disociaciones entre CNB. Cuadrados Negros: escolares DAM con disociaciones clásicas (escolares DAM con déficits en el proceso subitización y proceso de conteo conservado; escolares DAM con déficits en el proceso conteo y proceso subitización conservado). Círculos Grises: escolares DAM con disociaciones fuertes (escolares DAM con déficits en los tres procesos estudiados). Cuadrados Grises: escolares DAM que no presentan déficits significativos en el par de CNB mostrado, pero sí en el proceso de comparación. Distancia $Z = (\text{pendiente individual de la CNB correspondiente} - \text{media de las pendientes en el grupo control}) / \text{desviación estándar de las pendientes en el grupo control}$).

En todos los casos, la diferencia entre las pendientes de ambos procesos fue también significativamente diferente de la diferencia entre los mismos en el grupo control. Adicionalmente, un niño exhibió una disociación fuerte entre estas dos CNB y seis escolares mostraron déficits significativos en el proceso de comparación en presencia de CNB de subitización y conteo conservadas.

4.3.3. Disociaciones entre conteo y comparación de magnitudes numéricas.

Se confirmó la existencia de Doble Disociación Fuerte entre las CNB conteo y comparación de magnitudes numéricas (figura 3). Cinco escolares con DAM (cuadrados negros a la derecha de las líneas punteadas en la figura) mostraron pendientes de conteo significativamente más abruptas que los controles y pendientes de comparación similares a

estos. En todos estos casos la diferencia entre las pendientes de ambas CNB fue significativamente diferente de la encontrada en el grupo DT. Adicionalmente, dos escolares con DAM (círculos negros en la figura) mostraron disociación fuerte entre los procesos. Estos escolares mostraron pendientes significativamente más abruptas que los controles en ambas CNB y la diferencia entre las pendientes también resultó significativamente diferente que la encontrada en el GC. Adicionalmente, un escolar mostró disociación fuerte en las tres CNB evaluadas y 13 escolares mostraron déficits significativos en el proceso de subitización en presencia de CNB de conteo y comparación conservadas.

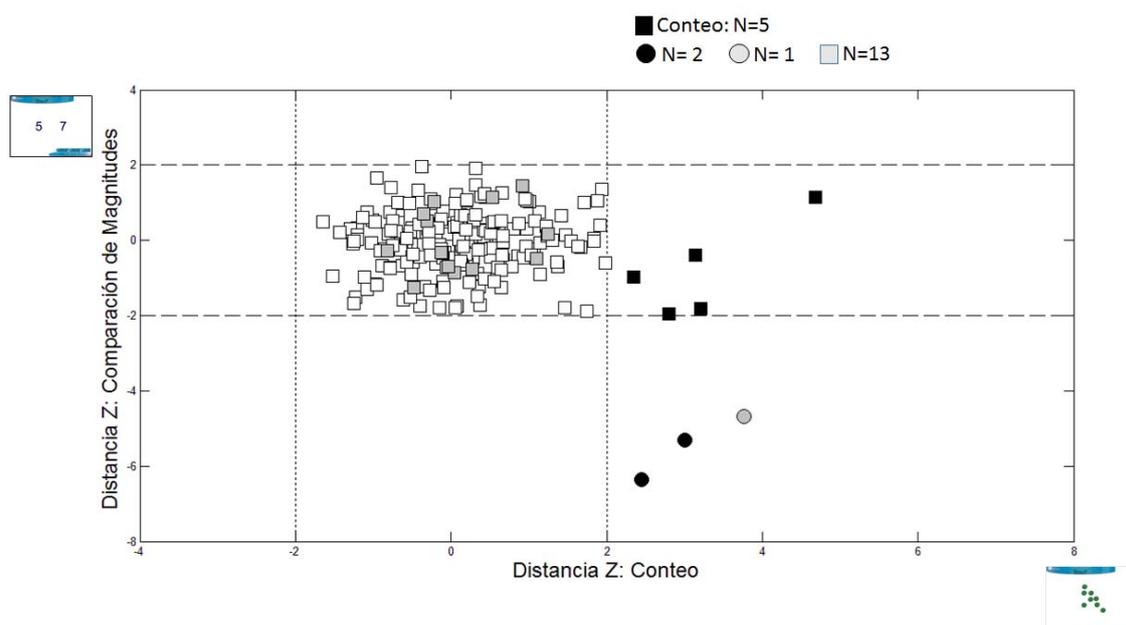


Figura 3. Doble Disociación Clásica entre los procesos conteo y comparación de magnitudes numéricas. Líneas punteadas: intervalo de confianza del proceso conteo. Líneas quebradas: intervalo de confianza del proceso comparación de magnitudes. Cuadrados Blancos: escolares DAM que no presentan disociaciones entre CNB. Cuadrados Negros:

escolares DAM con disociaciones clásicas (escolares DAM con déficits en el proceso conteo y proceso de comparación de magnitudes conservado; escolares DAM con déficits en el proceso comparación de magnitudes y proceso conteo conservado). Círculos Negros: escolares DAM con disociaciones fuertes (escolares DAM con déficits en ambos procesos). Distancia $Z = (\text{pendiente individual de la CNB correspondiente} - \text{media de las pendientes en el grupo control}) / \text{desviación estándar de las pendientes en el grupo control}$.

5. Discusión.

El presente estudio permitió identificar un grupo de escolares con DAM que exhiben diferentes formas de dobles disociaciones entre déficits cognitivos en subitización, conteo y comparación de magnitudes numéricas. Estos fueron identificados aplicando un enfoque de estudio de casos individuales a una muestra grande de sujetos, a partir de criterios de clasificación estrictos y empleando metodología estadística específicamente desarrollada con este objetivo (Crawford et al., 2003; Crawford et al., 2011).

De acuerdo a Ellis y Young (1996) la hipótesis de que un proceso cognitivo común subyace al rendimiento de innumerables sujetos que exhiben comorbilidad entre déficits en dos tareas puede ser cuestionada a partir de la confirmación de la existencia de un solo sujeto que muestre disociación entre estos procesos. En este caso, aún podría argumentarse que el patrón de déficits encontrado obedece a que una de las tareas supone una mayor demanda cognitiva que la otra sobre los mismos procesos; sin embargo, la confirmación de dobles disociaciones entre déficits confirma la autonomía de los procesos cognitivos en análisis,

eliminando el efecto de la dificultad de las tareas como posible explicación de los patrones de rendimiento encontrados en cada individuo por separado.

5.1. Dobles disociaciones que incluyen el proceso de subitización.

En este trabajo fueron confirmadas dobles disociaciones entre los procesos de subitización y conteo. Este resultado es consistente con reportes previos en estudios de caso (Bruandet y cols., 2004; Simon, y cols., 2005) y con el MTC propuesto por Dehaene y Cohen (1992), y el MD4PCN propuesto por Von Aster y Shalev (2007).

En contraste, la confirmación de dobles disociaciones entre la pendiente de subitización y la pendiente de comparación de magnitudes numéricas reta los modelos neurocognitivos y del desarrollo del procesamiento del número y el cálculo anteriormente mencionados; en los que el primer módulo (Sistema Numérico Aproximado o SNA) es responsable de ambos procesos (y también del proceso de estimación aproximada de las cantidades). Nótese que dobles disociaciones entre estos procesos han sido previamente descritas en síndromes genéticos. Subitización conservada y déficits en la comparación de magnitudes en el Síndrome Velocardofacial (SVCF) (Simon et al., 2005). Déficit en la subitización y comparación de magnitudes conservada en pacientes con Síndrome de Turner (Bruandet et al., 2004).

La doble disociación encontrada entre la subitización y el efecto de distancia numérica se ajusta mejor a la propuesta de varios investigadores según la cual, al efecto de subitización subyacen mecanismos cognitivos de dominio general (un sistema de seguimiento de objetos (Kahneman et al., 1992; Trick & Pylyshyn, 1993) o un mecanismo visuo-espacial de reconocimiento de patrones (Piazza, Fumarola, Chinello, & Melcher, 2011; Rotzer et al.,

2009). Esta hipótesis explicaría la disociación de la subitización y el resto de los procesos que garantiza el SNA, como se ha confirmado en estudios anteriormente descritos (Piazza et al., 2011). Esta hipótesis explicaría también la doble disociación encontrada entre los procesos de subitización y conteo en el presente y previos estudios.

Estudios de neuroimágenes funcionales apoyan en alguna medida esta hipótesis. Se ha localizado actividad cerebral asociada a la comparación de magnitudes en el SIP bilateral (Ansari et al., 2007; Cantlon et al., 2006; Mussolin et al., 2010) y activación de la unión Temporo-Parietal (uTP) mientras se realizan comparaciones de numerosidades en el rango de subitización (Ansari et al., 2007). Aunque en ambos casos la tarea empleada es la comparación de cantidades, el hecho de que la actividad de la uTP aparezca solo en el rango de subitización sugiere una especialización de la región, al menos, en la representación de esas cantidades. Nótese que la uTP se considera un nodo crítico de la red ventral de la atención orientada a objetos (Ansari et al., 2007) y es modulada por la carga atencional de las tareas (Vetter et al., 2011).

Sin embargo, existen robustas evidencias longitudinales que apoyan que el proceso de subitización es una CNB (LeFevre et al., 2010; Reeve et al., 2012; Vivian Reigosa-Crespo et al., 2013); aunque algunos de estos estudios no controlaron el efecto de mecanismos de dominio general como las funciones ejecutivas y la atención espacial. En sentido general, más evidencias sobre la naturaleza cognitiva de este proceso pueden ser relevantes para comprender sus relaciones con las restantes CNB analizadas. En resumen, las dobles disociaciones encontradas sugieren que los procesos de subitización, conteo y comparación de cantidades son relativamente independientes. Desde el punto de vista de sus bases cerebrales, también deben existir circuitos especializados en cada uno de ellos. Sin

embargo, es difícil localizar las redes específicas implicadas, pues tanto la uTP como el SIP, región que se considera crítica para la representación mental de las cantidades, son reclutadas también por tareas de memoria de trabajo visuoespacial, y forman parte de la red ventral de la atención orientada a objetos.

5.2. Doble disociación entre conteo y comparación de magnitudes numéricas.

La doble disociación (fuerte) confirmada en este estudio es la primera evidencia de la independencia funcional entre estas CNB en un grupo de escolares con DAM. Estos resultados son consistentes con la distinción entre el subtipo arábigo (niños con severas dificultades en la comparación de números (especialmente en código arábigo) pero con estimación de cantidades conservadas) y el subtipo verbal (con severas dificultades en conteo, sustracción y enumeración de puntos) reportado previamente por (Von Aster, 2000) en otra muestra de sujetos con DAM. Aunque en el caso de esta muestra, Von Aster especificó que “las dificultades observadas en los subtests de comparación (especialmente en formato arábigo) están condicionados por problemas de codificación, teniendo en cuenta que los sujetos no mostraron dificultades en las tareas de relacionar números con posiciones en una escala analógica ni en la tarea de estimación de cantidades” (Von Aster, 2000, p.49); resultado consistente con la hipótesis del déficit en el acceso a las representaciones simbólicas de las cantidades (Rousselle & Noël, 2007).

5.3. Implicaciones de los patrones de disociaciones para la modelación cognitiva del procesamiento numérico.

La presencia de dobles disociaciones entre todos los procesos estudiados en la muestra de escolares evaluados sugiere que las CNB subitización, comparación de cantidades y conteo

son habilidades relativamente autónomas, o encapsuladas. Los resultados del estudio no concuerdan totalmente con las teorías neurocognitivas y del desarrollo vigentes; que proponen la existencia de un módulo cognitivo que subyace a la subitización y la comparación (Dehaene & Cohen, 1995; Von Aster & Shalev, 2007) o todos estos procesos básicos (Butterworth, 2010), tanto en el adulto como en el desarrollo.

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren la existencia de una arquitectura cognitiva especializada que garantiza el funcionamiento de cada una de las CNB estudiadas a través de procesadores, con relativa independencia. El hecho de que la participación de las mismas regiones haya sido confirmada en la realización de todos los procesos indica que, a nivel cognitivo, estas CNB son probablemente el resultado de la acción coordinada de redes cerebrales que se superponen parcialmente desde el punto de vista anatómico, pero pueden ser distinguibles, al menos, desde el punto de vista de los patrones de conectividad estructural entre las regiones y/o, desde el punto de vista funcional, en términos de los patrones temporales de actividad de las mismas.

A modo de conclusión, la subitización, el conteo y la comparación de magnitudes numéricas son habilidades relativamente autónomas que deben tener bases cerebrales específicas y potencialmente diferenciables en el sistema cognitivo en desarrollo.

**ESTUDIO II: MORFOMETRÍA DEL SURCO INTRAPARIETAL EN NIÑOS DD
CON DÉFICITS ESPECÍFICOS EN LA SUBITIZACIÓN.**

ESTUDIO II: MORFOMETRÍA DEL SURCO INTRAPARIETAL EN NIÑOS DD CON DÉFICITS ESPECÍFICOS EN LA SUBITIZACIÓN.

1. Justificación y novedad.

El desarrollo de las técnicas de registro in vivo de neuroimágenes ha permitido un abordaje más directo de las bases cerebrales del procesamiento numérico que el que permiten los métodos neuropsicológicos de determinación de disociaciones entre déficits cognitivos. Este se ha realizado fundamentalmente en el contexto del enfoque topográfico de estudio del cerebro. El enfoque topográfico asume una comprensión modular de la mente y el cerebro y por tanto, en el caso de la cognición numérica se ha centrado en la localización de regiones implicadas en la realización de tareas numéricas y aritméticas de diferente grado de complejidad.

Sin embargo, aunque algunos trabajos han descrito diferencias significativas en las propiedades anatómicas y funcionales de un grupo de regiones cuando se comparan niños con DD y controles (Isaacs et al., 2001., Molko et al., 2004; Rotzer et al., 2008; Kaufmann et al., 2011; Ranpura et al., 2013); los trabajos de neuroimágenes orientados a estudiar la asociación entre los descriptores morfométricos de determinadas regiones del cerebro y la variabilidad individual en las capacidades numéricas básicas, incluido el extremo más pobre del rendimiento en dichas capacidades, son escasos (Barnea-Goraly, et al., 2005; Rykhlevskaia y cols., 2011). Estudios con este enfoque contribuirían a mejorar la eficiencia de la detección temprana de la DD. Especialmente, porque aquellos marcadores conductuales que se logren relacionar consistentemente con propiedades anátomo-

funcionales del cerebro quedarían también validados, en este nivel fisiológico de análisis, y podrían emplearse como indicadores de riesgo en el pesquisaje universal de este trastorno del neurodesarrollo.

En este sentido, las CNB abordadas en el estudio I de esta tesis constituyen marcadores conductuales de elección para el estudio de propiedades anátomo-funcionales cerebrales relacionadas con el procesamiento numérico, pues constituyen predictores significativos del rendimiento matemático en el desarrollo (Reigosa-Crespo et al., 2013). En particular, el proceso de subitización es de especial interés, también desde el punto de vista teórico, pues se ha planteado que el mismo es el resultado del funcionamiento de un módulo cognitivo que subyace además, a los procesos de comparación y estimación aproximada de cantidades (Dehaene & Cohen, 1995; M.G. Von Aster & Shalev, 2007). En contraste con esta hipótesis, los resultados del estudio I de esta tesis y estudios de IRMf indican la existencia de circuitos relativamente independientes dedicados a estos procesos.

Ansari y colaboradores (2007) reportaron que la unión temporo-parietal (uTP) se activa durante la comparación de cantidades, pero solo para numerosidades en el rango de subitización. Actividad selectiva de esta región en respuesta a números hasta 4 fue reportada también por Vetter y colaboradores (2011).

Adicionalmente, un estudio con espectroscopía infrarroja de corto alcance (en inglés near-infrared spectroscopy) reportó disociación entre los procesos de subitización y estimación aproximada de cantidades en el SIP (Cutini, Scatturin, Basso, & Zorzi, 2013). El procesamiento de numerosidades dentro y fuera del rango de subitización elicó diferentes patrones hemodinámicos en el SIP bilateral (la respuesta para numerosidades mayores al rango de subitización fue significativamente más lenta) (Cutini, Scatturin, Basso, & Zorzi,

2013). Los investigadores postulan que el patrón de actividad del SIP puede ser complementario del patrón de actividad de la uTP anteriormente mencionado. Dado que la uTP es un nodo crítico de la red ventral de la atención orientada a objetos (Corbetta, Kincade, & Shulman, 2002) y se considera que actúa como un “interruptor” de la red frontoparietal de control “arriba-abajo”, proponen que la actividad de la uTP, relacionada con las cantidades pequeñas suprime la actividad del SIP. De este modo el sistema de seguimiento de objetos y el Sistema de Numerosidades Aproximadas podrían coordinar su funcionamiento. En condiciones de alta carga atencional, cuando el sistema de seguimiento de objetos está sobrecargado y no puede ejecutar el proceso de subitización porque la uTP ha sido reclutada por tareas de alta demanda atencional; el procesamiento de las cantidades pequeñas sería realizado a través del SNA, de modo que el SIP sería fuertemente activado incluso por conjuntos de cantidades pequeñas; pero se observaría una reducción en la precisión de la estimación de las cantidades en esta condición; efecto que ya ha sido reportado (Burr, Turi, & Anobile, 2010).

Finalmente, en sujetos con Síndrome de Turner (condición genética causada por la ausencia completa o parcial de uno de los dos cromosomas X en sujetos con fenotipo femenino) y Discalculia del Desarrollo, se han reportado déficits marcados en el proceso de subitización en presencia de conteo y comparación de números conservada (Bruandet et al., 2004). En otro estudio de mujeres con este síndrome genético y DD también se han reportado diferencias significativas en la profundidad y longitud del Segmento Horizontal del SIP del hemisferio derecho (Molko et al., 2003) con respecto a controles. Estas evidencias sugieren que los descriptores morfométricos profundidad y longitud del SIP, así como la latencia de la actividad de esta región pueden ser marcadores cerebrales de la presencia de déficits en

el proceso de subitización, y por tanto, predictores del rendimiento numérico en el desarrollo.

Teniendo en cuenta estas evidencias, el presente estudio, enmarcado en el enfoque topográfico, utiliza un diseño de regiones de interés para estudiar varias propiedades morfométricas del segmento horizontal del surco Intraparietal y del surco Central, en niños con DD; así como sus relaciones con las capacidades numéricas básicas de subitización, conteo y comparación de magnitudes. Este estudio tomó como referencia el publicado por Molko y cols (2004); pero a diferencia de este, donde solo se incluyeron mujeres con ST, fueron evaluados niños con DD con déficits específicos en el proceso de subitización; en ausencia de signos de riesgo clínico-genéticos relacionados con la presencia de dificultades específicas en el aprendizaje de las matemáticas. Sin embargo, es necesario señalar que la muestra incluida en este estudio es pequeña. Esto está condicionado por el hecho de que la prevalencia de déficits selectivos en alguna de las capacidades numéricas básicas es menor de 3 por cada 100 niños. Por tanto, a pesar de su pequeño tamaño esta es una muestra valiosa. Adicionalmente, además de que se caracteriza por la ausencia de trastornos genéticos en los niños estudiados; en contraste con el estudio de morfometría surcal de Molko y colaboradores (2003), la muestra del presente estudio está conformada fundamentalmente por varones, replicando la proporción Masculino: Femenino encontrada en Cuba (4:1; según Reigosa-Crespo y cols., 2011).

Finalmente, además de los descriptores empleados en el estudio de morfometría surcal del ST de Molko y colaboradores., (2003; 2004), se incluyó el área de superficie, que no había sido empleado por estos investigadores. Este descriptor está comenzando a ser reconocido como marcador de desórdenes del neurodesarrollo de origen prenatal (Frye et al., 2010) y

se encuentra afectado en la Dislexia del Desarrollo y el Autismo (Shaw et al., 2012). De forma similar al estudio de Molko y colaboradores (2003) se tomó como estructura anatómica de referencia el SC, pues no se ha descrito que la misma esté involucrada en el procesamiento del número (Arsalidou & Taylor, 2011).

2. Hipótesis.

Teniendo en cuenta los resultados del estudio I y las evidencias presentadas planteamos como hipótesis del estudio II:

La alteración de las propiedades morfométricas de las regiones que constituyen las redes dedicadas al procesamiento numérico típico está relacionada con la presencia de Discalculia del Desarrollo.

Esta hipótesis será abordada en el estudio II a través de la determinación de correlaciones entre los descriptores morfométricos longitud, profundidad, volumen y área de superficie cortical del segmento horizontal Surco Intraparietal (SIP), región considerada clave para la representación de las numerosidades; y marcadores conductuales utilizados en el estudio I (CNB subitización, conteo y distancia numérica) en los escolares evaluados. También se determinará si existen diferencias significativas entre los descriptores del SIP entre niños con DD que tienen déficits específicos en la CNB subitización y niños controles.

3. Método.

3.1 Participantes.

Fueron incluidos 5 escolares con DD y déficits selectivos en el proceso de subitización, sin antecedentes de riesgo clínico-genético pre, peri y postnatal, entre los 7 y los 15 años de edad y 8 escolares sanos (controles), pareados por edad, sexo y grado con el grupo DD (ver detalles de la muestra en la tabla 2 y detalles de las CNB en cada muestra en la tabla 3). De todos estos escolares se obtuvieron imágenes anatómicas cerebrales.

Tabla 2: Descripción de la Muestra. Estudio de Morfometría del SIP.

Grupo	Género	Edad	TR Cálculo Mental
	Total (F)	Media(DE) años	Media(DE) ms
DD	5 (1)	9.5 (1,486)	6124.8 (689.43) *
Controles	8 (1)	8.5 (1,195)	2948.0 (785.98)

Nota: DE: desviación estándar, * Significativamente mayor comparado con el grupo control ($p < .01$) a través de una prueba no paramétrica de diferencia de muestras independientes (Mann-Whitney U Test).

Tabla 3. Detalles del tamaño de los efectos de subitización, conteo y distancia numérica por grupo.

Efectos	Controles	DD
	Media (DE)	Media (DE)
Subitización	0.144 (0.0474)	0.379 (0.066) +
Conteo	0.046 (0.0376)	0.036 (0.028)
Distancia Numérica	-0.191 (0.2564)	-0.353 (0.305)

Nota: + Significativamente menor comparado con el grupo control ($p < .05$), empleando una prueba no paramétrica de diferencia de muestras independientes (Mann-Whitney U test).

3.2 Materiales.

3.2.1 Tests de Clasificación y Tareas Experimentales.

Fueron empleadas las tareas experimentales de CNB y cálculo mental de la BNB (Reigosa-Crespo et al., 2011) descritas en el estudio I. Además se incluyó una entrevista Clínico-Genética (ver Anexo 4) realizada a los padres de los escolares, con el objetivo de excluir de la muestra niños que presentaran factores de riesgo clínico-genético pre, peri y postnatal.

3.3 Procedimiento.

3.3.1 Selección de la muestra.

Los escolares con DD y déficits en el proceso de subitización, fueron identificados por la autora en 2005, a partir del estudio de 90 escolares (44 varones) del municipio Centro Habana en riesgo de DD, entre los 7 y los 15 años de edad, que cumplieron los siguientes criterios:

1) Rindieron 2 desviaciones estándar por debajo de las normas de la BNB (Reigosa-Crespo et al., 2003, comunicación personal) en las tareas de cálculo mental, de CNB o de cálculo mental y CNB.

2) Obtuvieron un CI \geq 80 al ser evaluados con la versión reducida del WISC-R (Sattler, 1982).

Los niños con déficit específico en el proceso de subitización forman parte de una subpoblación de 60 escolares, de los 90 escolares estudiados, cuyo incremento del TR en el rango de subitización (1 a 3 puntos) en la tarea de enumeración de puntos fue de 846.7 ms como promedio (DS= 83.138 ms). Esta subpoblación fue identificada a través del empleo del método de Esperanza-Maximización (EM) conocido como Expectation-Maximization en inglés (Vlassis & Likas, 2002) e implementado en el programa Matlab7. La selección del grupo control se hizo sobre la población escolar general del municipio Centro Habana.

3.3.2 Adquisición de IRM, preprocesamiento y cálculo de descriptores morfométricos.

Ambos grupos de sujetos fueron sometidos a un estudio anatómico del cerebro a través de una Resonancia Magnética (RM). Para el registro se empleó un equipo Siemens Symphony de 1.5 T. Fueron adquiridas imágenes anatómicas de alta resolución en el plano axial, empleando una secuencia MPRAGE (160 cortes de 1mm de grosor, Tiempo de Repetición (TR)= 3000 ms, tiempo de Eco (TE)=3.93 ms, Tiempo de Inversión (TI)= 1100 ms) con un

tamaño de imagen de 256 x 256 mm (resolución de 1 x 1 mm² en el plano). Posteriormente las imágenes fueron procesadas siguiendo los pasos que a continuación se describen:

1. Normalización de las imágenes anatómicas recogidas respecto a un patrón del cerebro normal construido a partir de 50-100 registros de niños sanos entre 8-14 años (Wilke, Krageloh-Mann, & Holland, 2007; Wilke, Schmithorst, & Holland, 2002) usando el programa SPM5b (Ashburner & Friston, 2000).
2. Corrección de las inhomogeneidades de intensidad del campo magnético usando el programa SPM5b (Ashburner & Friston, 2000).
3. Segmentación y detección automática de dos ROI: segmento horizontal del surco intraparietal (SHSIP) y Surco Central (SC) para cada hemisferio cerebral por separado, usando el procedimiento de reconocimiento automático del software BrainVisa (Mangin, Frouin, Bloch, Regis, & Lopez-Krahe, 1995).
4. Rectificación de la detección de las estructuras por inspección visual.
5. Obtención de los descriptores morfométricos: largo, profundidad, volumen Molko et al., (2003, 2004) y área de superficie de las ROI; a través del software BrainVisa (Mangin et al., 1995).

3.3.3 Cálculo de índices descriptivos del funcionamiento de las CNB.

Para describir el rendimiento de los grupos en tareas de CNB y determinar si existe una relación específica entre las propiedades morfométricas del SHSIP y la capacidad para subitizar se calcularon tres indicadores del tamaño de los efectos de subitización, conteo y distancia numérica (a partir de las tareas de enumeración exacta de cantidades y comparación de números). Se escogieron estos efectos pues un estudio longitudinal de

Reigosa y colaboradores (2013), demostró que los efectos de subitización y conteo constituyen predictores únicos de la variabilidad individual en la competencia matemática exhibida por escolares de 3ro y 4to grados un año después. Estas medidas explicaron individualmente entre el 5% - 9% de la varianza en la fluidez en el cálculo y en el dominio del currículo del grado para las matemáticas. Adicionalmente, el efecto de distancia numérica ha sido reportado como un predictor significativo de la fluidez en el cálculo en varios estudios con niños (De Smedt et al., 2007; Holloway & Ansari, 2009).

El Efecto de Subitización (ES) se calculó restando los TR de las respuestas correctas en la tarea de Estimación Exacta, a las numerosidades 1 y 3 (N1 y N3, respectivamente), a través de la fórmula: $ES = (N3 - N1) / N1$. Mientras más cercano a cero es el valor de la variable ES, mayor es dicho efecto.

El Efecto de Conteo (EC); se calculó a partir de los TR de las respuestas correctas en la tarea de Estimación Exacta, a las numerosidades 6, 7, 8 y 9 (N5, N7, N8 y N9 respectivamente) aplicando la fórmula: $EC = ((N8 + N9) / 2) - (N6 + N7) / 2) / (N6 + N7) / 2$. En el caso del EC, mientras mayor es el valor de la variable EC, mayor es el tamaño del efecto (Vivian Reigosa-Crespo et al., 2013).

El Efecto de distancia numérica (EDN) se calculó de forma similar, a partir de los TR de las respuestas correctas a la tarea de Comparación de Números, para las distancias numéricas 1 y 3 (D1, D3, respectivamente). El EDN se calculó aplicando la fórmula: $EDN = (D1 - D3) / D3$. En el caso del EDN, de forma similar que en el caso del EC, mientras mayor sea el valor de la variable; mayor es el tamaño del efecto. En los tres casos se emplearon los TR sin corregir por la mediana del TR de la tarea de tiempo de reacción simple puesto que la

división por el TR menor en todas las fórmulas garantiza esta corrección directamente (Reigosa-Crespo et al., 2013).

3.4 Análisis Estadístico.

3.4.1 Análisis de los descriptores de las ROI y su relación con las CNB.

Se realizó un análisis de correlación no paramétrica entre los efectos de subitización, conteo y distancia numérica de toda la muestra y los descriptores morfométricos de las ROI.

3.4.2 Análisis de los descriptores de las ROI entre grupos

Se aplicó la prueba no paramétrica de diferencia de muestras independientes de Mann-Whitney para determinar la existencia de diferencias significativas entre los grupos en las medidas morfométricas en las ROI incluidas en el análisis.

3.4.3 Análisis interhemisférico de los descriptores de las ROI en cada grupo

Se realizó una prueba no paramétrica para muestras dependientes (Wilcoxon Matched Pairs Test) para evaluar la existencia de diferencias significativas entre los valores de los descriptores de las ROI entre los dos hemisferios en cada uno de los grupos.

4. Resultados.

4.1 Análisis de los descriptores de las ROI y su relación con las CNB.

El análisis de correlaciones no paramétricas de Spearman entre los efectos del procesamiento numérico básico y las propiedades morfométricas de las ROI arrojó que solo existen correlaciones significativas con uno de los efectos: el de subitización (Tabla 4, Figura 4). Este proceso correlaciona con la profundidad, el volumen y el área de superficie

del HI. Adicionalmente, se encontró una correlación significativa entre el proceso de subitización y la profundidad del SC del HI.

Tabla 4. Correlaciones entre efectos de subitización, conteo y distancia numérica y las propiedades morfométricas de las ROI.

ROI	Localización	Descriptor Morfométrico	R - ES	R - EC	R - EDN
SIP	HD	Profundidad	0.16	-0.08	0.29
		Longitud	0.41	-0.38	-0.14
		Volumen	0.43	-0.26	0.05
		Área de Superficie	0.42	-0.32	0.02
	HI	Profundidad	0.62+	-0.37	0.31
		Longitud	0.37	0.49	-0.04
		Volumen	0.79*	0.04	0.01
		Área de Superficie	0.81*	0.07	0.03
SC	HD	Profundidad	0.17	-0.27	-0.05
		Longitud	0.03	0.33	0.27
		Volumen	0.07	0.08	0.25
		Área de Superficie	0.1	0.09	0.21
	DI	Profundidad	-0.06	-0.3	-0.02
		Longitud	-0.61+	0.42	0.13
		Volumen	-0.09	0.23	-0.21
		Área de Superficie	0.07	0.32	-0.3

Nota: + $p < .05$; * $p < .01$; R: valor de correlación entre los descriptores morfométricos y la variable cognitiva; p: probabilidad de obtener la correlación observada por azar; ROI: regiones de interés; SIP: Surco Intraparietal; SC: Surco Central; HI: hemisferio izquierdo; HD: hemisferio derecho; ES: efecto de subitización; EC: efecto de conteo; EDN: efecto de distancia numérica.

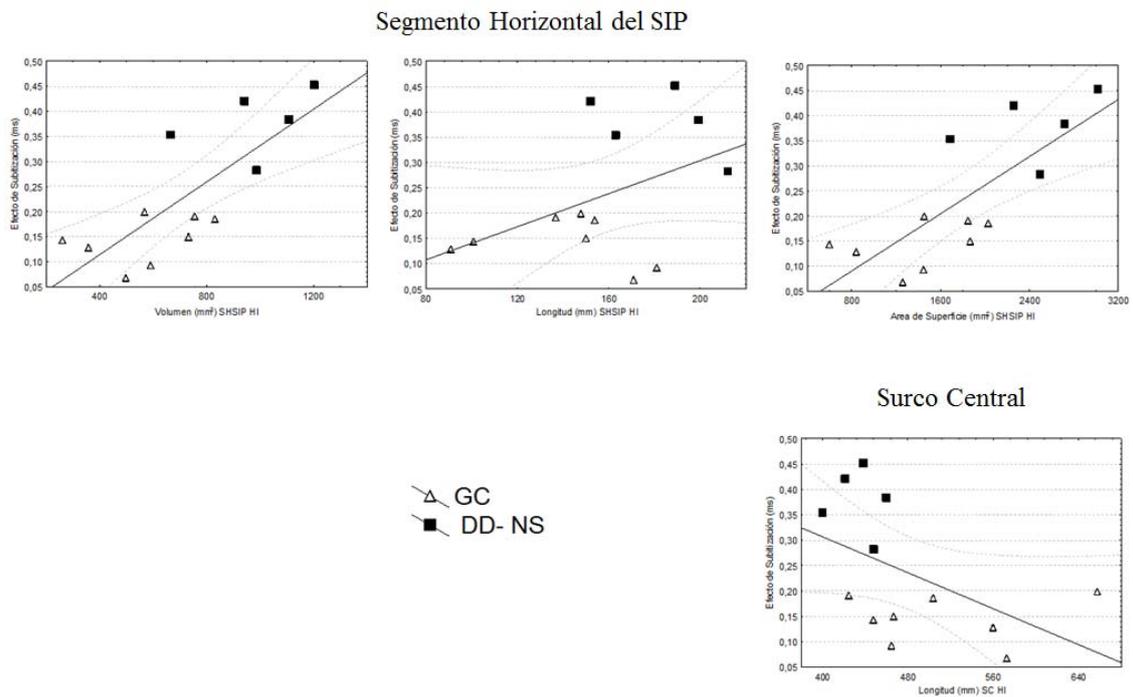


Figura 4. Correlaciones significativas entre el efecto de subitización y los descriptores morfométricos del Segmento Horizontal del Surco Intraparietal y el Surco Central. GC: grupo control; DD-NS: niños con DD y déficits significativos en el proceso de subitización.

4.2 Análisis de los descriptores de las ROI entre grupos: SHSIP.

Se encontró mayor área de superficie y mayor volumen en el SHSIP izquierdo de los sujetos DD (Fig. 5, C y B, respectivamente). Se encontró también una diferencia significativa en el largo del SHSIP entre los sujetos DD y los niños controles en ambos hemisferios cerebrales. El grupo DD exhibe una mayor longitud que el grupo control en ambos hemisferios (ver figura 5A). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la profundidad en ninguno de los dos hemisferios para el SHSIP.

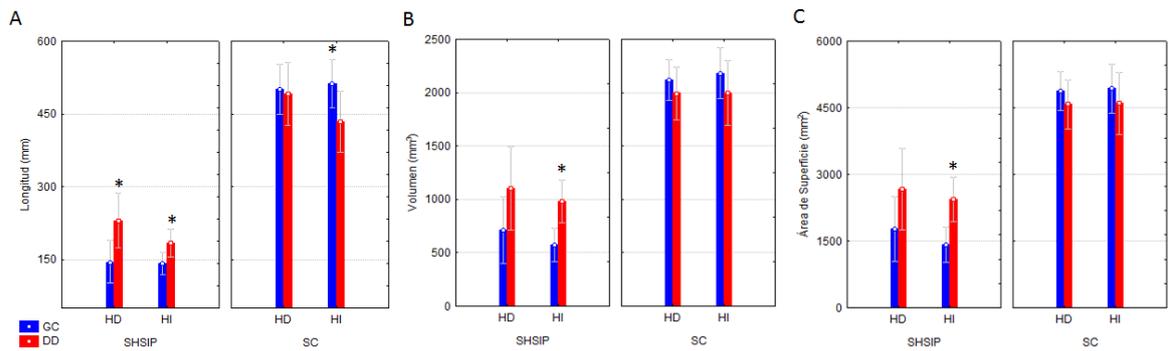


Fig. 5. Resultados del estudio morfométrico de los surcos Intraparietal (Segmento Horizontal del SIP: SHSIP) y Central: SC; 4A) longitud, B) volumen, C) área de superficie. Nota: * significativamente diferente comparado con el grupo control ($p < .05$), nótese que la posición del asterisco indica el grupo que muestra valores mayores del descriptor correspondiente.

4.3 Análisis de los descriptores de las ROI entre grupos: SC.

Se encontró una diferencia significativa en la longitud del SC entre los grupos, mostrando el grupo control una longitud significativamente mayor del SC del HI (ver figura 5).

4.3.1 Análisis interhemisférico del SHSIP y SC.

La prueba no paramétrica para muestras dependientes (Wilcoxon Matched Pairs Test) mostró que no existen diferencias entre hemisferios en ninguno de los descriptores del SHSIP, en ninguno de los dos grupos. En contraste, el SC del HD es más largo que el SC del HI en los sujetos DD. El SC del HI es más profundo que el SC del HD en los controles. No se encontraron diferencias interhemisféricas en los restantes descriptores (ver tabla 5).

Adicionalmente se encontró una diferencia significativa en la profundidad del SC en el grupo control, siendo más profundo este surco en el hemisferio izquierdo (ver tabla 5).

Tabla 5. Detalles de los descriptores morfométricos por grupo, ROI y hemisferio cerebral.

Grupo	ROI	Descriptor Morfométrico	HI	HD
			Media (DE)	Media (DE)
GC	SIP	Profundidad (mm)	29.010 (7.1414)	30.387 (6.2003)
		Longitud (mm)	141.625 (31.4231)	144.625 (48.8699)
		Volumen (mm ³)	575.250 (198.0099)	710.250 (267.0119)
		Área de Superficie (mm ²)	1419.349 (505.2861)	1779.182 (693.7271)
	SC	Profundidad (mm)	30.333 (2.2969) §	28.968 (3.1028)
		Longitud (mm)	512.500 (78.6511)	500.375 (75.1474)
		Volumen (mm ³)	2181.875 (371.2359)	2118.375 (290.2294)
		Área de Superficie (mm ²)	4930.186 (858.5694)	4880.498 (659.2389)
DD	SIP	Profundidad (mm)	34.976 (3.445)	29.132 (12.054)
		Longitud (mm)	183.000 (24.97)	230.400 (67.781)
		Volumen (mm ³)	980.600 (204.263)	1101.600 (560.206)
		Área de Superficie (mm ²)	2435.800 (504.037)	2661.841 (1246.155)
	SC	Profundidad (mm)	29.836 (1.284)	30.300 (2.157)
		Longitud (mm)	433.400 (23.512)	490.600 (45.61) §
		Volumen (mm ³)	1998.800 (131.49)	1993.000 (152.471)
		Área de Superficie (mm ²)	4598.588 (303.345)	4576.376 (346.6)

Nota: § significativamente mayor comparado con el otro hemisferio en el mismo grupo (p<.05); ROI: regiones de Interés; SIP: segmento horizontal del surco Intraparietal; SC: Surco Central; HI: hemisferio izquierdo; HD: hemisferio derecho; DE: desviación estándar.

5. *Discusión.*

5.1 Análisis de los descriptores de las ROI y su relación con el proceso de subitización.

Las correlaciones significativas entre la capacidad de subitización y las propiedades morfométricas profundidad, volumen y área de superficie del SIP encontradas en este estudio constituyen el primer hallazgo reportado, en nuestro conocimiento, de asociación entre cualquier descriptor anatómico cerebral y el proceso de subitización. El hecho de que se haya encontrado también una correlación significativa entre el proceso de subitización y la profundidad del SC del HI en la muestra total sugiere que existe una variabilidad en la morfología local del HI, que incluye, pero no se circunscribe al SHSIP, y que se expresa conductualmente a través de la velocidad con que se realiza la estimación exacta de cantidades pequeñas.

5.2 Morfometría Surcal: hallazgos en el SHSIP.

Los resultados indican que existen diferencias estadísticamente significativas (bilateralmente) entre los niños con DD y déficits específicos en el proceso de subitización y los controles en la longitud del SHSIP, de modo similar a estudios anteriores (Molko et al., 2003) aunque estos describen las diferencias solo en el hemisferio derecho). Adicionalmente, existen diferencias significativas entre los grupos en el volumen de esta estructura en el hemisferio izquierdo, también previamente reportadas (Isaacs et al., 2001) y también en el área de superficie; descriptor morfométrico del SIP que no ha sido abordado en los estudios previos.

En contraste con estos estudios, aquí los descriptores muestran valores significativamente mayores en los sujetos con DD que en los controles. Molko, y colaboradores (2004) opinan

que no existen predicciones claras de la dirección de los cambios que deben esperarse en los trastornos del desarrollo en las variaciones en la materia gris. Sus resultados en ST han revelado que la densidad y volumen de materia gris puede disminuir o aumentar en diferentes regiones cerebrales. Esto ha sido descrito también en otros trastornos del neurodesarrollo como el autismo, el síndrome de alcoholismo fetal (Molko et al., 2004) e incluso en la DD (Kaufmann et al., 2011). Asimismo, en niños con Dislexia del Desarrollo se ha relacionado una mejor ejecución de habilidades lectoras con una menor área de superficie cortical. Esto se ha interpretado en el sentido de que una menor área de superficie es el resultado de un menor espacio entre los giros y consecuentemente, esto sugiere la existencia de conexiones más fuertes intra e intercorticales (Frye et al., 2010) reforzando la conectividad de la región.

Se ha planteado que La DD, como la Dislexia del Desarrollo, es un TN de origen prenatal (DSM-IV, 1995). Por otra parte, se ha planteado que la DD puede caracterizarse por déficits en la conectividad de las estructuras dedicadas al procesamiento numérico, de forma similar a la Dislexia y que como en el caso de este trastorno, puede ser en esencia un síndrome de desconexión (Rykhlevskaia y cols., 2009).

Se han reportado cambios en VC asociados a la Dislexia y a habilidades lectoras, que son explicados por aumentos en ASC, y no en el grosor cortical de las regiones (Frye y cols., 2010). Esto se ha interpretado como un déficit en la conectividad de regiones relacionadas con la lectura y se ha asociado a la determinación genética del trastorno. Las diferencias significativas en el ASC encontradas sugieren igualmente déficits en la conectividad del SIP con el resto del circuito implicado en el procesamiento numérico básico, y en

particular, en el proceso de subitización. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que la DD, puede también considerada un síndrome de desconexión.

Adicionalmente los resultados presentados apoyan la pertinencia del análisis del ASC como descriptor morfométrico de la DD. Se ha reportado recientemente que modificaciones de la estructura cortical relacionadas con la presencia de patologías son más evidentes en los descriptores grosor y VC (Dickerson y cols., 2009). En contraposición, modificaciones relacionadas con la capacidad funcional de las regiones son más evidentes a través de medidas de ASC (Ranpura y cols., 2013). El único trabajo que estudió estos tres descriptores morfométricos en la DD, describe que, con la edad, los niños controles exhiben patrones de disminución de ASC y GC y aumento del volumen de MB, mientras en los niños con DD el tamaño de los efectos es menor o invertido, de forma similar a los resultados reportados aquí.

Aunque se interpreta de manera directa (intuitiva), la disminución de la densidad o volumen de materia gris con la presencia de cambios degenerativos, o el daño de una región cerebral y su consecuente expresión en términos de déficits cognitivos; también un mayor volumen de materia gris y la modificación de la conectividad de la región pueden causar deterioro en el rendimiento de los sujetos. El aumento de volumen, área y longitud del SHSIP en la muestra podría ser consecuencia de mecanismos de reorganización no adaptativa desencadenada por la interacción entre los procesos neuroplásticos y las demandas ambientales (Elbert y Rockstroh, 2004). La interpretación de estos resultados se beneficiaría del empleo de métodos complementarios como la tractografía; para evaluar la integridad de la materia blanca y la conectividad de las regiones de interés y también del

estudio de la conectividad anatómica global propuesto por el enfoque de redes cerebrales complejas (Rubinov & Sporns, 2009).

Por otra parte, es necesario señalar que la muestra del presente estudio está compuesta fundamentalmente por varones (solo una niña en cada grupo), mientras la muestra de Molko y cols., (2003) incluye solamente mujeres, ya que se trata de una muestra con ST. Las características de género de la muestra pueden influir en las diferencias en la localización y valores de los descriptores morfométricos entre niños Discalcúlicos y controles encontradas aquí, con respecto a los de Molko y colaboradores; pues genes que regulan el proceso de girificación del cerebro desde el desarrollo embrionario se encuentran en el cromosoma X. El SIP es uno de los surcos profundos, que está presente en primates y aparece en la gestación en humanos, alrededor de la semana 29 (Armstrong, Schleicher, Omran, Curtis, & Zilles, 1995; Chi, Dooling, & Gilles, 1977). La presencia de anomalías en el SIP en el ST puede estar relacionada con daños de la función de los genes del cromosoma X relacionados con el proceso de girificación cerebral. Se ha descrito que mutaciones en el gen Xq22.3, q23, del cromosoma X, causan patrones de girificación simplificados y desorganización cortical relacionados con migración neuronal atípica (Olson & Walsh, 2002). Por otra parte, estudios de lesiones experimentales en monos indican que el daño de vías aferentes durante la gestación puede afectar las características de los surcos y giros corticales (Dehay, Giroud, Berland, Killackey, & Kennedy, 1996; Rakic, 1988).

5.3 Morfometría Surcal: hallazgos en el SC.

Se encontró una longitud significativamente menor del SC izquierdo en el grupo DD con respecto a los controles. En el estudio de ST de Molko y cols., (2003) no se encontraron

diferencias significativas en ninguno de los descriptores evaluados en este surco, sin embargo, los autores reportaron un desplazamiento posterior bilateral significativo del SC (en el eje Y del espacio de Talaraich) en el grupo con DD, comparado con los controles. Esto fue interpretado como un signo de atrofia de los lóbulos parietales, también reportado en estudios previos del mismo grupo de investigadores (Molko et al., 2003). El SC fue incluido en el análisis como una estructura de referencia, pues no se ha descrito anteriormente que esté implicado en el procesamiento numérico. Sin embargo, es posible que no existan reportes de esta región porque la mayoría de los estudios que abordan las bases cerebrales de la DD y han adoptado un enfoque de análisis de ROI no han estudiado el SC (Ansari, Price, & Holloway, 2010). Por otra parte, los estudios previos disponibles no han analizado la morfometría surcal; tipo de análisis que permite evaluar descriptores morfométricos que son más difíciles, o incluso imposibles de observar, cuando se trabaja con parcelaciones estándar de las regiones y morfometría basada en vóxeles.

A nivel de los grupos se encontró que el SC del HD es más largo que el SC del HI en el grupo DD. En el grupo control, el SC del HI es más profundo que el SC del HD. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas interhemisféricas en ninguno de los descriptores del SHSIP, lo que sugiere que las encontradas en el SC no son el resultado de un proceso que afecta los hemisferios cerebrales de manera global, sino que son el resultado de procesos que afectan la anatomía cerebral de la muestra en regiones específicas, indicando que existe una asimetría del SC en el hemisferio derecho, en el grupo DD y en el hemisferio izquierdo, en el grupo de los niños controles. Nótese adicionalmente, que en general, debido al tamaño de la muestra estudiada, estos resultados y su interpretación deben tomarse con cautela.

A modo de conclusión del estudio, es posible señalar que la relación entre la variabilidad de propiedades morfométricas del SHSIP y del SC del HI y la capacidad de subitización, conjuntamente con las diferencias anatómicas encontradas en estas estructuras en los niños con déficits específicos en el proceso de subitización comparados con los controles; sugieren la existencia de modificaciones relacionadas con la presencia de DD, que incluyen, pero no se circunscriben, al lóbulo parietal.

En general, los resultados sugieren la necesidad de emplear medidas capaces de caracterizar la arquitectura cerebral de manera global para abordar el estudio de las bases cerebrales del procesamiento numérico y la DD. El estudio III que se presenta a continuación adopta el enfoque topológico de estudio de las redes cerebrales complejas para profundizar en estos resultados.

**ESTUDIO III: PROCESAMIENTO NUMERICO Y DISCALCULIA DEL
DESARROLLO EN EL CONTEXTO DEL ENFOQUE TOPOLOGICO DE
ESTUDIO DEL CEREBRO.**

ESTUDIO III: PROCESAMIENTO NUMERICO Y DISCALCULIA DEL DESARROLLO EN EL CONTEXTO DEL ENFOQUE TOPOLOGICO DE ESTUDIO DEL CEREBRO.

1. Justificación y novedad.

Como se ha descrito anteriormente, un número considerable de estudios de las bases cerebrales de los procesos mentales se ha centrado en el análisis de anomalías estructurales y/o funcionales focales, en pacientes neuropsiquiátricos o en el desarrollo típico; durante tareas cognitivas o en actividad cerebral en reposo. La relevancia de las interacciones entre regiones cerebrales en la modelación de las funciones mentales y el efecto deletéreo de lesiones en la materia blanca cerebral, así como de déficits en la conectividad cerebral (medida a través de índices de la integridad microestructural de la MB) han sido reconocidos en el contexto de este enfoque. Incluso se ha defendido la idea de que muchos trastornos neuropsicológicos que se caracterizan por daños en funciones mentales complejas son el resultado de la desconexión, hiperconectividad o hipofuncionamiento de áreas de corteza de asociación (fundamentalmente temporo-parietales) o de los tractos que circundan esta región (Catani y Ffytche, 2005). Sin embargo, este enfoque denominado topográfico, no ha abordado cómo las complejas interacciones entre regiones cerebrales y las propiedades que emergen de las mismas y subyacen a las funciones cognitivas pueden ser la expresión de modificaciones a gran escala de la arquitectura cerebral global en presencia de la patología, la experiencia y/o el aprendizaje.

Avances recientes en técnicas no invasivas de registro y análisis de IRM y modelos matemáticos como la teoría de Grafos (Stam & Reijneveld, 2007) han permitido que los patrones de conectividad del cerebro sano y patológico sean modelados como un conjunto de regiones (nodos) y sus conexiones (arcos) (Bullmore & Bassett, 2011). A partir de estos estudios es cada vez más evidente que los trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos frecuentemente están acompañados de patrones de conectividad anátomo-funcionales atípicas, asociadas a los déficits cognitivos (Guye et al., 2010).

En particular, la teoría de Grafos permite representar los patrones de conectividad cerebral a nivel individual a través de matrices de conectividad (matrices que representan la probabilidad de conexión anatómica o funcional de cada una de las regiones cerebrales con las restantes). A partir de cada matriz de conectividad es posible cuantificar la infraestructura y la integración y segregación del funcionamiento global del cerebro (Rubinov & Sporns, 2009). Estos son dos principios organizativos fundamentales de la corteza cerebral, que emergen de la necesidad de integrar el resultado de la activación de unidades anatómicas discretas especializadas en cómputos específicos; lo que se expresa en la unidad fenomenológica de los estados mentales y la conducta (Sporns, 2011).

En el marco del enfoque de redes complejas, la integración funcional es la habilidad de combinar rápidamente información desde regiones cerebrales diferentes (Rubinov & Sporns, 2009). Las medidas de integración estiman la facilidad con la que las regiones cerebrales podrían intercambiar información, y se basan comúnmente en el concepto de camino. Los caminos son secuencias de nodos y arcos. En las redes anatómicas representan rutas potenciales para el flujo de información entre regiones. La longitud de los caminos entre regiones, consecuentemente, estima el potencial de integración funcional entre ellas.

Caminos más cortos implican un mayor potencial de integración. La longitud de caminos más cortos promedio entre todos los pares de nodos de la red es conocida como longitud de camino característica de la red (LCC) (Watts & Strogatz, 1998) y es la medida más usada de integración funcional. El inverso de LCC es una medida relacionada, conocida como eficiencia global (EG) (Latora & Marchiori, 2001). La EG refleja el intercambio potencial de información en paralelo entre las regiones que forman la red. Indica en qué medida cada nodo podría enviar, de forma eficiente, información en paralelo a través de la red.

La segregación funcional es la capacidad del cerebro de procesar información especializada en grupos densamente interconectados de regiones cerebrales. Las medidas de segregación primariamente cuantifican la presencia de estos grupos, conocidos como clústeres o conglomerados. Las medidas simples se basan en la determinación de la fracción de los vecinos de un nodo que son vecinos entre sí (Watts & Strogatz, 1998), lo que se conoce como coeficiente de clúster o índice de agrupamiento (IA). Un alto índice de agrupamiento indica segregación. El índice de agrupamiento promedio refleja la prevalencia de conectividad en forma de clústeres alrededor de los nodos.

Otra medida de segregación ampliamente empleada es la eficiencia local (EL). La EL es la media de las eficiencias de todos los conglomerados de vecinos de cada uno de los nodos de la red. Esta refleja la tendencia del sistema a presentar comunidades o clústeres de regiones cerebrales que gestionan información común (donde las regiones conectadas a la misma región tienden a estar conectadas también entre sí) (Iturria-Medina et al., 2011).

Las propiedades locales del sistema indican el rol de las regiones en la red. Entre las más empleadas se encuentran las medidas de centralidad; definida como la fracción de todos los caminos más cortos en la red que pasan por un nodo dado. Un nodo con un alto valor de

centralidad es aquel que forma parte de un gran número de caminos cortos entre regiones cerebrales. A partir de esta propiedad se determinan aquellos nodos que se consideran importantes centros de transmisión de información o “hubs” (del inglés). Estos interactúan frecuentemente con muchas otras regiones, facilitan la integración funcional y juegan un importante papel en la resiliencia de las redes ante lesiones (Rubinov & Sporns, 2009). Si estas regiones fueran eliminadas, las propiedades de integración y segregación de la información en el sistema se afectarían considerablemente.

El enfoque topológico basado en la teoría de Grafos ofrece una perspectiva de análisis sistémico al estudio de las alteraciones en la organización de las redes cerebrales y de los mecanismos patofisiológicos relacionados con los trastornos neuropsiquiátricos. A partir de las propiedades descritas es posible comparar la arquitectura de los circuitos cerebrales de diferentes individuos y grupos de sujetos, así como evaluar las alteraciones presentes en la patología y sus consecuencias sobre los procesos cognitivos y afectivos. Sin embargo, muy pocos estudios de la topología de las redes cerebrales se han realizado en el campo de los trastornos en el neurodesarrollo. La mayor parte de los trabajos en este campo (como ocurre en general con el resto de los trastornos y el neurodesarrollo típico) se han dedicado al estudio de la relación entre la actividad de regiones cerebrales (conectividad funcional) y de covariaciones en las propiedades morfológicas de las regiones (conectividad morfológica). Los estudios se han enfocado en el trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad (TDAH) (Cao et al., 2013; Qiu et al., 2011; Wang et al., 2009). Un grupo de trabajos ha abordado también el estudio de la Dislexia del Desarrollo (Dimitriadis et al., 2013; Finn et al., 2013; Frye et al., 2010). Estos estudios indican que existen modificaciones en la topología cerebral que pueden relacionarse con la presencia de estos trastornos. La

Discalculia del Desarrollo no ha sido abordada en términos del enfoque topológico basado en la teoría de Grafos. Sin embargo algunos estudios de otras formas de conectividad cerebral en adultos y niños, básicamente a partir del empleo de la técnica de electroencefalograma (EEG), sugieren que las propiedades topológicas de las redes cerebrales pueden ser relevantes en el estudio del procesamiento numérico.

Se ha estudiado la conectividad efectiva relacionada con el procesamiento aritmético (influencias causales directas o indirectas de una región en otra que pueden ser estimadas de la observación de perturbaciones en la red (Rubinov & Sporns, 2009)). En adultos sanos con alta y baja competencia aritmética, se reportó una red cerebral dedicada a la multiplicación (empleando IRMf) (Krueger, Landgraf, Van der Meer, Deshpande, & Hu, 2011). La manipulación de los niveles de dificultad de la tarea reveló una subred frontoparietal (surco intraparietal (SIP) bilateral, área premotora suplementaria y giro precentral del hemisferio izquierdo (HI) y corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) del hemisferio derecho (HD)) constituida por dos circuitos: un circuito SIP HD-SIP HI que almacena una representación de las cantidades numéricas y regula la actividad de la red, ligado a un circuito fronto-parietal (CPFDL-IPS) implicado en el almacenamiento temporal y actualización de las operaciones aritméticas. Las restantes estructuras mencionadas jugaban un rol de apoyo al cálculo mental, aportando aferencias a ambos circuitos. Un grupo de sujetos con alta competencia aritmética mostró mayor activación en el SIP derecho, y se apoyó fundamentalmente en el circuito SIP-SIP, mientras el grupo de baja competencia aritmética se apoyó en el circuito fronto-parietal.

En el desarrollo se han descrito cambios significativos en la respuesta y conectividad funcional cerebral en el EEG, relacionados con el procesamiento de tareas aritméticas,

incluso en un período de un año (niños de 2do vs. 3er grado) (Rosenberg-Lee et al., 2011). También se ha reportado que los patrones de conectividad cerebral que subyacen al procesamiento numérico simbólico indican el rendimiento matemático en niños (entre 4 y 6 años de edad). Park y colaboradores (Park, Li, & Brannon, 2013) describieron que el giro supramarginal (GSM) del HI y el giro precentral (GPC) del HD muestran conectividad efectiva significativa con la corteza parietal del HD. El grado de conectividad con el GPC predijo el rendimiento en un test de matemática simbólica estandarizado. Los autores plantean que la conectividad efectiva que subyace al procesamiento numérico simbólico puede ser crítica para el establecimiento de asociaciones entre los símbolos y magnitudes numéricas y que estos patrones de conectividad pueden constituir importantes marcadores del rendimiento matemático.

Sin embargo, la topología cerebral asociada a la presencia de DD no ha sido estudiada a través de las propiedades propuestas en la teoría de Grafos. Específicamente, no se han realizado estudios de conectividad anatómica cerebral (presencia de tractos que conectan las regiones) en este trastorno del neurodesarrollo, en términos de las propiedades topológicas de las redes descritas por la Teoría de Grafos.

Desde el punto de vista teórico, aunque la existencia de tractos que conectan regiones no es suficiente para demostrar que estos circuitos participan realmente en el procesamiento de la información relacionado con una tarea específica; la conectividad anatómica cerebral puede ser interpretada de una manera más directa que la conectividad funcional o incluso morfológica (estos otros tipos de conectividad, en última instancia, dependen de los patrones de conexión anatómica existentes). El estudio de la existencia de propiedades topológicas cerebrales estructurales relacionadas con el procesamiento del número aportaría

información relevante a la modelación cognitiva del procesamiento numérico típico y a la comprensión de los efectos deletéreos de la Discalculia, en la inserción ocupacional y social de los sujetos a lo largo de la vida.

2. Hipótesis.

Teniendo en cuenta que las evidencias provenientes de la neuropsicología cognitiva, los estudios de los resultados de los estudios I y II, y los estudios de conectividad cerebral descritos, apoyan la existencia de módulos cognitivos y redes cerebrales especializadas en el procesamiento numérico y aritmético planteamos la siguiente hipótesis:

El procesamiento numérico y aritmético típico depende de una arquitectura cognitiva multimodular, a la que subyacen redes cerebrales distribuidas. La alteración de la topología estructural del cerebro está relacionada con la presencia de Discalculia del Desarrollo.

En este capítulo en particular, el abordaje de esta hipótesis se centrará en demostrar que:

1. La variabilidad individual en la precisión de las representaciones numéricas en los escolares se relaciona con la variabilidad individual de las medidas topológicas cerebrales globales.
2. Los escolares con DD y los controles se diferencian, tanto en las medidas topológicas de integración como en las de segregación del procesamiento de la información en las redes cerebrales.
3. Los escolares con DD y los controles se diferencian en las regiones que constituyen centros de transmisión de información significativos para la red global.

3. Método.

3.1. Participantes.

Veintiocho escolares, 11 DD (4 niñas) y 17 controles (8 niñas) fueron incluidos en el estudio (ver detalles en la tabla 6). Cinco de los 11 niños con DD fueron diagnosticados con Dislexia del Desarrollo (45% del grupo DD).

3.2. Pruebas de Clasificación.

- Test de Matrices Progresivas Coloreadas (TMPC) de Raven (Raven, Court, & Raven, 1992).

El TMPC de Raven mide el rendimiento intelectual de los sujetos. Constituye una medida tradicional de Inteligencia Fluida en niños. Es un test no verbal tanto por el tipo de material como por las respuestas que demanda del sujeto y se ha clasificado como un test de reducida influencia cultural (Flynn, 2007). Está formado por 36 problemas en total, que se presentan en un cuadernillo de papel. Cada uno de ellos consiste en una figura incompleta que el niño debe completar seleccionando una de 6 alternativas posibles donde sólo una de ellas es correcta. La prueba está dividida en 3 series de 12 problemas cada una: A, AB y B. La complejidad se incrementa progresivamente a lo largo de la prueba y a lo interno de las series. Por cada respuesta correcta se otorga un punto y se recoge una puntuación total en la ejecución del test. Los puntajes brutos son comparados con el baremo chileno de la ejecución esperada para la edad del niño (Ivanovic et al., 2000).

3.2.2 Pruebas de Clasificación.

Se utilizaron para la clasificación de los sujetos las mismas tareas experimentales de la (BNB) (Reigosa-Crespo et al., 2011), descritas en el Estudio I.

Además se aplicó la tarea de lectura de palabras y pseudopalabras de la batería de evaluación de la lectura (BTL) (V Reigosa-Crespo, Pérez-Abalo, Manzano, & Antelo, 1994)

Tabla 6. Detalles de la muestra.

Grupo	Género	Edad	Cálculo Mental	Estimación	Comparación	CI
	Total(F)	Media(DE)	Media(DE)	Media(DE)	Media(DE)	Media(DE)
DD	11(4)	9.6(1.0)	12 685(9 923.6)*	4 040.7(763.5)+	4 591.7(2 256.2)*	23(3.9)
Controles	17(8)	9.7(1.1)	3 272(942.9)	2 768.2(528.5)	1 830.02 (688.7)	29(4.8)

Nota: * $p < .01$; + $p < .05$; comparado con el grupo control a través de la prueba no paramétrica de comparación de muestras independientes Wald-Wolfowitz Runs test.

- Tarea de lectura de palabras y pseudopalabras: Esta tarea evalúa las estrategias lexicales y fonológicas involucradas en la decodificación de la palabra escrita. Los niños deben leer 30 palabras balanceadas por frecuencia, número de letras y sílabas y 30 pseudopalabras; utilizando un micrófono conectado a la tarjeta de sonido de la computadora. Diez ítems de entrenamiento fueron incluidos también en la tarea. Las palabras se presentaron secuencialmente, centradas en la pantalla de un ordenador. Las palabras y pseudopalabras fueron mezcladas de modo aleatorio. Se registró el tiempo de lectura de cada palabra y se registraron los aciertos: se calificó cada ítem como bien o mal, presionando las teclas “B” o “M” respectivamente, en el teclado de la computadora, teniendo en cuenta que el sujeto no cometiera omisiones, intercambios o supresión de sonidos en cada palabra.

Se calcularon las medianas del tiempo de lectura y la proporción de aciertos para cada tipo de estímulo (palabras y pseudopalabras). Se calcularon medidas de eficiencia lectora de palabras (EP) y pseudopalabras (EPp); dividiendo las medianas de tiempo de lectura correspondientes por la proporción de aciertos. Valores de Z para palabras y pseudopalabras fueron calculados para cada sujeto, empleando los datos normativos de esta tareas, calculados a partir del estudio de toda la población escolar de 2do a 9no grado del municipio Centro Habana (más de 11 600 escolares), realizada por Reigosa-Crespo y colaboradores (2003, comunicación personal).

3.2.3 Pruebas de Evaluación Neurocognitiva.

- Tarea de Estimación Aproximada de Cantidades: Esta tarea permite obtener una medida de la precisión de las representaciones mentales de las cantidades (o fracción de Weber: w) Conjuntos de 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 y 21 cuadrados, distribuidos espacialmente de modo aleatorio fueron presentados en la pantalla de la computadora. La tarea comienza con un espacio inter-estímulo de 500 ms donde la pantalla permanece con fondo negro, y luego se presenta el conjunto de cuadrados durante 1000 ms. Después aparece una pantalla con fondo negro y un rectángulo situado en la parte inferior central para que el sujeto emita su respuesta, utilizando las teclas numéricas. Para pasar al próximo estímulo debe presionar la barra espaciadora. Se presentan 5 estímulos de entrenamiento. La tarea incluye 40 estímulos. Se controlaron las variables área, perímetro y densidad, que pueden covariar con la numerosidad, de acuerdo a (Izard & Dehaene, 2007). Se registró la numerosidad estimada por el sujeto al presionar la tecla correspondiente al número de puntos del conjunto.

- Test de fluidez y comprensión oral: La tarea es una adaptación de la propuesta en BTL (V Reigosa-Crespo et al., 1994). Permite evaluar la fluidez y comprensión lectora. Esta requiere la lectura y comprensión de un texto previamente seleccionado de los libros de Lectura de cada grado, según la edad del sujeto. A cada grado le corresponde un texto que se presenta con letras negras, en Arial 12, sobre un fondo blanco centrado en la pantalla de una laptop. Luego deberán responder verdadero (V) o falso (F) presionando una de dos teclas, a diez afirmaciones que se presentarán en pantalla y que evalúan la comprensión del texto leído, sin límite de tiempo para responder. Se registra el tiempo de lectura total del texto y se califica con un punto cada respuesta correcta a las preguntas de comprensión lectora para calcular la eficiencia lectora. El Test fue programado con el toolbox Cogent 2000 de Matlab 7.0.4.

- Pruebas que evalúan procesos cognitivos de dominio general.

Se incluyó un conjunto de pruebas que evalúan procesos cognitivos de dominio general, pues esta muestra tiene un alto valor de comorbilidad entre Discalculia y Dislexia del Desarrollo y se ha descrito que estos procesos pueden estar afectados en estos trastornos (Brian Butterworth, 2005; M.G. Von Aster & Shalev, 2007) (ver detalles en la tabla 7).

- Span de Dígitos Regresivo (SD) (WISC-R) (Sattler, 1982): Esta subescala del WISC-R evalúa procesos de atención, concentración y memoria inmediata. Consiste en series de dígitos (3 y 4 dígitos) que son presentados oralmente por el evaluador y que el sujeto debe repetir en orden inverso. Se otorga un punto por cada serie correctamente producida por el sujeto. Se interrumpe la aplicación de la prueba cuando el sujeto comete dos errores consecutivos. Se utiliza la sumatoria total como puntaje bruto de la prueba.

Tabla 7. Evaluación Neurocognitiva.

Grupo	Memoria de trabajo Media (DE)	Vocabulario Media(DE)	w Media(DE)	Eficiencia Lectora Media(DE)	VP Media(DE)
DD	4(1.2)	90(19.5)+	0.48(0.2)+	279(361.7)	437,9(83.7)
Controles	5(1.9)	102(12.5)	0.25(0.1)	457(425.4)	457,2(115.4)

Nota: + $p < .05$; comparado con el grupo control a través de una prueba no paramétrica de comparación de muestras independientes Wald-Wolfowitz Runs test; CI: capacidad intelectual; w: fracción de Weber; VP: velocidad de procesamiento.

- Prueba de Vocabulario de Peabody (PVP) (Piñeiro, Reigosa, & Manzano, 1999): La PVP evalúa el vocabulario receptivo. El material de evaluación consta de 150 tarjetas numeradas del 1 al 150 que contiene cada una cuatro figuras diferentes numeradas como 1, 2, 3 y 4. Las figuras están trazadas con líneas negras sobre fondo blanco. El sujeto debe seleccionar el dibujo de la lámina que mejor represente una palabra estímulo presentada oralmente por el evaluador. Cada lámina tiene asociada una única palabra. Las palabras estímulos están ordenadas en sentido de complejidad creciente. La prueba incluye de tres láminas de entrenamiento. Se otorga un punto por cada respuesta correcta producida por el sujeto. Se interrumpe la aplicación de la prueba cuando en un grupo de 8 láminas consecutivas el niño ha fallado en 6. Se utiliza la sumatoria total como puntaje bruto de la prueba.

También se incluyó el Test de Lateralidad de Edinburgh (Oldfield, 1971), disponible en: <http://www.neuropsicol.org/Protocol/Oldfield.pdf>, con el objetivo de evaluar la manualidad de los sujetos de la muestra.

3.3. Procedimiento.

3.3.1. Selección de la muestra.

La muestra de sujetos con DD fue seleccionada a partir de la aplicación de la BNB y del Test de Matrices Progresivas Coloreadas (TMPC) de Raven a todos los escolares de 3ro y 4to grados de tres escuelas primarias, de los municipios Centro Habana, Habana Vieja y Marianao. Fueron incluidos en el estudio, en grupo DD, los escolares que cumplieron los siguientes criterios:

- 1) Rindieron 2 desviaciones estándar por debajo de las normas de la BNB (Reigosa et al., 2003, comunicación personal) en las tareas de estimación de cantidades, comparación de cantidades y/o de cálculo mental.
- 2) Obtuvieron un percentil mayor o igual a 5 al ser evaluados con el TMPC de Raven.

Con el objetivo de identificar comorbilidades entre trastornos específicos en el aprendizaje en los niños con DD, se realizó también el diagnóstico de Dislexia del Desarrollo en toda la muestra. Fueron clasificados como disléxicos los niños que cumplieron los siguientes criterios:

- 3) Rindieron 2 desviaciones estándar por debajo de las normas de las tareas de lectura de palabras y/o de pseudopalabras (Reigosa y cols., 2003, comunicación personal).
- 4) Obtuvieron un percentil mayor o igual a 5 al ser evaluados con el TMPC de Raven.

Después de identificar a los niños con DD, fueron seleccionados en las mismas escuelas niños controles, pareados por sexo y grado con estos. Todos los escolares incluidos en la muestra fueron sometidos además a una evaluación neurocognitiva y clínica través de las pruebas correspondientes, anteriormente descritas.

3.3.2 Aplicación de las tareas de clasificación y evaluación neurocognitiva.

Se solicitó consentimiento informado a los padres de todos los niños seleccionados para su participación en el estudio. Todos los niños fueron evaluados individualmente por especialistas entrenados del Centro de Neurociencias de Cuba. La evaluación correspondiente al proceso de selección de la muestra se realizó en dos sesiones de 20 minutos, en una habitación bien iluminada de la escuela, al final del curso escolar. La evaluación neurocognitiva se realizó en una sesión de 20 minutos, en una habitación adecuada del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), el mismo día de la adquisición de las neuroimágenes.

3.3.3 Adquisición de IRM.

Imágenes anatómicas de alta resolución (MPRAGE) de todo el cerebro de los sujetos fueron registradas usando un equipo Siemens Symphony de 1.5 Tesla (Erlangen, Germany) y una secuencia EPI de un solo volumen (160 cortes de 1mm de grosor en orientación sagital; resolución de 1 x 1 mm² en el plano; TE (Tiempo de Eco) /TR' (Tiempo de Repetición) = 3.93 ms / 3000 ms).

Además, fueron registradas 12 imágenes anatómicas ponderadas en difusión y una imagen b=0 para cada sujeto con los siguientes parámetros: 50 cortes de 3 mm de grosor; b valor (del inglés b-value) = 1200 s/mm² para las imágenes ponderadas; resolución espacial de 2

x 2 mm² en el plano; TE/TR = 160 ms / 7000 ms. El registro se repitió 5 veces para mejorar la relación señal/ruido.

3.3.3.1 Preprocesamiento de los datos.

Todas las IRM y IRMD fueron inspeccionadas visualmente, para excluir aquellas que mostraron artefactos aberrantes.

3.3.3.1.1 Imágenes anatómicas.

La reconstrucción de la superficie cortical y la segmentación en volúmenes cerebrales fue realizada empleando la suite de análisis de imágenes del Freesurfer (libremente disponible en <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Los detalles técnicos de los procedimientos han sido descritos en varias publicaciones (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, Liu, & Dale, 2001; Han et al., 2006; Segonne et al., 2004). En sentido general, los procedimientos realizados incluyen:

1. Remoción de tejido no cerebral (Segonne et al., 2004).
2. Transformación automática al espacio de Talairach y segmentación de la sustancia blanca subcortical y de estructuras subcorticales profundas (Fischl et al., 2004).
3. Normalización de intensidad de las imágenes (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998).
4. Triangulación del límite de MG/MB, corrección automática de la topología y deformación de la superficie para localizar los límites entre MG/MB y MG/líquido cefalorraquídeo (LCR) donde ocurre el mayor cambio de intensidad de la imagen, definiendo el límite entre los tipos de tejido (Dale et al., 1999; Fischl et al., 2001; Sled et al., 1998).

5. Registro a un atlas esférico empleando los patrones de girificación cortical individuales para hacer coincidir la geometría cortical entre los sujetos (Fischl, Sereno, Tootell, & Dale, 1999).

6. Parcelación de la corteza cerebral en surcos y giros (Destrieux, Fischl, Dale, & Halgren, 2010). Se realizó una parcelación en 162 regiones corticales (<http://www.martinos.org/freesurfer>).

3.3.3.1.2 Imágenes de la Difusión del Agua.

La metodología para calcular la conectividad individual se definió como una integración de protocolos estándar. Brevemente, se siguieron los siguientes pasos:

1. Corrección de corrientes Eddy y movimientos simples de la cabeza (Toolbox FMRIB: FSL 4.1; www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)

2. Creación de atlas individuales a partir de las imágenes anatómicas individuales y el atlas del Freesurfer y creación de máscaras de materia gris (MG), blanca (MB) y líquido cefalorraquídeo (LCR), a partir de los atlas individuales.

3. Corregistro de las imágenes anatómicas individuales al espacio de la imagen $b=0$ (Studholme, Hill, & Hawkes, 1999).

4. Tractografía a partir de la parcelación de la corteza cerebral en 162 regiones (<http://www.martinos.org/freesurfer>) (Behrens, Johansen Berg, Jbabdi, Rushworth, & Woolrich, 2007; Destrieux et al., 2010).

5. Cálculo de la probabilidad de conexión anatómica (PCA) (valor máximo de probabilidad de que dos regiones estén conectadas al menos por una fibra nerviosa) y obtención de la matriz de conectividad anatómica.

3.3.3.2 Cálculo de los descriptores globales de Área de Superficie, Grosor y Volumen Cortical.

A partir de las IRM se calculó el ASC, GC y VC de cada estructura cerebral por sujeto, empleando la suite de análisis de imágenes del Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), siguiendo procedimientos estándar (Fischl & Dale, 2000; Panizzon et al., 2009). A partir de estas, se calcularon las medidas globales de la estructura cerebral: Volumen, Área y Grosor promedio por sujeto. La medida global de volumen utilizada fue el volumen intracraneal; que se calculó como la suma del volumen de todos los vóxeles que forman las estructuras cerebrales. La medida global de área de superficie calculada fue la sumatoria de todas unidades de área resultantes de la triangulación de la corteza cerebral. La medida global de grosor empleada fue el grosor cortical promedio, calculado como el promedio de todos los grosores (medidos en cada vértice).

3.3.4 Construcción de las redes anatómicas

3.3.4.1 Definición de los nodos

A partir de la parcelación de la corteza cerebral se obtuvieron 162 regiones (Behrens et al., 2007; Destrieux et al., 2010), cada una de las cuales se consideró un nodo de la red cerebral global.

3.3.4.2 Definición de los arcos

Para caracterizar las conexiones anatómicas entre las estructuras de MG resultantes de la parcelación, se consideró al cerebro como un grafo pesado, no dirigido; está formado por un conjunto de nodos (162 regiones), un conjunto de arcos (conexiones de MB entre las regiones) y un conjunto de pesos correspondientes a los arcos (PCA entre regiones de MG). El valor de PCA entre todos los pares de estructuras (162 estructuras) fue almacenado en una matriz (la matriz de conectividad). Esta representa la red anatómica cerebral de cada sujeto.

3.3.4.3 Análisis de Grafos

Se empleó la teoría de Grafos para calcular las propiedades topológicas de las redes anatómicas. Se calcularon propiedades globales relacionadas con la capacidad de integración del procesamiento de información (LCC y EG) y con la capacidad de segregación del procesamiento (IA y EL).

Se calculó la propiedad centralidad normalizada, para identificar las regiones cerebrales que constituyen hubs (Rubinov & Sporns, 2009) para una definición detallada de todas estas medidas y Anexo 5 para las fórmulas empleadas en cada caso). Todas las propiedades fueron calculadas empleando la herramienta MorphoConnect (desarrollada en Matlab por Melie, 2011, comunicación personal).

3.4 Análisis estadístico.

3.4.1 Cálculo de medidas de las pruebas de clasificación.

Las medidas de eficiencia en la enumeración, comparación de números, cálculo mental y los efectos de subitización, conteo y distancia numérica fueron calculados como se describe

en el epígrafe correspondiente del Estudio I. Las eficiencias de lectura de palabras y pseudopalabras fueron calculadas como se describe en el epígrafe 3.2.2 de este estudio.

3.4.1.1 Capacidad intelectual.

Puntaje bruto en el TMPC de Raven.

3.4.2. Cálculo de las medidas de las pruebas de evaluación neurocognitiva.

3.4.2.1. Fracción de Weber (w).

Fue calculada siguiendo el procedimiento descrito por Bruandet y colaboradores. (2004): $w =$ media del Coeficiente de Variación en la tarea de Estimación Aproximada de Cantidades.

El Coeficiente de Variación (CV) de la tarea es el promedio de los CV obtenidos para cada numerosidad a estimar. $CV \text{ por numerosidad presentada} = \text{DE de las respuestas} / \text{Media de las respuestas}$ de cada sujeto por numerosidad.

3.4.2.2. Eficiencia lectora.

La eficiencia lectora se calculó a partir del Test de fluidez y comprensión oral, dividiendo la fluidez lectora del sujeto (cantidad de palabras por minuto), entre el puntaje de comprensión (total de respuestas correctas).

3.4.2.3. Memoria de trabajo

Puntaje bruto en el Span de Dígitos Regresivo del WISC-R.

3.4.2.4. Vocabulario

Puntaje bruto en la PVP.

3.4.2.5. Velocidad de procesamiento

Media del Tiempo de Reacción Simple en el Test de Tiempo de Reacción Simple de la BNB.

3.4.3 Análisis de la variabilidad individual en las propiedades topológicas cerebrales y la precisión de las representaciones numéricas.

Se realizó una regresión lineal tomando la variable cognitiva fracción de Weber (w), que indica la resolución de las representaciones numéricas, como variable dependiente e incluyendo un grupo de variables neuropsicológicas y neuroanatómicas como predictores. Teniendo en cuenta que existe una alta comorbilidad de Dislexia y DD en la muestra y que no fue posible aparear los sujetos DD y controles en un grupo de procesos cognitivos que pueden covariar e influir en el rendimiento aritmético y lector, se incluyeron como predictores las variables: eficiencia lectora, puntaje de Raven, puntaje en el SPAN de dígitos regresivo del WISC, puntaje bruto del Peabody y tiempo de reacción simple. Fueron incluidas también como predictores, medidas de la variabilidad individual cerebral relacionada con el tamaño de la cabeza de los sujetos: el volumen intracraneal, área de superficie cortical total y grosor cortical promedio de los sujetos.

Después de determinar el efecto de las variables cognitivas y neuroanatómicas no relacionadas con el procesamiento numérico, se realizó una nueva regresión, incluyendo solamente aquellas variables que resultaron significativas, para obtener los residuos de la w con respecto a estas y realizar los análisis siguientes con los residuos, de manera que en la nueva variable estuviera recogida la variabilidad de la tarea de estimación aproximada de cantidades que no podía ser explicada por la variabilidad anatómica global de los sujetos ni por procesos cognitivos de dominio general o relacionados con el rendimiento lector. Finalmente se realizó una correlación lineal con los nuevos residuos resultantes y con las

medidas topológicas de integración (LCC y EG) y segregación (IA y EL) de las redes cerebrales.

Se realizaron también correlaciones entre las medidas cognitivas de dominio general y específico (eficiencia lectora) incluidas como predictores continuos de la fracción de Weber en la primera regresión descrita, para establecer si existen también relaciones entre la variabilidad de las propiedades de las redes complejas con otros procesos cognitivos.

3.4.4. Comparación de propiedades globales entre grupos.

Se realizó un test no paramétrico de comparación de muestras independientes (Wald-Wolfowitz Runs Test) para determinar la existencia de diferencias significativas entre todas las propiedades globales de las redes entre los grupos. Se seleccionó este test en particular porque evalúa la hipótesis de que dos muestras independientes pertenecen a dos poblaciones independientes, que difieren en algún aspecto, no solo con respecto a la media, sino con respecto a la forma general de la distribución.

3.4.4.1. Comparación de patrones de PCA entre grupos.

Se realizó un análisis cualitativo de la conectividad de todos los pares de regiones por grupo, considerando diferentes rangos de PCA con el objetivo de explorar a nivel grupal, las principales diferencias en la conectividad anatómica relacionadas con la presencia de la DD.

Se analizó el rango de valores de $PCA > 0.2$. De este modo se excluyeron del análisis conexiones con muy baja PCA, que podían resultar del elevado de número de estructuras que permite la parcelación empleada (162). Los resultados fueron graficados empleando el software BrainNet Viewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>).

3.4.5. Comparación de las propiedades locales entre los grupos

Se analizó también a nivel de grupo la presencia de hubs, a partir de la promediación de los valores de centralidad normalizada de todas las estructuras en los niños con DD y los controles. Se consideró como hub aquella estructura que como promedio en el grupo muestra un valor de centralidad normalizada superior a 1.5 (de modo similar a He y cols., 2008; Yao y cols., 2010; Melie-Garcia y cols., 2013).

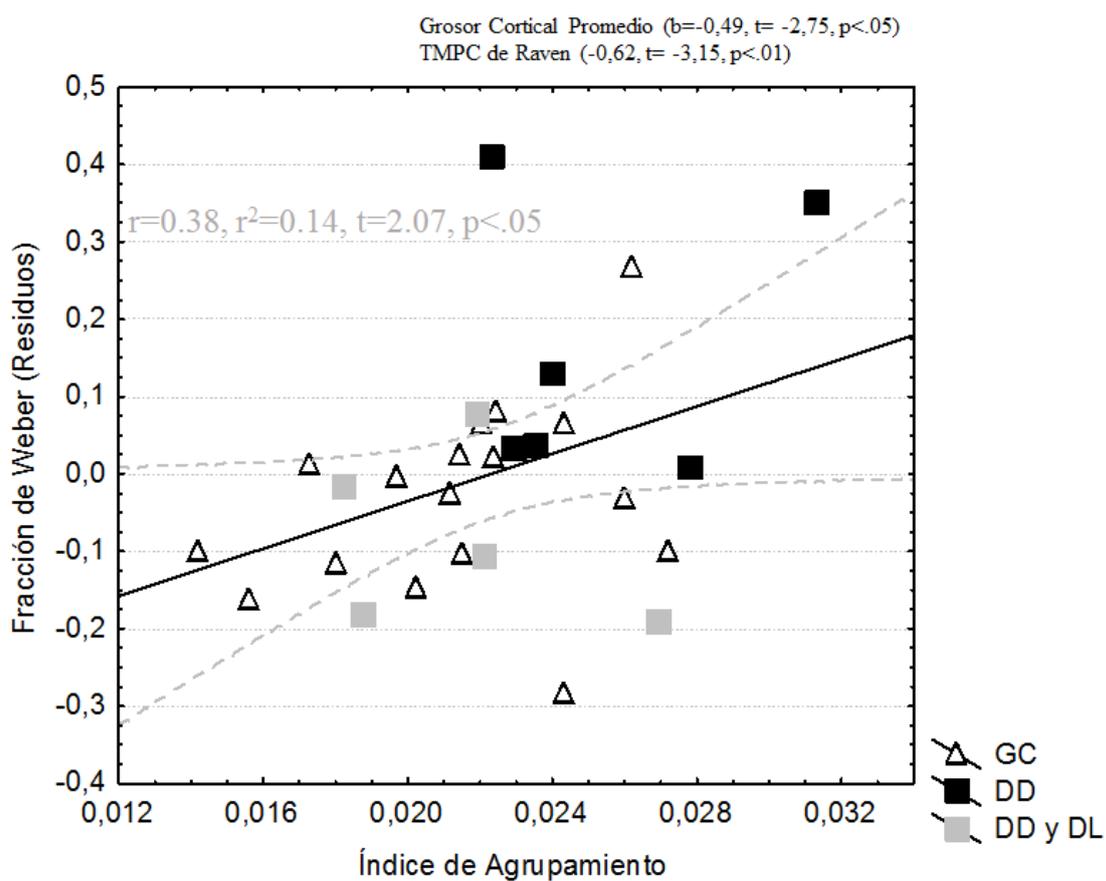
4. Resultados.

4.1. Relaciones entre las propiedades topológicas cerebrales y la fracción de Weber.

La regresión de la w con respecto a las variables neuroanatómicas y cognitivas no numéricas evaluadas arrojó que son predictores significativos de la precisión de las representaciones numéricas el grosor cortical promedio ($b=-0,49$, $t= -2,75$, $p<.05$) y el puntaje bruto del TMPC de Raven ($-0,62$, $t= -3,15$, $p<.01$).

Los residuos de la regresión de la w con respecto a estos predictores significativos mostraron una correlación significativa con el Índice de Agrupamiento ($r=0.38$, $r^2=0.14$, $t=2.07$, $p<.05$) (Figura 6). Nótese en la figura que los niños con DD que no muestran comorbilidades con la Dislexia del Desarrollo exhiben menor precisión de las representaciones mentales de las cantidades que los niños con DD y Dislexia. Nótese igualmente que los niños del grupo DD (incluyendo al grupo con comorbilidad) mostraron diferencias significativas en w con respecto a los controles: mostrando representaciones significativamente menos precisas que estos (DD: media $w = 0.48$; DE = 0.2, controles: media $w = 0.25$; DE = 0.1; $p<.05$).

Figura 6. Relación entre el Índice de Agrupamiento de las redes cerebrales y la resolución de las representaciones numéricas (Fracción de Weber).



Nota: GC: grupo control; DD: niños con Discalculia del Desarrollo; DD y DL: niños con DD y Dislexia del Desarrollo.

No se encontraron correlaciones significativas con las restantes propiedades topológicas de las redes cerebrales. Por otra parte, ninguna de las variables de dominio general o específico, incluidas en el análisis mostró correlaciones significativas con las propiedades topológicas analizadas.

4.2. Comparación de propiedades topológicas globales entre grupos.

El test de Wald-Wolfowitz arrojó diferencias significativas entre los grupos DD y Control, solamente en la propiedad LCC, mostrando el grupo DD valores más altos. Nótese que los valores promedio de EL y EG son más bajos en el grupo DD, mientras que los valores de IA y LCC son más altos en este mismo grupo, comparados con los controles (Tabla 8).

Tabla 8. Propiedades topológicas de las redes cerebrales en los grupos DD y Control.

Propiedades Topológicas	DD Media (DE)	Controles Media (DE)
Eficiencia Global ^a	0.043 (0.004)	<u>0.044 (0.005)</u>
Eficiencia Local ^b	0.091 (0.008)	<u>0.094 (0.009)</u>
Índice de Agrupamiento ^b	<u>0.024 (0.004)</u>	0.021 (0.004)
Longitud de Camino Característica ^a	<u>33.763 (3.822)</u> [±]	31.979 (3.708)

Nota: + $p < .05$; significativamente diferente comparado con el grupo control a través de la prueba no paramétrica de comparación de muestras independientes Wald-Wolfowitz Runs test, a: medidas de integración, b: medidas de segregación del procesamiento de información en las redes cerebrales.

4.2.1. Comparación de propiedades globales entre grupos: Patrones de PCA.

El análisis cualitativo de la conectividad cerebral estructural a nivel de los grupos arrojó que existen diferencias en los patrones de conectividad (menos conexiones) entre las regiones parietal y temporal, (no aparece la conexión entre el Surco Temporal Superior y el Giro Supramarginal que sí muestra el grupo control) para valores de PCA de más de 0.2 (figura 7).

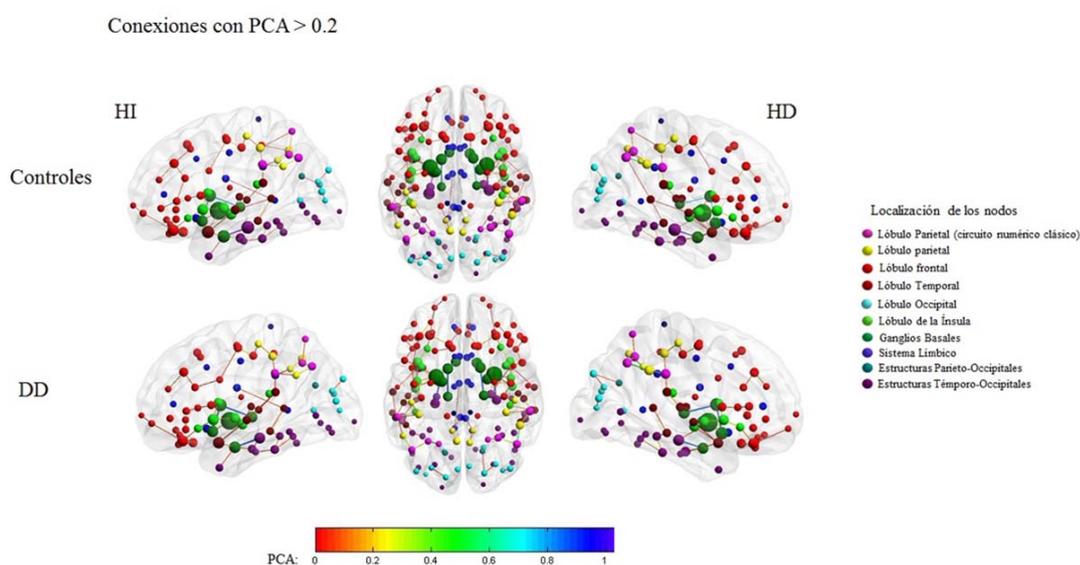


Figura 7. Conexiones anatómicas cerebrales por grupo con $PCA > 0.2$. El color de los arcos indica la probabilidad de conexión anatómica entre los pares de regiones. El de los nodos indica su localización. A mayor tamaño de los nodos mayor interconectividad (pasan por el nodo mayor número de caminos de la red).

Asimismo, en este rango de valores de PCA es posible apreciar que en el grupo con DD existe un circuito que incluye un mayor número de nodos parieto-frontales que no aparecen

en el mismo rango de PCA en los sujetos controles (cuyo circuito involucra solamente a regiones precentrales). Además del surco precentral inferior, nodo donde termina el circuito parieto-frontal en el grupo control, en los niños DD este circuito incluye el surco frontal inferior, el giro frontal medial y el surco frontal medial.

4.3. Comparación de propiedades locales entre grupos: Hubs.

Siete estructuras de cada hemisferio cerebral resultaron hubs de acuerdo al análisis de promediación de la centralidad normalizada de todas las estructuras por grupo en los niños controles. Siete estructuras del HI y 6 estructuras del HD resultaron hubs en el caso de los niños con DD (ver figura 8).

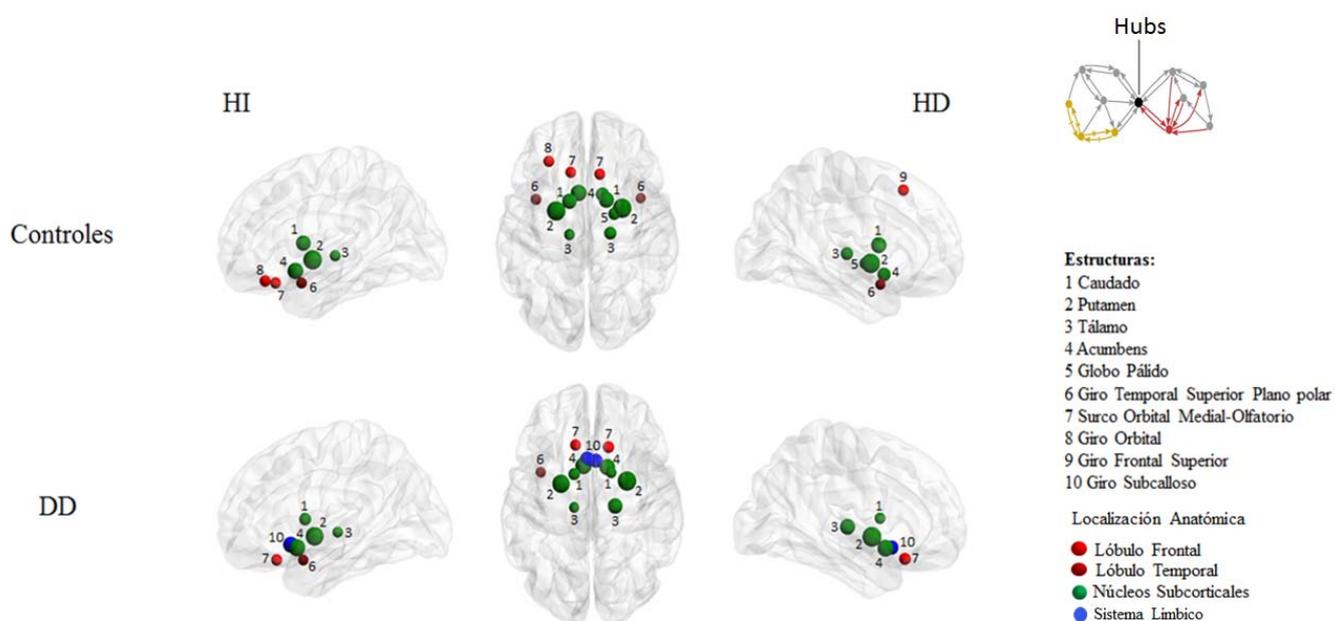


Figura 8. Estructuras que constituyen centros de procesamiento significativos comunes obtenidas del análisis grupal de las matrices de conectividad. El color indica la localización de las estructuras.

Coincidieron en ambos grupos y en ambos hemisferios cerebrales los núcleos subcorticales (o Ganglios basales) como centros de procesamiento (núcleos Caudado, Putamen, Acúmbens y Tálamo). En el HI adicionalmente, en ambos grupos aparecen las estructuras Giro Temporal Superior-Plano polar y el Surco Orbital Medial-Olfatorio. Nótese en la figura 9, la menor representación de hubs frontales y temporales en el caso de los niños DD, así como la aparición de hubs del Sistema Límbico en este grupo que no fueron detectados en los controles.

5. Discusión.

5.1 Propiedades topológicas cerebrales, precisión de las representaciones numéricas y DD.

Este estudio encontró una correlación significativa entre el IA y la resolución de las representaciones numéricas: correspondiendo a mayor Índice de Agrupamiento, menor precisión de las representaciones numéricas. Por otra parte, los niños con DD mostraron un IA promedio mayor que los controles, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Esto sugiere que la arquitectura cerebral de los niños con DD favorece el procesamiento segregado de los estímulos numéricos, de modo diferente a como ocurre en el caso de los niños con desarrollo típico. El mayor “fraccionamiento” o tendencia a la modularidad del sistema cerebral parece afectar la precisión de las representaciones numéricas.

Se encontraron también diferencias significativas en la propiedad LCC entre los grupos de DD y controles, exhibiendo los niños con DD mayor LCC que los controles. Dado que la LCC refleja el potencial de integración de información entre regiones; es lógico que caminos más cortos indiquen mayor eficiencia, por tanto este resultado es consistente con los reportes conductuales de que los sujetos con DD son significativamente más lentos que los controles al resolver tareas de procesamiento numérico y aritmético, aunque pueden llegar a producir resultados correctos si no se imponen restricciones al tiempo de realización de la tarea (Landerl et al., 2004). Por otra parte, la cantidad de hubs en los niños con DD es menor que en los controles y en este grupo las regiones que funcionan como centros de intercambio de información fundamentales (bilaterales) son los núcleos subcorticales y el giro subcalloso. En contraste, en los controles no aparecen hubs límbicos y existen nodos frontales y temporales bilaterales adicionales a los presentes en los niños DD, que muestran solo 1 hub frontal (bilateral) y uno temporal, solo en el HI. Este resultado es consistente con el hecho de que la LCC es significativamente mayor en los sujetos con DD, pues potencialmente, la información debe recorrer caminos (anatómicamente) más largos para llegar a las partes de la red en las que el flujo de la información es mediado por hubs en los sujetos controles.

Por otra parte, el análisis cualitativo de los patrones de conectividad en el rango de PCA analizado indica que en la DD las conexiones y rutas temporo-parietales de integración de la información (numérica) en el hemisferio derecho son menos robustas. Esto es consistente con los reportes de daños en la MB de la unión temporo-parietal en niños con DD (Rykhlevskaia et al., 2009).

Desde el punto de vista cognitivo, estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la DD es el producto de un déficit en el acceso y mapeo de las cantidades no simbólicas en representaciones numéricas simbólicas (Rousselle & Noël, 2007). Según el MTC, la integración entre la representación analógica de las cantidades (que ocurre en el SIP bilateral) y el procesamiento numérico simbólico, (mediado por el giro Angular y estructuras perisilvianas del HI en el caso del código verbal y por estructuras occipito-temporales bilaterales en el caso del código arábigo). Las hipótesis de que la DD es el producto de un déficit en el acceso y mapeo de las cantidades no simbólicas en representaciones numéricas simbólicas (Rousselle y Noël, 2004) postula que la DD es el resultado de un déficit en la conexión entre la representación no-simbólica de la cantidad (la cual permanece intacta) y los símbolos que la denotan (dígitos o numerales). Esta hipótesis se apoya en evidencias reportadas por Rousselle y Noël (2007), Landerl y colaboradores (2009), Landerl y Kölle (2009), y De Smedt y Gilmore (2011). Adicionalmente, la tesis de doctorado de Castro (2012), miembro del departamento al que pertenece también la presente investigación, demostró que los niños con DD exhiben un desarrollo normal de las representaciones mentales numéricas no-simbólicas conjuntamente con un marcado déficit en la adquisición y automatización de las representaciones numéricas simbólicas y que existe una dificultad específica en la interfaz entre los sistemas de representación numérica no-simbólico y simbólico; apoyando que el origen del trastorno puede ser el déficit en el acceso a las representaciones mentales de las cantidades a partir del símbolo numérico. La afectación de las rutas temporo-parietales de integración de la información en el HD encontrada en este estudio podría fundamentar anatómicamente la desconexión entre las representaciones simbólicas (en particular en el caso del código arábigo) y no simbólicas de las cantidades.

En suma, los resultados confirman que existen afectaciones en la topología cerebral en el caso de los sujetos con DD, relacionados con una arquitectura estructural atípica, para la integración de la información numérica en el HD. Adicionalmente existen diferencias en los patrones de conectividad parieto-frontal entre los grupos, donde los niños con DD exhiben circuitos más extensos y robustos en términos de PCA, que incluyen un mayor número de nodos frontales (superiores y mediales). Estos resultados son consistentes con la existencia de estrategias compensatorias del déficit en el procesamiento numérico que implican a funciones ejecutivas, dependientes de estas regiones frontales (Ansari, 2008). La existencia de estos circuitos podría ser la expresión de la plasticidad maladaptativa del cerebro, para dar respuesta a las demandas ambientales durante el procesamiento de las cantidades; a causa de la existencia de una arquitectura con una tendencia atípica a la organización modular y al procesamiento segregado de la información y con déficits en la integración de la información proveniente de los centros especializados en el procesamiento numérico básico.

5.2 Una nueva hipótesis de trabajo: el procesamiento numérico como fenómeno de redes complejas.

Los resultados de este estudio en sentido general indican que las representaciones numéricas podrían interpretarse como una propiedad colectiva de grandes conjuntos de elementos neuronales que están interconectados en patrones complejos (Sporns, 2011). La construcción de las representaciones numéricas podría considerarse un proceso de cómputo cooperativo, realizado en paralelo a través de redes distribuidas. La actividad de los nodos de las redes implicadas formarían las representaciones. La red como un todo transformaría un conjunto de estímulos en un conjunto de respuestas: configuraciones estables de nodos

activados que representan el conocimiento codificado en ella. Desde el punto de vista neurocognitivo esta hipótesis es consistente con la propuesta de algunos autores (Dehaene, 2004) de que las bases cerebrales del procesamiento numérico están en última instancia relacionadas con un proceso de reciclaje neuronal, que ocurre a lo largo de la ontogenia, en el que regiones especializadas en el procesamiento de estímulos o rasgos de los estímulos similares a los numéricos son reprogramadas para mediar la construcción de nuevas representaciones.

En el contexto de la hipótesis que se propone en este estudio, en el caso de los niños con desarrollo típico, la exposición a los números determinaría el diseño de una topología cerebral que permita la integración eficiente de la información procesada de manera segregada por los recursos neuronales reciclados. En el caso de los niños con DD, (como sugieren los resultados de mayor LCC en el grupo DD) podría existir una debilidad en la integración de las contribuciones de los diferentes procesadores especializados, que se expresaría a través de déficits a nivel anatómico, funcional y conductual. Desde el punto de vista anatómico, el proceso de integración podría afectarse por déficits en la conectividad entre regiones (ausencia de conexiones o menor número de fibras conectando las mismas). Los mecanismos fisiológicos que podrían afectar el proceso de integración funcional de la información y también el proceso de reciclaje neuronal podrían incluir, la susceptibilidad de las regiones para entrar en sincronización con otras regiones y los patrones de convergencia de circuitos anatómicamente disponibles a los que las propiedades cuantitativas de los estímulos pueden reclutar (por similitud con los estímulos que estos circuitos estaban originalmente especializados en procesar) (Sporns, 2011). Desde el punto de vista cognitivo, esta interpretación es consistente con las hipótesis de que las

representaciones numéricas están sometidas a un proceso de retroalimentación a partir de la adquisición del lenguaje y del aprendizaje formal de la matemática simbólica, que impacta (aumenta) la resolución de estas representaciones (Izard & Dehaene, 2007; Rousselle & Noël, 2007). A la vez que la capacidad de representación y manipulación de las representaciones numéricas determina el rendimiento aritmético, la manipulación rutinaria de cantidades y símbolos numéricos refina las representaciones numéricas. El hecho de que existan diferencias significativas entre los grupos en la LCC y de que la LCC es significativamente mayor en los sujetos con DD son resultados predecibles de esta comprensión del procesamiento numérico como un fenómeno de redes complejas.

DISCUSIÓN GENERAL

Los resultados obtenidos en el estudio I constituyen la primera evidencia definitiva de la existencia de redes neurocognitivas relativamente independientes que subyacen a un conjunto de capacidades numéricas básicas (subitización, conteo y comparación de cantidades) en escolares con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas. Los resultados asimismo, retan los modelos actuales de la cognición numérica en el adulto (el Modelo del Triple Código (MTC), de Dehaene & Cohen, (1995) y en el desarrollo (Modelo del Desarrollo en 4 pasos de la Cognición Numérica de Von Aster y Shalev (2007) y Modelo de los Precursores de las Matemáticas de LeFevre y colaboradores, (2010)), que postulan que el Sistema Numérico Aproximado subyace a los procesos de subitización, comparación de cantidades y estimación aproximada de las numerosidades.

Estos resultados son consistentes con reportes previos de dobles disociaciones entre CNB en adultos con lesiones cerebrales (Seron et al., 1991; Dehaene & Cohen, 1994; Lemer et al., 2003) y síndromes genéticos (Simon et al., 2005; Bruandet et al., 2004; De Smedt et al., 2007; Simon et al., 2005) que muestran en su perfil cognitivo déficits selectivos en estas capacidades numéricas básicas. Por otra parte, son consistentes con reportes de disociaciones entre los procesos de subitización y conteo en niños con DD (con déficits en la subitización) (Moyer & Landauer, 1967; Schleifer & Landerl, 2010) y de disociaciones entre la actividad del Surco Intraparietal durante el procesamiento de numerosidades dentro y fuera del rango de subitización (durante el proceso de subitización la respuesta hemodinámica del SIP bilateral fue más lenta que durante el proceso de estimación aproximada de las cantidades) (Cutini, Scatturin, Basso, & Zorzi, 2013). Sin embargo, los

datos empleados en este estudio no aportan información acerca del mecanismo cognitivo que garantiza la estimación exacta de cantidades pequeñas.

La asociación estadística significativa entre las propiedades morfométricas del SIP y el proceso de subitización, demostrada en el estudio II; en ausencia de correlaciones de los mismos descriptores con respecto a los efectos de conteo y comparación de cantidades, sugiere que las propiedades anatómicas de esta región se expresan conductualmente e influyen negativamente en la eficiencia del proceso de subitización. En la medida en que aumenta el volumen, longitud y área de superficie del segmento horizontal del SIP, el aumento en numerosidad de los conjuntos pequeños afecta más el tiempo de respuesta de los sujetos. Las diferencias en estos resultados y los descritos por Molko y colaboradores en 2003 y 2004 pueden estar relacionados con las diferencias genéticas entre las muestras estudiadas (solo mujeres con Síndrome de Turner en el caso de Molko y colaboradores y fundamentalmente varones con DD, sin factores de riesgo clínico genéticos que justifiquen la presencia del trastorno).

El patrón de covariación reportado aquí es descrito por primera vez en la DD. No existen otros estudios de morfometría surcal dedicados al examen de estas hipótesis en el desarrollo, ni se han reportado evidencias de covariación de estos descriptores morfométricos del sistema parietal con medidas conductuales del procesamiento numérico en el desarrollo típico o la DD.

Los hallazgos del estudio II, que indican que los niños DD muestran valores mayores de los descriptores morfométricos evaluados en el SIP sugieren la existencia de conectividad redundante o aberrante en la DD. La mayor área de superficie del segmento horizontal del SIP encontrada en ellos, y que ha sido reportada también en niños con Dislexia del

Desarrollo, como en el caso de este otro trastorno del neurodesarrollo puede indicar un defecto en la conectividad de esta estructura clave del circuito cerebral implicado en el procesamiento numérico y apoya la idea de que la DD puede ser también un síndrome de desconexión (Rykhlevskaia et al., 2009).

Las diferencias encontradas entre los niños con DD y los controles en el surco central, estructura incluida en el estudio II para descartar la existencia de diferencias relacionadas con modificaciones más globales de la estructura cerebral fundamentó la necesidad de adoptar un enfoque que permitiera considerar información de todo el cerebro y evaluar la existencia de modificaciones estructurales globales de la arquitectura cerebral.

Esta línea de razonamiento fue explorada en el estudio III, a través de la aplicación del enfoque de redes complejas al estudio de la capacidad potencial de las redes cerebrales anatómicas de lidiar con la información a través de medidas de conectividad anatómica que indican el grado de integración y segregación del procesamiento de la información en las redes. Los resultados obtenidos en este estudio indican que la capacidad de segregación de las redes cerebrales afecta la precisión de las representaciones numéricas. A mayor tendencia de las regiones cerebrales a formar agrupamientos estrechamente interconectados, menor precisión de las representaciones numéricas. Estos resultados indican que debe existir un balance entre los recursos neuronales que son dedicados (o se especializan) en el procesamiento de tipos específicos de información (sistemas de dominio específico o módulos) y los recursos cerebrales disponibles para dedicarse a la integración de la información resultante de la acción de estos módulos.

Desde el punto de vista cognitivo, estudios de procesamiento numérico indican que la precisión de las representaciones numéricas aumenta a lo largo del desarrollo ($w= 1$ a los 6

meses de edad, $w=0.9$ a los nueve meses, $w=0.52$ a los 3 años, $w=0.38$ a los 4 años, $w=0.22$ a los 5 años, $w=0.17$ a los 6 años (Halberda & Feigenson, 2008); $w=0.29$ en niños de 5 años y $w=0.25$ en niños de 8 años (Droit-Volet, Clement & Fayol, 2003). En adultos se ha reportado entre 0.11-0.14 (Halberda et al., 2008 y Halberda & Feigenson, 2008 respectivamente) y 0.22 (Izard & Dehaene, 2007). Se plantea que esto es el resultado de dos factores: 1) el aumento en la frecuencia de exposición de los niños a conjuntos de objetos, que impacta el funcionamiento del sistema numérico aproximado y la representación mental analógica de las cantidades y 2) una consecuencia de la asimilación del lenguaje y la manipulación de símbolos que denotan las numerosidades; ya sea en formato arábigo (números arábigos: 1, 2, 9), o verbal (numerales: uno, dos, nueve) (Izard & Dehaene, 2007).

Se postula que el manejo de la matemática simbólica impacta la precisión de las representaciones numéricas a través del desarrollo de la interfase entre las representaciones analógicas de las cantidades y las etiquetas verbales/arábigas que denotan cada numerosidad (Izard & Dehaene, 2007). Esta interfase permite asociar a determinados segmentos de la representación analógica de las cantidades (o línea numérica mental), las etiquetas verbales correspondientes. De este modo, las representaciones de las numerosidades pueden refinarse a partir de la experiencia con la matemática simbólica: a través del ejercicio de esta interfase. En este sentido, según la hipótesis del déficit en el acceso (Rousselle & Noël, 2007), la DD podría resultar del daño en la interfase analógico-simbólica. En este caso, a pesar de que existan representaciones analógicas de las cantidades intactas, el sistema cognitivo dedicado al procesamiento numérico no es capaz de traducir eficientemente las representaciones simbólicas de las cantidades en niveles de

activación en los segmentos correspondientes a estas numerosidades en la línea numérica mental y viceversa. Los patrones de conectividad anatómica explorados apoyan la hipótesis cognitiva del déficit en el acceso como causa de la DD.

El aumento en la tendencia a la modularidad en la DD podría indicar que poblaciones neuronales que en niños con desarrollo típico se encargan de la integración de los resultados del procesamiento de la información en los módulos neurocognitivos dedicados a las representaciones simbólicas y analógicas (no simbólicas) de las cantidades, en el “cerebro discalculico” terminan formando parte de estos mismos módulos y no del circuito que los comunica. Según el MTC (Dehaene & Cohen, 1995) la integración entre la información simbólica y no simbólica de los estímulos ocurre a través de la interacción de regiones occipito-temporo-parietales. Esta hipótesis es consistente con el hecho de que en el grupo DD, la exploración de los patrones de conectividad indica que las conexiones y rutas anatómicas temporo-parietales de integración de la información en el hemisferio derecho son menos robustas (su probabilidad de conexión anatómica es menor que 0.2). Asimismo, concuerda con reportes previos de daños en la MB de la unión temporo-parietal derecha, en niños con DD (Rykhlevskaia et al., 2009), que plantean que estos déficits micro-estructurales en la MB son un correlato neuroanatómico clave de la DD y justifican que la misma sea considerada un síndrome de desconexión.

Por otra parte, la longitud de camino característica en los sujetos con DD es significativamente mayor que en los sujetos controles, y por tanto, menor la eficiencia potencial del proceso de integración de la información en las redes cerebrales anatómicas en este trastorno. Este resultado es consistente con reportes conductuales de mayor lentitud de los niños con DD cuando resuelven tareas numéricas (Landerl et al., 2004). Además en

los niños con DD aparecen hubs límbicos, que no están presentes en los controles, pero no aparecen hubs subcorticales relevantes para el procesamiento aritmético que están presentes en los niños controles; en los que se encontraron también hubs frontales y temporales que no están presentes en los niños DD. La aparición de hubs límbicos puede constituir un mecanismo de compensación ante el daño en la conectividad temporo-parietal, que es también consistente con la hipótesis de que la DD es un síndrome de desconexión (Catani y Ffytche, 2005). Estos resultados sugieren que ocurren reconfiguraciones globales que afectan no solo a los circuitos especializados o modulares, sino el diseño cerebral general. De este modo, puede considerarse que el procesamiento numérico es un fenómeno de redes complejas.

En sentido general, los resultados del estudio II, conjuntamente con los resultados del estudio III sugieren que existen mecanismos de compensación (posiblemente de plasticidad no adaptativa) relacionados etiológicamente con la DD, que afectan la topología cerebral en términos de la capacidad de integración global de la información proveniente de regiones especializadas en el procesamiento de las propiedades numéricas de los estímulos y afectan la centralidad de regiones involucradas en la cognición numérica.

A pesar de que se emplearon métodos estadísticos orientados a controlar el efecto de covariables que pueden influir en las pruebas de hipótesis utilizadas en todos los casos, los resultados presentados deben ser considerados con cautela, teniendo en cuenta el tamaño de las muestras empleadas en los estudios II y III. Nótese, no obstante, que el hecho de que los estudios II y III se realizaran utilizando la misma metodología para el diagnóstico y evaluación neurocognitiva permite la comparación e integración parcial de las conclusiones teóricas a las que se arriba.

CONCLUSIONES GENERALES

1. El método neuropsicológico de dobles disociaciones y el enfoque topográfico aplicado al análisis de neuroimágenes del desarrollo típico y la DD indican que la cognición numérica es un proceso multimodular, al que subyacen bases cerebrales distribuidas. Los patrones de dobles disociaciones neuropsicológicas confirmados permiten postular la existencia de módulos neurocognitivos relativamente independientes que subyacen a las capacidades numéricas básicas de subitización, conteo y comparación de magnitudes numéricas. Las covariaciones específicas y significativas encontradas entre la longitud, profundidad y área de superficie cortical del segmento horizontal del surco intraparietal y el efecto de subitización apoyan la existencia de circuitos cerebrales relativamente independientes dedicados a estos procesos.

2. El desarrollo típico de la cognición numérica depende de la arquitectura global estructural del cerebro. Desde un punto de vista patofisiológico, la DD puede estar relacionada con un trastorno de la conectividad anatómica de las redes cerebrales relacionada con la capacidad de integrar información de forma eficiente. La tendencia a la formación de módulos anatómicos cerebrales afecta la capacidad de los circuitos neurocognitivos de producir representaciones mentales numéricas precisas. La presencia de modificaciones en la centralidad de regiones relacionadas con la representación y manipulación de cantidades, símbolos y procedimientos numéricos podría originar este trastorno del neurodesarrollo.

RECOMENDACIONES

1. Realizar un estudio de validación de la presencia de déficits significativos en el proceso de subitización en la muestra del estudio I a través del método de detección de disociaciones neuropsicológicas de Crawford y colaboradores.
2. Replicar el estudio de morfometría surcal en niños con disociaciones entre procesos numéricos básicos, incluyendo niños con otras capacidades básicas dañadas.
3. Profundizar en el estudio de la materia blanca cerebral en todas las muestras en las que se registraron imágenes ponderadas de la difusión del agua, a través de un análisis de las propiedades microestructurales de esta.
4. Realizar un estudio de clasificación multidimensional de la DD combinando descriptores de la materia gris y de la materia blanca cerebral.
5. Realizar un estudio de la covariación de las propiedades topológicas de las redes cerebrales y los efectos de subitización, conteo y distancia numérica y de otras variables cognitivas básicas y de propósito general aumentando el tamaño de la muestra.
6. Realizar un estudio de comparación de los patrones de conectividad anatómica cerebral entre los niños con DD y controles empleando otros métodos estadísticos para evaluar la existencia de diferencias significativas entre los niños con DD y controles.
7. Realizar un análisis de clasificación multidimensional de la DD empleando medidas topológicas de las redes cerebrales.

LISTA DE ABREVIATURAS

CV Coeficiente de variación.

DD Discalculia del Desarrollo.

M Media.

DE Desviación estándar.

p Nivel de significación.

ms Milisegundos.

TMPC Test de matrices progresivas coloreadas de Raven.

TR Tiempo de reacción.

TRajust Tiempo de reacción ajustado.

w Fracción de Weber.

ME Medida de Eficiencia

IRM Imágenes de resonancia magnética anatómicas

IRMf Imágenes de resonancia magnética funcional

IRMD Imágenes de resonancia magnética de la difusión

ROI Regiones de Interés

TR' tiempo de repetición, tiempo que media entre la adquisición del primer corte de un volumen y el primer corte del próximo

TE tiempo de Eco

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ansari, D. (2008). Effects of development and enculturation on number representation in the brain. *Group*, 9, 278-291.
- Ansari, D. (2009). Mathematical cognition: The perils of neglecting the role of development. *Learning and Individual Differences*, 1-7.
- Ansari, D., Lyons, I. M., Van Eimeren, L., & Xu, F. (2007). Linking visual attention and number processing in the brain: the role of the temporo-parietal junction in small and large symbolic and nonsymbolic number comparison. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19 (11), 1845–1853. doi: 10.1162/jocn.2007.19.11.1845
- Ansari, D., Price, G., & Holloway, I. (2010). Typical and Atypical Development of Basic Numerical Magnitude Representations: A Review of Behavioral and Neuroimaging Studies. *Cognition*, 105-127.
- APA. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Quinta Edición.
- Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., Curtis, M., & Zilles, K. (1995). The ontogeny of human gyrification *Cereb. Cortex*, 5, 56–63.
- Arsalidou, M., & Taylor, M. J. (2011). NeuroImage Is $2 + 2 = 4$? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *NeuroImage*, 54, 2382-2393.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry: The methods. *NeuroImage*, 11 805–821.

- Ashkenazi, S., Rosenberg-Lee, M., Tenison, C., & Menon, V. (2012). Weak task-related modulation and stimulus representations during arithmetic problem solving in children with developmental dyscalculia. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2, S152-S166. doi: 10.1016/j.dcn.2011.09.006
- Aster, M. G. V., & Shalev, R. S. (2007). Number development and developmental dyscalculia. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2007, 868-873.
- Aster, M. V. (2000). Developmental cognitive neuropsychology of number processing and calculation: varieties of developmental dyscalculia. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 9 (2) Supplement, pp S41-S57.
- Behrens, T. E. J., Johansen Berg, H., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fiber orientations: What can we gain? *NeuroImage*, 34, 144-155.
- Benedet, M. J. (2002). *Neuropsicología Cognitiva. Aplicaciones a la clínica y a la investigación. Fundamento teórico y metodológico de la Neuropsicología Cognitiva.* Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Secretaría General de Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO).
- Bruandet, M., Molko, N., Cohen, L., & Dehaene, S. (2004). A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*, 42(3), 288-298.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2012). The economy of brain network organization. *Nature Neuroscience*, 13, 336-349.
- Bullmore, E. T., & Bassett, D. S. (2011). Brain Graphs: Graphical Models of the Human Brain Connectome. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 113-140.

- Burr, D. C., Turi, M., & Anobile, G. (2010). Subitizing but not estimation of numerosity requires attentional resources. *Journal of Vision*, 10, 1–10.
- Butterworth, B. (1999). *The Mathematical Brain*. Macmillan, 480 pages.
- Butterworth, B. (2005). The development of arithmetical abilities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1, 3-18. doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.00374.x
- Butterworth, B. (2010). Foundational numerical capacities and the origins of dyscalculia. *Trends in Cognitive Sciences*, 1-8. doi: 10.1016/j.tics.2010.09.007
- Butterworth, B. (2010). Foundational numerical capacities and the origins of dyscalculia. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(12), 534-541.
- Butterworth, B., & Reigosa, V. (2007). *Information processing deficits in dyscalculia*. Baltimore: Paul H. Brookes.
- Cantlon, J. F., & Brannon, E. M. (2005). Semantic congruity affects numerical judgments similarly in monkeys and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(45): 16507–16511.
- Cantlon, J. F., Brannon, E. M., Carter, E. J., & Pelphrey, K. A. (2006). Functional Imaging of Numerical Processing in Adults and 4-y-Old Children. *PLoS Biology*, 4(5). doi: 10.1371/journal.pbio.0040125
- Cao, Q., Shu, N., An, L., Wang, P., Sun, L., Xia, M.-R., He, Y. (2013). Probabilistic Diffusion Tractography and Graph Theory Analysis Reveal Abnormal White Matter Structural Connectivity Networks in Drug-Naive Boys with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *The Journal of Neuroscience*, 33, 10676 -10687.

- Caramazza, A. (1986). On drawing inferences about the structure of normal cognitive systems from the analysis of patterns of impaired performance: The case for single-patient studies. *Brain and Cognition*, 5, 41–66.
- Carey, S. (2004). Bootstrapping & the origin of concepts. *Daedalus*, Winter, 59-68.
- Casanova, R., Whitlow, C. T., Wagner, B., Williamson, J., Shumaker, S. A., Maldjian, J. A., & Espeland, M. A. (2011). High dimensional classification of structural MRI Alzheimer's disease data based on large scale regularization. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5, 1-9.
- Castellanos, F. X., & Proal, E. (2011). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal – striatal model. *Trends in Cognitive Sciences*, 1-10.
- Corbetta, M., Kincade, J. M., & Shulman, G. L. (2002). Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 508–523.
- Crawford, J. R., & Garthwaite, H. (2004). Statistical methods for single-case studies in neuropsychology: Comparing the slope of a patient's regression line with those of a control sample. *Cortex*, 40, 533-548.
- Crawford, J. R., Garthwaite, H., & Gray, C. D. (2003). Wanted: fully operational definitions of dissociations in single-case studies. *Cortex*, 39, 357-370.
- Crawford, J. R., Garthwaite, P. H., & Ryan, K. (2011). Comparing a single case to a control sample: Testing for neuropsychological deficits and dissociations in the presence of covariates. *Cortex*. doi: 10.1016/j.cortex.2011.02.017

- Cutini, S., Scatturin, P., Basso, S., & Zorzi, M. (2013). Are the neural correlates of subitizing and estimation dissociable? An fNIRS investigation. *NeuroImage*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.027>
- Chi, J. G., Dooling, E. C., & Gilles, F. H. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology*, 1, 86–93.
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9, 179-194.
- Damarla, S. R., & Just, M. A. (2012). Decoding the Representation of Numerical Values from Brain Activation Patterns. *Human Brain Mapping*. doi:10.1002/hbm.22087
- De Smedt, B., Swillen, A., Devriendt, K., Fryns, J. P., Verschaffel, L., & Ghesquière, P. (2007). Mathematical disabilities in children with velocardio-facial syndrome. *Neuropsychologia*, 45(5), 885-895.
- Dehaene, S. (1997a). *The number sense*. New York: Oxford University Press.
- Dehaene, S. (1997b). *The Number Sense: How the Mind Creates Mathematics*: Oxford University Press.
- Dehaene, S. (2004). Evolution of human cortical circuits for reading and arithmetic : The “neuronal recycling ” hypothesis. In S. Dehaene, J. R. Duhamel, M. Hauser & G. Rizzolatti (Eds.), *From monkey brain to human brain*. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.
- Dehaene, S., & Cohen, J. D. (1995). Towards an anatomical and functional model of number processing. *Mathematical Cognition*, 1, 83-120.

- Dehaene, S., & Cohen, L. (1994). Dissociable Mechanisms of Subitizing and Counting: Neuropsychological Evidence from Simultagnosic Patients. *Journal of Experimental Psychology*, 20, 958-975.
- Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., & Cohen, L. (2003). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 487-506.
- Dehay, C., Giroud, P., Berland, M., Killackey, H., & Kennedy, H. (1996). Contribution of thalamic input to the specification of cytoarchitectonic cortical fields in the primate: effects of bilateral enucleation in the fetal monkey on the boundaries, dimensions, and gyri-fication of striate and extrastriate cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 367, 70–89.
- Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, 53, 1-15.
- Dickerson, B., Feczko, E., Augustinack, J., Pacheco, J., Morris, J., Fischl, B., & Buckner, R. (2009). Differential effects of aging and Alzheimer’s disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area. *Neurobiology of Aging*, 30, 432–440.
- Dimitriadis, S. I., Laskaris, N. A., Simos, P. G., Micheloyannis, S., Fletcher, J. M., Rezaie, R., & Papanicolaou, A. C. (2013). Altered temporal correlations in resting-state connectivity fluctuations in children with reading difficulties detected via MEG. *NeuroImage*, 83, 307-317.
- Dunn, J. C., & Kirsner, K. (2003). What can we infer from double dissociations? *Cortex*, 39, 1-7.

- Ellis, A. W., & Young, A. W. (1988). *Human cognitive neuropsychology*. Hove: Psychology Press.
- Feigenson, L., Dehaene, S., & Spelke, E. (2004). Core systems of number. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 307-314.
- Feigenson, L., Dehaene, S., & Spelke, E. (2004). Core systems of number. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(7), 307-314.
- Finn, E. S., Shen, X., Holahan, J. M., Scheinost, D., Lacadie, C., Papademetris, X., Constable, R. T. (2013). Disruption of Functional Networks in Dyslexia: A Whole-Brain, Data-Driven Analysis of Connectivity. *Biological Psychiatry*, 76(5):397-404. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.08.031
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 11050-11055.
- Fischl, B., Liu, A., & Dale, A. M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20, 70-80.
- Fischl, B., Sereno, M. I., Tootell, R. B., & Dale, A. M. (1999). High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8, 272-284.
- Fischl, B., Van der, K. A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D. H., Dale, A. M. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 14, 11-22.

- Flynn, J. R. (2007). *What is Intelligence?* Cambridge: Cambridge University Press.
- Fodor, J. A. (1983). *The modularity of mind*. Cambridge MA: The MIT Press.
- Fornito, A., Zalesky, A., & Breakspear, M. (2013). Graph analysis of the human connectome: Promise, progress, and pitfalls. *NeuroImage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.087
- Frye, R. E., Liederman, J., Malmberg, B., Mclean, J., Strickland, D., & Beauchamp, M. S. (2010). Surface Area Accounts for the Relation of Gray Matter Volume to Reading-Related Skills and History of Dyslexia. *Cerebral Cortex*, 20, 2625-2635.
- Gajar, A. (2010). Adults with Learning Disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 25, 507-519.
- Geary, D. C., Hamsom, C. O., & Hoard, M. K. (2000). Numerical and arithmetical cognition: A longitudinal study of process and concept deficits in children with learning disability. *Journal of Experimental Child Psychology*, 77, 236-263.
- Geary, D. C., & Hoard, M. K. (2001). Numerical and arithmetical deficits in learning-disabled children: Relation to dyscalculia and dyslexia. *Psychology*, 15, 635-647. doi: 10.1080/02687040143000113
- Gelman, R. a. E. M. (1983). Preschoolers' counting: Principles before skill. *Cognition*, 13, 343-359.
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinalMRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861–863.

- Gross-Tsur, V., Manor, O., & Shalev, R. S. (1996). Developmental dyscalculia: Prevalence and demographic features. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 38, 25-33.
- Guye, M., Bettus, G., Bartolomei, F., & Cozzone, P. J. (2010). Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity MRI in normal and pathological brain networks. *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine*, 23, 409-421.
- Halberda, J., & Feigenson, L. (2008). Developmental Change in the Acuity of the “Number Sense”: The Approximate Number System in 3-, 4-, 5-, and 6-Year-Olds and Adults. *Developmental Psychology*, 44, 1457-1465. doi: 10.1037/a0012682
- Halberda, J., Mazocco, M. M. M., & Feigenson, L. (2008). Individual differences in nonverbal number acuity predict maths achievement. *Nature*, 455, 665-668.
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., Van Der, K. A., Quinn, B., Czanner, S., Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer NeuroImage, 32, 180-194.
- He, Y., Chen, Z., Gong, G., & Evans, A. (2009). Neuronal Networks in Alzheimer’s disease. *The Neuroscientist*, 333-350.
- Holloway, I. D., & Ansari, D. (2009). Mapping numerical magnitudes onto symbols: The numerical distance effect and individual differences in children’s mathematics achievement. *Journal of Experimental Child Psychology*, 103, 17-29.
- Houk, J. C., & Wise, S. P. (1995). Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. *Cerebral Cortex*, 5, 95-110.

- Hua, X., Leow, A. D., Parikshak, N., Lee, S., Chiang, M.-C., Toga, A. W., Initiative., A.S.D.N. (2008). Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for alzheimer's disease: an mri study of 676 ad, mci, and normal subjects. *NeuroImage*, 43(3), 458–469.
- Isaacs, E. B., Edmonds, C. J., Lucas, A., & Gadian, D. G. (2001). Calculation difficulties in children of very low birthweight: a neural correlate. *Brain*, 124, 1701-1707.
- Iturria-Medina, Y., Fernández, A. P., Morris, D. M., Canales-Rodríguez, E. J., Haroon, H. A., Pentón, L. G., Melie-García, L. (2011). Brain hemispheric structural efficiency and interconnectivity rightward asymmetry in human and nonhuman primates. *Cerebral Cortex*, 21 56–67.
- Ivanovic, R., Forno, H., Durán, M. C., Hazbún, J., Castro, C., & Ivanovic, D. (2000). Intellectual capacity study (Raven's Coloured Progressive Matrices) in chilean children from 5 to 18 years of age. General background, standards and recommendations. *IberPsicologia*, 53(1), 5-30.
- Izard, V., & Dehaene, S. (2007). Calibrating the mental number line. *Cognition*, 1-27.
- Kahneman, D., Treisman, A., & Gibbs, B. (1992). The reviewing of object files: object specific integration of information. *Cognitive Psychology*, 24, 175–219.
- Karmiloff-smith, A. (2003). Cognitive modules: what have we learnt from developmental disorders? *Brain*, 6, 974741-974741.
- Karmiloff-Smith, A., Scerif, G., & Ansari, D. (2003). Double dissociations in developmental disorders? Theoretically misconceived, empirically dubious. *Cortex*, 39(1), 161-163.

- Kaufman, E. L., Lord, M. W., Reese, T. W., & Volkman, J. (1949). The discrimination of visual number. *American Journal of Psychology*, 62, 498–525.
- Kaufmann, L., Wood, G., & Rubinsten, O. (2011). Meta-Analyses of Developmental fMRI Studies Investigating Typical and Atypical Trajectories of Number Processing and Calculation. *Developmental Neuropsychology*, 36, 763-787.
- Kinzler, K. D., & Spelke, E. S. (2007). Core systems in human cognition. In C. v. H. K. Rosander (Ed.), *Progress in Brain Research* (Vol. 164, pp. 257-264): Elsevier B.V. All.
- Koontz, K. L., & Berch, D. B. (1996). Identifying Simple Numerical Stimuli: Processing Inefficiencies Exhibited by Arithmetic Learning Disabled Children. *Learning*, 2, 1-23.
- Koumoula, A., Tsironi, V., Stamouli, V., Bardani, I., Siapati, S., Graham, A., Aster, M. V. (2004). An Epidemiological Study of Number Processing and Greek Schoolchildren. *Journal of Learning Disabilities*, 37, 377-388.
- Krueger, F., Landgraf, S., Van der Meer, E., Deshpande, G., & Hu, X. (2011). Effective connectivity of the multiplication network: a functional MRI and multivariate Granger Causality Mapping study. *Human Brain Mapping*, 32(9), 1419–1431. doi: 101002/hbm21119
- Latora, V., & Marchiori, M. (2001). Efficient behavior of small-world networks. *Physical Review Letters*, 87, 198701.

- LeFevre, J.-A., Fast, L., Skwarchuk, S.-L., Smith-Chant, B. L., Bisanz, J., Kamawar, D., & Penner-Wilger, M. (2010). Pathways to Mathematics: Longitudinal Predictors of Performance. *Child Development*, 81, 1753-1767.
- LeFevre, J. A., Skwarchuk, S. L., Smith-Chant, B. L., Bisanz, J., Kamawar, D., & Penner-Wilger, M. (2010). Pathways to mathematics: Longitudinal predictors of Performance. *Child Development*, 81, 1753-1767.
- Lewis, C., Hitch, G., & Walker, P. (1994). The prevalence of specific arithmetic difficulties and specific reading difficulties in 9- and 10-year old boys and girls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 283-292.
- Lipton, J. S., & Spelke, E. S. (2005). Preschool Children's Mapping of Number Words to Nonsymbolic Numerosities. *Child Development*, 76, 978 - 988.
- Madaus, J. W. (2010). Employment Self-Disclosure Rates and Rationales of University Graduates with Learning Disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 41, 291-299.
- Mandler, G., & Shebo, B. J. (1982). Subitizing: An analysis of its component processes. *Journal of Experimental Psychology: General*, 111, 1-21.
- Mangin, J.-F., Frouin, V., Bloch, I., Regis, J., & Lopez-Krahe, J. (1995). From 3D magnetic resonance images to structural representations of the cortex topography using topology preserving deformations. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 5, 297-318.
- Marr, D. (1976). Early processing of visual information. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, B*, (275), 483-524.

- McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Suckling, J., Lam, G. Y., Tai, K. S., Chua, S. E. (2005). Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*, 128(268-276).
- Minati, L., Varotto, G., D'Incerti, L., Panzica, F., & Chan, D. (2013). From brain topography to brain topology: relevance of graph theory to functional neuroscience. *Neuroreport*, 24(10), 536-543. doi: 10.1097/WNR.0b013e3283621234
- Molko, N., Cachia, A., Bruandet, M., Bihan, D. L., Cohen, L., & Dehaene, S. (2003). Functional and Structural Alterations of the Intraparietal Sulcus in a Developmental Dyscalculia of Genetic Origin. *Neuron*, 40, 847-858.
- Molko, N., Cachia, A., Riviere, D., Mangin, J. F., Bruandet, M., LeBihan, D., Dehaene, S. (2004). Brain anatomy in Turner syndrome: evidence for impaired social and spatial-numerical networks. *Cerebral Cortex*, 14, 840-850.
- Moyer, R., & Landauer, T. (1967). Time required for judgments of numerical inequality. *Nature*, 215, 1519-1520.
- Mussolin, C., Volder, A. D., Grandin, C., Schlögel, X., Nassogne, M.-c., & Noël, M.-p. (2010). Neural Correlates of Symbolic Number Comparison in Developmental Dyscalculia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22, 860-874.
- Nieder, A. (2005). Counting on neurons: the neurobiology of numerical competence. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 177-190.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analyses of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 97-113.

- Olson, E. C., & Walsh, C. A. (2002). Smooth, rough and upside- down neocortical development. *Current Opinion in Genetics & Development*, 12, 320–327.
- Panizzon, M. S., Fennema-notestine, C., Eyler, T., Jernigan, T. L., Prom-wormley, E., Neale, M., Dale, A. (2009). Distinct Genetic Influences on Cortical Surface Area and Cortical Thickness. *Cerebral Cortex*, 19, 2728-2735, doi:10.1093/cercor/bhp026
- Park, J., Li, R., & Brannon, E. M. (2013). Neural connectivity patterns underlying symbolic number processing indicate mathematical achievement in children. *Developmental Science*. doi: 10.1111/desc.12114.
- Phan, T. G., Chen, J., Donnan, G., Srikanth, V., Wood, A., & Reutens, D. C. (2010). Development of a new tool to correlate stroke outcome with infarct topography: a proof-of-concept study. *NeuroImage*, 49, 127–133.
- Piazza, M., Fumarola, A., Chinello, A., & Melcher, D. (2011a). Subitizing reflects visuo-spatial object individuation capacity. *Cognition*, 121, 147-153. doi: 10.1016/j.Cognition.2011.05.007
- Piazza, M., Giacomini, E., Bihan, D. L., & Dehaene, S. (2003). Single-trial classification of parallel pre-attentive and serial attentive processes using functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the Royal Society of London, B*, 270, 1237-1245. doi: 10.1098/rspb.2003.2356
- Piazza, M., Mechelli, A., Butterworth, B., & Price, C. J. (2002). Are Subitizing and Counting Implemented as Separate or Functionally Overlapping Processes? *NeuroImage*, 15(2), 435-46.

- Piazza, M., Mechelli, A., Price, C. J., & Butterworth, B. (2006). Exact and approximate judgements of visual and auditory numerosity: An fMRI study. *Brain Research*, 6, doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.104
- Pica, P., Lemer, C., Izard, V. r., & Dehaene, S. (2004). Exact and Approximate Arithmetic in an Amazonian Indigene Group. *Science*, 306, 499-503. doi: 10.1126/science.1102085
- Piñeiro, A., Reigosa, V., & Manzano, M. (1999). Frecuencia escrita y oral de palabras del lenguaje infantil [Oral and written Word frequency in child language]. *Revista CENIC de Ciencias Biológicas*, 30, 1765-1778.
- Poline, J.-B., Breeze, J. L., Ghosh, S., Gorgolewski, K., Halchenko, Y. O., Hanke, M., Kennedy, D. N. (2012). Data sharing in neuroimaging research. *Neuroinformatics*, 6, 1-13.
- Pontious, A., Kowalczyk, T., Englund, C., & Hevner, R. (2008). Role of intermediate progenitor cells in cerebral cortex development. *Developmental Neuroscience*, 30, 24-32.
- Price, G. R., Holloway, I., Räsänen, P., Vesterinen, M., & Ansari, D. (2008). Impaired parietal magnitude processing in developmental dyscalculia. *Current Biology*, 17, 1042-1043.
- Qiu, M.-g., Ye, Z., Li, Q.-y., Liu, G.-j., Xie, B., & Wang, J. (2011). Changes of Brain Structure and Function in ADHD Children. *Brain Topography*, 24, 243-252.

- Raizada, R. D. S., Tsao, F.-m., Liu, H.-m., Holloway, I. D., Ansari, D., & Kuhl, P. K. (2010). Linking brain-wide multivoxel activation patterns to behaviour: Examples from language and math. *NeuroImage*, 51, 462-471.
- Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241, 170–176.
- Ramaa, S., & Gowramma, I. P. (2002). A systematic procedure for identifying and classifying children with dyscalculia among primary school children in India. *Dyslexia*, 85, 67-85, doi: 10.1002/dys.214
- Ranpura, A., Isaacs, E., Edmonds, C., Rogers, M., Lanigan, J., Singhal, A., Butterworth, B. (2013). Trends in Neuroscience and Education Developmental trajectories of grey and white matter in dyscalculia. *Trends in Neuroscience and Education*, 1-9.
- Raven, J. C., Court, J., & Raven, J. (1992). Standard progressive matrices. In O. P. Press (Ed.). Oxford, UK.
- Raznahan, A., Shaw, P., Lalonde, F., Stockman, M., Wallace, G. L., Greenstein, D., Giedd, J. N. (2011). How Does Your Cortex Grow? *The Journal of Neuroscience*, 31, 7174 - 7177.
- Reeve, R., Reynolds, F., Humberstone, J., & Butterworth, B. (2012). Stability and Change in Markers of Core Numerical Competencies. *Journal of Experimental Psychology: General*. 141(4):649-66, doi: 10.1037/a0027520.
- Reigosa-Crespo, V., González-Alemañy, E., León, T., Torres, R., Mosquera, R., & Valdés-Sosa, M. (2013). Numerical Capacities as Domain-Specific Predictors beyond Early Mathematics Learning: A Longitudinal Study. *PLoS ONE*, 8, 1-11.

- Reigosa-Crespo, V., Pérez-Abalo, M. C., Manzano, M., & Antelo, J. M. (1994). SAL: Sistema automatizado para explorar la lectura en escolares de habla hispana. *Revista Latina de Pensamiento y Lenguaje*, 2, 134 - 141.
- Reigosa-Crespo, V., Valdés-Sosa, M., Butterworth, B., Estévez, N., Rodríguez, M., Santos, E., Torres, P., Suárez, R., & Lage, A. (2011). Basic Numerical Capacities and Prevalence of Developmental Dyscalculia: The Havana Survey. *Developmental Psychology*, doi: 10.1037/a0025356
- Reigosa, V. (2007). Fundamentos teórico-metodológicos de la perspectiva cognoscitiva. In Q. J. y. S. Y. e. Eslava J. (Ed.), *Neuropsicología del Aprendizaje*. Colección Textos de Neuropsicología Latinoamericana. Bogotá Colombia: Editorial Magisterio. .
- Revkin, S. K., Piazza, M., Cohen, L., & Vi, P. (2008). Does Subitizing Reflect Numerical Estimation? *Psychological Science*, 19, 607-614.
- Rice, M. (1999). Specific grammatical limitations in children with Specific Language Impairment. In H. T.-F. (Ed.) (Ed.), *Neurodevelopmental disorders*: MIT Press.
- Robinson, C., Menchetti, B., & Torgesen, J. (2002). Toward a two-factor theory of one type of mathematical disabilities. *Learning Disabilities Research and Practice*, 17, 81-89.
- Rosenberg-Lee, M., Barth, M., & Menon, V. (2011). What difference does a year of schooling make? Maturation of brain response and connectivity between 2nd and 3rd grades during arithmetic problem solving. *NeuroImage*, 57, 796-808.
- Rothweiler, M., & Clahsen, H. (1994). Dissociations in SLI children's inflectional systems: A study of participle inflection and subject-verb agreement. *Journal of Logopedics & Phoniatics*, 18, 169-179.

- Rotzer, S., Kucian, K., Martin, E., Aster, M. V., Klaver, P., & Loenneker, T. (2008). Optimized voxel-based morphometry in children with developmental dyscalculia. *NeuroImage*, 39, 417 - 422.
- Rotzer, S., Loenneker, T., Kucian, K., Martin, E., Klaver, P., & von, A. M. (2009). Dysfunctional neural network of spatial working memory contributes to developmental dyscalculia. *Neuropsychologia*, 47(13), 2859-2865.
- Rousselle, L., & Noël, M.-P. (2007). Basic numerical skills in children with mathematics learning disabilities : A comparison of symbolic vs non-symbolic number magnitude processing. *Cognition*, 102, 361 – 395, doi: 10.1016/j.cognition.2006.01.005
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2009). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Rykhlevskaia, E., Uddin, L. Q., Kondos, L., & Menon, V. (2009). Neuroanatomical correlates of developmental dyscalculia: combined evidence from morphometry and tractography. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3:51,doi: 10.3389/neuro.09.051.2009
- Sattler, J. (1982). *Assessment of children's intelligence and special abilities*. Boston: Allyn & Bacon.
- Schleifer, P., & Landerl, K. (2010). Subitizing and counting in typical and atypical development. *Developmental Science*, 14(2), 280-91.
- Schmithorst, V. J., & Brown, R. D. (2004). Empirical validation of the triple-code model of numerical processing for complex math operations using functional MRI and group Independent Component Analysis of the mental addition and subtraction of fractions. *NeuroImage*, 22, 1414-1420.

- Segonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22, 1060-1075.
- Seron, X., Deloche, G., Ferrand, I., Cornet, J. A., Frederix, M., & Hirsbrunner, T. (1991). Dot counting by brain damaged subjects. *Brain and Cognition*, 17(2), 116-137.
- Shalev, R. S. (2004). Developmental Dyscalculia. *J Child Neurol*, 19, 765-771.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure* Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., & Greenstein, D. (2012). Development of Cortical Surface Area and Gyrification in Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 72(3), 191-7, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.01.031
- Simon, T. J., Bish, J. P., Bearden, C. E., Ding, L., Ferrante, S., Nguyen, V., Emanuel, B. S. (2005). A multilevel analysis of cognitive dysfunction and psychopathology associated with chromosome 22q11.2 deletion syndrome in children. *Development and Psychopathology*, 17(3), 753-784.
- Simon, T. J., Takarae, Y., Deboer, T., McDonald-McGinn, D. M., Zackai, E. H., & Ross, J. L. (2008). Overlapping numerical cognition impairments in children with chromosome 22q11.2 deletion or Turner syndrome. *Neuropsychologia*, 46, 82-94. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.016

- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17, 87-97.
- Sokol, S. M., Macaruso, P., & Gollan, T. H. (1994). Developmental dyscalculia and cognitive neuropsychology. *Developmental Neuropsychology*, 10(413-441).
- Spelke, E. S., & Kinzler, K. D. (2007). Core knowledge. *Developmental Science*, 10, 89-96.
- Sporns, O. (2011). *Networks of the Brain*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, 1, e42.
- Stam, C. J., & Reijneveld, J. C. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomedical Physics*, 1(1), 3.
- Stephan, K. E., Riera, J. J., Deco, G., Horwitz, B., Bullmore, E., Harrison, L., Kötter, R. (2008). The Brain Connectivity Workshops: Moving the frontiers of computational systems neuroscience. *BMC Bioinformatics*, 42, 1 - 9.
- Stevens, J. R., Wood, J. N., & Hauser, M. D. (2007). When quantity trumps number: discrimination experiments in cotton-top tamarins (*Saguinus oedipus*) and common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Cognition*, 429-437, doi: 10.1007/s10071-007-0081-8
- Studholme, C., Hill, D. L. G., & Hawkes, D. J. (1999). An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition*, 32, 71–86.

- Supekar, K., Swigart, A. G., Tenison, C., Jolles, D. D., Rosenberg-Lee, M., Fuchs, L., & Menon, V. (2013). Neural predictors of individual differences in response to math tutoring in primary-grade school children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 8230-8235.
- Teipel, S. J., Born, C., Ewers, M., Bokde, A. L., Reiser, M. F., Möller, H. J., & Hampel, H. (2007). Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *NeuroImage* 38, 13–24.
- Temple, C. M. (1997). *Developmental cognitive neuropsychology*: Psychology Press.
- Tibshirani, L. (1996). Regression shrinkage and selection via the Lasso *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 58(1), 267–288.
- Trick, L. M., & Pylyshyn, Z. W. (1993). What enumeration studies can show us about spatial attention: evidence for limited capacity preattentive processing. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 19, 331-351.
- Tsang, J. M., Dougherty, R. F., Deutsch, G. K., Wandell, B. A., & Ben-Shachar, M. (2009). Frontoparietal white matter diffusion properties predict mental arithmetic skills in children. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 22546-22551.
- Vetter, P., Butterworth, B., & Bahrami, B. (2011). A candidate for the attentional bottleneck: set-size specific modulation of the right TPJ during attentive enumeration. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(3), 728–736. doi: 10.1162/jocn.2010.21472
- Vlassis, N., & Likas, A. (2002). A Greedy EM Algorithm for Gaussian Mixture Learning. *Neural Processing Letters*, 15, 77-87.

- Von Aster, M. G., Deloche, G., Dellatolas, G., & Meier, M. (1997). Number processing and calculation in 2nd and 3rd grade school children: A comparative study of French-speaking and German-speaking children. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, 24, 151–166.
- Von Aster, M. G., & Shalev, R. S. (2007). Number development and developmental dyscalculia. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 868-873.
- Walsh, V. (2003). A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 483-488. doi: 10.1016/j.tics.2003.09.002
- Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., Cao, Q., Zhang, H., Wang, Y. (2009). Altered Small-World Brain Functional Networks in Children With Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder. *Human Brain Mapping*, 30, 638-649.
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of ‘small-world’ networks. *Nature*, 393, 440–442.
- Wilke, M., Krageloh-Mann, I., & Holland, S. K. (2007). Global and local development of gray and white matter volume in normal children and adolescents. *Experimental Brain Research*, 178 296–307.
- Wilke, M., Schmithorst, V. J., & Holland, S. K. (2002). Assessment of spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images in children. *Human Brain Mapping*, 17 48–60.
- Wilson, A. J., & Dehaene, S. (2001). To appear in: *Human Behavior, Learning, and the Developing Brain: Atypical Development*. Edited by Coch D, Dawson G, Fischer K: Guilford Press, New York. Number Sense and Dyscalculia.

- Wilson, K. M., & Swanson, H. L. (2001). Are mathematics disabilities due to a domain-general or a domain-specific working memory deficit? *Journal of Learning Disabilities*, 34(3), 237-248.
- Wynn, K. (1992). Addition and subtraction by human infants. *Nature*, 749-750.
- Wynn, K. e. a. (2002). Enumeration of collective entities by 5-month-old infants. *Cognition*, 83, B55-B62.
- Xu, F., & Spelke, E. (2000). Large number discrimination in 6-month-old infants. *Cognition*, 74, B1-B11.
- Zorzi, M; Butterworth, B; (1999) A computational model of number comparison. In: Hahn, M and Stoness, SC, (eds.) (Proceedings) Twenty First Annual Meeting of the Cognitive Science Society. LEA: Mahwah, NJ.
- Zorzi, M., Stoianov, I., & Umiltà, C. (2005). Computational modeling of numerical cognition. In J. I. D. Campbell (Ed.), *Handbook of Mathematical Cognition* (pp. 67- 84.): Psychological Press.

BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

- Orraca-Castillo, M., Estévez-Pérez, N. and Reigosa-Crespo, V. (2014) Neurocognitive profiles of learning disabled children with neurofibromatosis type 1. *Frontiers in Human Neuroscience*. 8:386. doi:10.3389/fnhum.2014.00386
- Reigosa-Crespo, V., Valdés-Sosa, M., Butterworth, B., Estévez, N., Rodríguez, M., Santos, E., Torres, P., Suárez, R., & Lage, A. (2011). Basic Numerical Capacities and Prevalence of Developmental Dyscalculia: The Havana Survey. *Developmental Psychology*. doi: 10.1037/a0025356.
- Estévez N., Reigosa-Crespo V, Lage-Castellanos A, Sánchez-Bornot J, Bobes-León M and Valdés-Sosa M (2011). Modularity of numerosity processing: evidence of double dissociations in developmental dyscalculia. *Frontiers in Human Neuroscience*. Conference Abstract: XI International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON XI). doi: 10.3389/conf.fnhum.2011.207.00105.
- Castro, D., Estévez, N. & Pérez, O. (2011). Typical Development of Quantity Comparison in School-Aged Children. *The Spanish Journal of Psychology*, 14 (1), 50-61.
- Castro, D., Estévez, N. & Reigosa-Crespo, V. (2009). Teorías cognitivas contemporáneas sobre la discalculia del desarrollo. *Revista de Neurología*, 49 (3), 143-148.
- Estévez, N., Castro, D. & Reigosa, V. (2008). Bases Biológicas de la Discalculia del Desarrollo. *Revista Cubana Genética Comunitaria*, 2 (3), 14-19.
- N. Estévez, V. Reigosa, M. Orraca, Y. Iturria, A. Ojeda, Y. Aleman, L. Pentón, A. Lage, R. Mosquera, L. Valdes, B. Recio, E. Gonzalez, R. Marine, M. Rodriguez, V. Amor (2008). Volumetric, connective, and morphologic changes in the brains of

developmental dyscalculic children with and without a genetic disorder. Society
Proceedings / Clinical Neurophysiology. doi:10.1016/j.clinph.2008.04.067.

ANEXOS

Anexo 1. Actualizaciones recomendadas al Modelo del Triple Código.

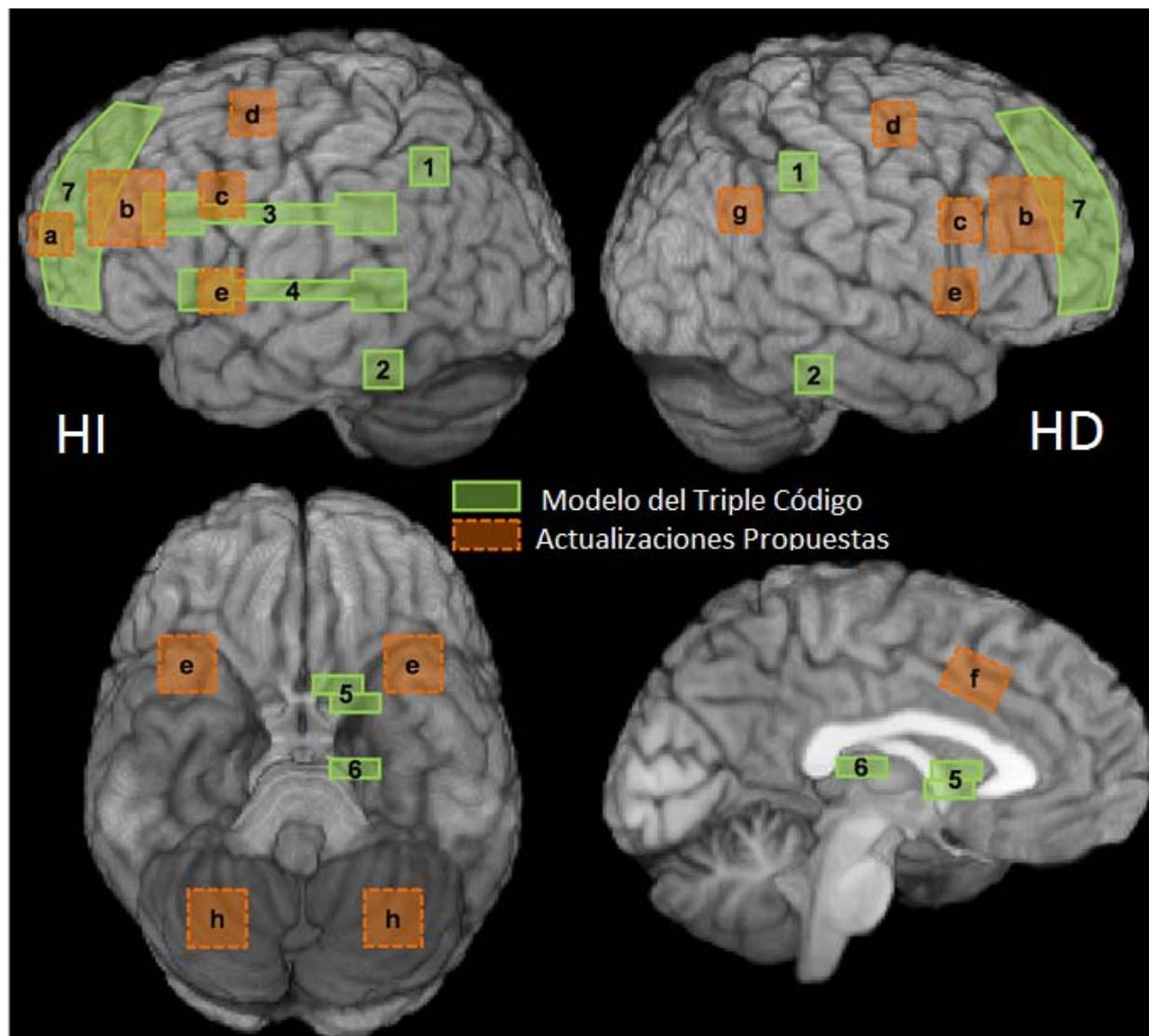


Figura 1. Actualizaciones recomendadas al Modelo del Triple Código. En verde las estructuras propuestas en el Modelo del Triple Código (Dehaene y Cohen, 1995, 1997); (1) Corteza parietal inferior: representación de las cantidades, (2) Corteza Temporal: forma visual del número, (3) Lazo Articulatorio, (4) Sistema Verbal, (5) Ganglios Basales: hechos numéricos, (6) Tálamo: hechos numéricos, y (7) Corteza Prefrontal: selección de estrategias y planificación. En naranja las estructuras concordantes entre estudios demostradas por el metanálisis de Arsalidou y Tylor (2011); (a) Giro Frontal Superior (Área de Broadman (BA) 10): creación de metas y submetas, (b) Giro Frontal Medial (BA 46): monitoreo de múltiples estímulos, (c) Giro Frontal Inferior (BA 9): monitoreo de tareas simples, (d) Giro Precentral: movimientos oculares, (e) Insula: conmutación entre procesos orientados a metas y actividad en reposo, (f) Giro Cingulado: implementación de metas cognitivas, (g) Giro Angular Derecho: recuperación visuo-espacial de hechos numéricos, y (h) Cerebelo: secuenciación visuo-motora de las tareas guiadas por metas. Las regiones subcorticales no específicas de para tareas numéricas o cálculo encontradas por el metanálisis no aparecen representadas (tomado de Arsalidou y Taylor, 2011).

Anexo 2. Pruebas Pedagógicas de Matemática MAT (Mathematics Attainment Test) de 4to a 9no grados desarrolladas por Bernabeu y León, (comunicación personal, 04/16/2003).

MAT-3RO.-4TO-A

MINISTERIO DE EDUCACION

INSTITUTO CENTRAL DE CIENCIAS PEDAGOGICAS

MATEMATICA 3RO Y 4TO. GRADOS

FORMA A

Alumno: _____ No. tarjeta del menor: _____

Escuela: _____ Grupo: _____

Querido Pionero: Queremos conocer lo que han aprendido de Matemática los niños de tu grado. Te pedimos que antes de responder, leas con cuidado las preguntas. Muchas Gracias.

Calcula y deja por escrito los cálculos auxiliares que realizaste:

1) $8 + 4$ Respuesta: _____	2) $11 - 4$ Respuesta: _____	3) $63 + 4$ Respuesta: _____
4) $86 - 3$ Respuesta: _____	5) $5 \cdot 6$ Respuesta: _____	6) $7 \cdot 4$ Respuesta: _____
7) $12 : 6$ Respuesta: _____	7) $24 : 8$ Respuesta: _____	

MINISTERIO DE EDUCACION
INSTITUTO CENTRAL DE CIENCIAS PEDAGOGICAS
MATEMATICA 5TO, 6TO Y 7MO. GRADOS **FORMA A**

Alumno: _____ No. tarjeta del menor: _____

Escuela: _____ Grupo: _____

Estimado pionero: Como parte de los estudios para evaluar la calidad de la educación que se está desarrollando en tu centro, necesitamos saber lo que tu has aprendido en Matemática hasta el momento. Por esta razón solicitamos tu colaboración y te pedimos que respondas todas las preguntas de esta prueba.

¡Esfuézate por alcanzar un buen resultado! Muchas gracias.

Calcula y deja por escrito los cálculos auxiliares que realizaste:

1) $326 + 241$ Respuesta: _____	2) $4\,375 - 2\,154$ Respuesta: _____	3) $832 + 748$ Respuesta: _____
4) $2\,360 - 1\,248$ Respuesta: _____	5) $3\,660 + 4\,853$ Respuesta: _____	6) $17\,228 - 5\,229$ Respuesta: _____
7) $627 \cdot 43$ Respuesta: _____	7) $23\,445 : 45$ Respuesta: _____	

MINISTERIO DE EDUCACION
INSTITUTO CENTRAL DE CIENCIAS PEDAGOGICAS

MATEMATICA 8VO y 9NO. GRADOS**FORMA A**

Alumno: _____ No. tarjeta del menor: _____

Escuela: _____ Grupo: _____

Estimado pionero: Como parte de los estudios para evaluar la calidad de la educación que se está desarrollando en tu centro, necesitamos saber lo que tu has aprendido en Matemática hasta el momento. Por esta razón solicitamos tu colaboración y te pedimos que respondas todas las preguntas de esta prueba.

¡Esfuézate por alcanzar un buen resultado! Muchas gracias.

Calcula y deja por escrito los cálculos auxiliares que realizaste:

1) $83,52 + 5,26$ Respuesta: _____	2) $27,68 - 5,725$ Respuesta: _____	3) $\frac{2}{3} + \frac{4}{5}$ Respuesta: _____
4) $\frac{2}{5} - \frac{3}{10}$ Respuesta: _____	5) $670,3 \cdot 13$ Respuesta: _____	6) $0,30 \cdot 5,3$ Respuesta: _____
7) $4\ 578\ 042 : 42$ Respuesta: _____	8) $(\frac{1}{4}) : 0,2$ Respuesta: _____	

Anexo 3. Validación de la selección del grupo DAM a través de medidas de CNB y cálculo mental.

Grado	Medida	DT	DAM	t
		Media (DE) (ms)	Media (DE) (ms)	
4to	EME	2807.880 (587.895)	3336.609 (744.656)	-2.01657
	EMCN	1932.183 (861.827)	2816.952 (1571.822)	-1.90396
	EMMA	3000.494 (881.471)	5261.360 (2404.433) **	-3.59096
	pendiente S	76.250 (323.118)	399.111 (220.454) *	-2.68821
	pendiente C	784.006 (968.544)	439.300 (764.152)	.92974
	pendiente D	-29.917 (383.117)	174.611 (2012.253)	-4.2409
5to	EME	2755.682 (619.215)	2992.470 (691.336)	-1.11298
	EMCN	1704.292 (378.759)	2183.178 (853.682) +	-2.10768
	EMMA	2892.216 (969.411)	4466.221 (1105.551) **	-4.65887
	pendiente S	299.625 (235.893)	230.000 (277.895)	.82835
	pendiente C	378.081 (356.529)	913.132 (868.058) +	-2.33424
	pendiente D	-121.781 (325.533)	8.800 (669.725)	-.72467
6to	EME	2391.824 (469.418)	2991.298 (419.748) **	-3.21919
	EMCN	1866.827 (707.311)	2256.923 (526.981)	-1.47280
	EMMA	2415.474 (836.568)	5381.408 (1520.046) **	-6.14536
	pendiente S	171.143 (153.777)	275.800 (234.451)	-1.32379
	pendiente C	273.921 (375.815)	397.630 (351.750)	-.81599

	pendiente D	-272.250 (673.669)	-316.950 (644.159)	.16314
7mo	EME	2025.960 (142.143)	2863.335 (728.942) **	-3.56265
	EMCN	1355.050 (371.702)	2091.260 (1035.424) +	-2.12968
	EMMA	2611.732 (1036.252)	4253.822 (1433.99) **	-3.01855
	pendiente S	308.150 (142.029)	366.000 (382.826)	-.45116
	pendiente C	151.810 (253.928)	597.125 (331.9) **	-3.47446
	pendiente D	-61.350 (227.506)	-327.292 (576.641)	1.36788
8vo	EME	1889.739 (402.859)	2443.543 (648.118) **	-4.12913
	EMCN	1363.349 (313.444)	1828.502 (632.688) **	-3.59313
	EMMA	2157.169 (599.636)	3654.838 (1126.899) **	-6.47550
	pendiente S	131.600 (117.684)	237.126 (252.167) +	-2.04981
	pendiente C	385.328 (274.628)	469.613 (598.487)	-.69023
	pendiente D	-86.480 (170.13)	-170.210 (452.665)	.91174
9no	EME	1972.932 (440.149)	2239.283 (509.183) **	-2.92582
	EMCN	1455.917 (468.773)	1702.723 (756.925)	-1.93728
	EMMA	2340.018 (791.663)	3475.205 (801.866) **	-7.65083
	pendiente S	160.829 (138.822)	275.995 (305.246) +	-2.31497
	pendiente C	336.288 (267.186)	421.086 (454.836)	-1.11529
	pendiente D	-106.195 (216.943)	-80.606 (378.062)	-.40605

Nota:

DAM: niños con dificultades en el aprendizaje de las matemáticas; DT: niños con desarrollo típico.

EME: Medida total de eficiencia en el test de Enumeración de Puntos.

EMCN: Medida total de eficiencia en el test de Comparación de Magnitudes Numéricas.

EMMA: Medida total de eficiencia en el test de Cálculo Mental.

pendiente S : pendiente de Subitización; pendiente C: pendiente de Conteo; pendiente D: pendiente de comparación de magnitudes.

** $p < .001$, * $p < .01$, + $p < .05$: diferencias significativas con respecto al grupo DT

Los valores de t representan la distancia medida en unidades de error estándar entre la diferencia entre las medias obtenida y la hipótesis nula de no diferencia; los valores de p representan la probabilidad de obtener el valor de t por azar.

Anexo 4: Entrevista Clínico-Genética

ESTUDIO CLINICO-GENETICO

Estimada (o):

Madre, padre, tutor o tutora, realizamos un estudio sobre la atención integral a los niños, niñas y adolescentes del Municipio Centro Habana. Nuestro objetivo es perfeccionar el trabajo preventivo hacia ellos, ampliar sus oportunidades y contribuir a ser más efectiva la orientación que Ud. y la escuela puede dar a su hijo. Para el cumplimiento de tales propósitos es indispensable su colaboración, por lo que le solicitamos responda con la mayor sinceridad a este cuestionario, que tiene un carácter estrictamente confidencial. Agradecemos por anticipado su valiosa ayuda.

Cuestionario a la madre, padre o tutor

1. IDENTIFICACION; Grado y Grupo:												
2. Número de tarjeta del menor												
2.1 Fecha de realización del cuestionario:												
3. Niño o adolescente. 1er.apellido						2do.apellido						
Nombre (s)						4. Fecha de nacimiento:						
Nombre y apellido del que da la información:						Parentesco con el menor:						
5. DIRECCION Calle o Carretera											No/Km	
Entre calles												
6. Ciudad o pueblo									Teléfono			
7. Municipio									8. Provincia			
9. Nombre de la Escuela												
10. Municipio						11. Área: 1 Urbana 2 Rural						
12. Área de salud						13. Edad:						
						13.1 Sexo:						
						13.2: Color de piel						

14.- La persona ha sido/es atendida en algún Servicio de Genética 1.Si___ 2.No___ 3.No sabe___

15.- Si respondió Si en la pregunta anterior, especifique en qué Centro ha sido o es atendido:

1.Centro Nacional de Genética___ 2.Hospital William Soler___ 3.Hospital Juan M Marquez___

4.Instituto de Neurología _____ 5.Servicio Prenatal González Coro___

6.Genética de su municipio _____ 7.Genética de su provincia_____ 8.Otro ____ 9.No sabe____

De responder 8.Otro, especifiqueCuál? _____

II. DATOS SOBRE LA MADRE EN EL PERIODO DEL EMBARAZO
(EVENTOS AMBIENTALES)

16.- Trabajaba 1.Si____ 2.No____ 3.No sabe____

17.- Si trabajaba especifique el tipo de trabajo_____

18. Edad de la madre (en el período del embarazo) 1.Menor 20 años____ 2.20-35 años ____
 3.36-38años_____ 4.mayor 40 años____

19. Enfermedades infecciosas de la madre durante el embarazo (De responder Si debe precisarse el(los) trimestre (s) del embarazo en que se produjo la enfermedad). 1.Si____ 2.No____

Enfermedad infecciosa	NO	SI	No Sabe	TRIMESTRES			
				PRIMERO	SEGUNDO	TERCERO	No sabe
3.Erupciones							
4.Rubéola							
5.Otras TORCH*							
6.Dengue							
7.Varicela							
8.Sífilis							

***TORCH (Toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes simple)**

20.- Ingestión de medicamentos por la madre durante el embarazo. No incluir tratamiento prenatal cubano establecido por el PAMI.

(Si la respuesta el SI especificar 1 nombre del medicamento, en el trimestre que lo consumió y el tiempo de ingestión). 1.Si ____ 2.No ____ 3.No Sabe ____

Medicamentos	TRIMESTRES				DIAS DE CONSUMO
	PRIMERO	SEGUNDO	TERCERO	NO SABE	
1.					
2.					
3.					

Hábitos tóxicos durante el embarazo

	1.NO	2.SI	3.No Sabe	TRIMESTRES			
				4. 1ero.	5. 2do.	6. 3ero.	7.No sabe
21.Bebidas alcohólicas							
22.Cigarro/Tabaco							
23.Otras Drogas*							

* Si refiere consumo de Narcóticos u otras drogas, especifique cuáles _____

24.- Exposición a calor intenso 1.Si____ 2.No____ 3.No sabe____

Si respondió Si, especifique tipo de calor 4.Sauna____ 5.Laboral____

6.Fiebre alta y mantenida____

25.- Recibió Radiaciones POR TRATAMIENTO (CANCER) o investigaciones médicas con sustancias radioactivas 1.Si____ 2.No____ 3.No sabe____

Si la respuesta el Si especifique trimestre 1.Primer____ 2.Segundo____ 3.Tercero____

4.No sabe____

Enfermedades Maternas durante el embarazo

___ Enfermedad	1.NO	2.SI	3.No Sabe	TRIMESTRES			
				4.PRIMERO	5.SEGUNDO	6.TERCERO	7.No sabe
26.Hipertensión							
27.Diabetes							
28.Tiroidismos							
29.Epilepsia							
30.Fenilcetonuria							
31.Sicklemlia							

(EVENTOS PERINATALES)

Otros eventos durante el embarazo	1.NO	2.SI	3.No Sabe	TRIMESTRES			
				4.PRIMER O	5.SEGUNDO	6.TERCERO	7.No sabe
32.Sangramiento							
33.Amenaza de aborto o parto pretérmino							
34.CIUR							
35.Oligo/ Polihidramnios							

36.- Movimientos fetales 1.Fuertes____ 2.Débiles____ 3.No sabe____

II. DATOS DEL PARTO Y DE LOS PRIMEROS 7 DIAS DE VIDA DEL NIÑO

- 37.- Edad gestacional al parto 1.Pretérmino____ 2.A término____
- 38.- Lugar del parto 1.Extrainstitucional ____ 2.Institucional____ 3.Dónde?_____
- 4.Si parto en institución especifique días de nacido al alta _____
- 39.- Tipo de nacimiento 1.Normal ____ 2.Instrumentado____ 3.Cesárea____

Del recién nacido

- 40.Peso 1.Menor 2500g ____ 2.Mayor 2500g 3.Macrofetos____
- 41.Talla____ cms
- 42.Circ.cefálica____ cms
- 43.- Color de la piel 1.Cianótico____ 2.Normal____ 3.Ictero intenso____ 4.No sabe____
- 44.- Llanto 1.Fuerte ____ 2.Débil ____ 3.Demorado____ 4.no sabe____
- 45.- Apgar al nacer 1.Menos de 5____ 2.De 6 a 10____ 1.No sabe____
- 46.- Apgar a los 5 minutos 1.Menos de 5____ 2.De 6 a 10____ 1.No sabe____

Complicaciones del recién nacido	1.SI	2.NO	3.NO SABE
47. Hemorragias			
48.Convulsiones			
49.Traumas perinatales			
50.Kerníctero			
51.Infecciones			
52.Incompatibilidad de grupos sanguíneos			

IV. DATOS RELACIONADOS CON EL NIÑO A PARTIR DEL 8vo. DIA DE VIDA

EVENTOS POSTNATALES

	1.SI	2.EDAD	3.NO	4.NO SABE
53.Infecciones del SNC (Meningitis, Meningoencefalitis)				
54.Traumas o accidentes				
55.Intoxicaciones con metales pesados (plomo, mercurio), medicamentos u otras				
56.Malnutrición severa				

57.Otras infecciones severas en el primer año de vida				
---	--	--	--	--

V. INTERROGATORIO Y EXAMEN FISICO AL PROPÓSITO (EVENTOS PRENATALES INESPECIFICOS Y GENETICOS)

58.-Otras Discapacidades en el propósito

	1.SI	2.EDAD	3.NO	4.NO SABE
1.Ciego				
2.Débil visual				
3.Sordo				
4.Hipoacusico				
5.Defectos motores totales o parciales				
6.Epileptico				

59.- Antecedentes de Retraso Mental en familiares del propósito 1.Si ____ 2.No ____

Si respondió Si, especificar:

Grado de parentesco	1.Si	2.No	3.No sabe	4.Cantidad
Madre				
Padre				
Hermanos				
Hijos				
Abuelos maternos				
Tios maternos				
Primos maternos (hasta 2da. generacion)				
Abuelos paternos				
Tios paternos				
Primos paternos (hasta 2da. generacion)				

60.- Consanguinidad en los padres del propósito 1.Si ____ 2.No ____ 3.No sabe ____

Anexo 5. Fórmulas de las medidas topológicas cerebrales: Estudio IV.

Medidas de integración:

Longitud de camino característica (Watts y Strogatz, 1998).

Corresponde al número promedio de conexiones nodo-nodo que deben considerarse para llegar de un nodo dado a otro cualesquiera en la red.

$$LCC = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} LCC_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1}$$

Donde LCC_i es la distancia promedio entre el nodo i y todos los demás nodos.

Eficiencia Global de la red (Latora y Marchiori, 2001).

Refleja cuánta información puede ser intercambiada de forma paralela (o al unísono) a través de toda una red.

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} EG_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1}$$

Donde EG_i es la eficiencia del nodo i .

Medidas de segregación:

Índice de Agrupamiento de la Red (Watts y Strogatz, 1998).

Refleja la tendencia inherente de los nodos de una red a agruparse en vecindarios estrictamente interconectados.

$$IA = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} IA_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$$

Donde IA_i es el índice de agrupamiento del nodo i ($IA_i=0$ para $k_i < 2$).

Eficiencia Local de la red (Latora y Marchiori, 2001).

Refleja la eficiencia global media que poseen todas las subredes locales contenidas en una red.

$$EL = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} EL_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} a_{ij} a_{in} [d_{jn}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)}$$

Donde EL_i es la eficiencia local del nodo i , y $d_{jh}(N_i)$ es el la longitud de camino más corto entre j y h que contiene solo vecinos de i .

Medidas Locales:

Centralidad normalizada de un nodo (Freeman, 1978).

Refleja la importancia específica que posee cada nodo en una red dada, teniendo en cuenta qué tan indispensable es este para que se mantenga el flujo de información entre nodos distantes en la red.

$$CN = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{P_{hj}(i)}{P_{hj}}$$

Donde P_{hj} es el número de caminos más cortos entre h y j , y $P_{hj}(i)$ es el número de caminos más cortos entre h y j que pasan por i .

Fuentes:

Latora, V., Marchiori, M., 2001. Efficient behavior of small-world networks. Phys. Rev. Lett. 87, 198701.

Watts, D.J., Strogatz, S.H., 1998. Collective dynamics of 'small-world' networks. Nature 393, 440–442.