

Estudio de las **Propiedades** **Morfométricas del** **Surco Intraparietal en** **Niños con Discalculia** **del Desarrollo con** **Déficits Específicos en** **el Proceso de** **Subitización**

Nancy Estévez Pérez

Departamento de Neurociencias
Educativas, Centro de
Neurociencias de Cuba. La Habana,
Cuba.

Yasser Alemán Gómez

Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón. Madrid, España.

Raysil Mosquera Suárez, Belkis Recio Morales, & Marisol Rodríguez Cápiro

Departamento de Neurociencias
Educativas, Centro de
Neurociencias de Cuba. La Habana,
Cuba.

Rogney Marine Isangue, & Joe Michel López Inguanzo

Departamento de Neuroinformática.
Centro de Neurociencias de Cuba. La
Habana, Cuba.

Mitchell Valdés Sosa

Departamento de Neurociencias
Cognitivas. Centro de Neurociencias de
Cuba. La Habana, Cuba.

Vivian Reigosa Crespo

Departamento de Neurociencias
Educativas, Centro de
Neurociencias de Cuba. La Habana,
Cuba.

Correspondencia: Dr. Nancy Estévez Pérez.
Centro de Neurociencias de Cuba, calle 190, 25
y 27. Cubanacán, Playa. La Habana, Cuba, CP:
11600. Correo electrónico:
nancy.estevez@cneuro.edu.cu

Resumen

Los estudios de neuroimágenes orientados a estudiar la asociación entre descriptores morfométricos cerebrales y la variabilidad individual en capacidades numéricas básicas que predicen el rendimiento aritmético, incluyendo niños con Discalculia del Desarrollo (DD), son escasos. Evidencias previas en sujetos con Síndrome de Turner sugieren que la profundidad y la longitud del Surco Intraparietal (SIP) pueden estar relacionadas con la presencia de déficits en el proceso de subitización presentes en sujetos con DD. El presente trabajo cuantificó la longitud, profundidad, volumen y área de superficie del segmento horizontal del Surco Intraparietal (SHSIP) y del Surco Central (SC), en niños con DD y controles y estudió la relación entre estos descriptores y las capacidades numéricas básicas de subitización, conteo y comparación de magnitudes. Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la profundidad, el volumen, el área de superficie cortical del SHSIP del Hemisferio Izquierdo (HI) y la profundidad del Surco Central del HI y el efecto de subitización. No se encontraron correlaciones entre los descriptores morfométricos con los efectos de conteo y comparación de cantidades.

Los niños DD mostraron mayor área de superficie y volumen del SIP izquierdo y mayor longitud del SHSIP bilateralmente, comparados con los controles. Los resultados sugieren la necesidad de caracterizar la arquitectura compleja de las redes cerebrales implicadas en el procesamiento numérico y la DD.

Palabras clave: Discalculia del desarrollo, surco intraparietal, subitización, conteo, comparación de cantidades, fluidez aritmética.

A Study of Intraparietal Sulcus' Morphometric Properties in Children with Developmental Dyscalculia Exhibiting Significant Subitizing Deficits

Summary

Neuroimaging studies aiming at the association between brain morphometric descriptors and individual variability in basic numerical abilities reported as useful predictors of arithmetic performance are scarce. Previous evidence in Turner Syndrome suggests the depth and length of the Intraparietal Sulcus (SIP) can be related to subitizing deficits present in DD. This paper quantified the length, depth, volume and surface area of the horizontal segment of the Intraparietal Sulcus (SHSIP) and the central sulcus (SC) in children with DD and controls and studied the relationship between these descriptors and subitizing, counting and magnitude comparison abilities. Statistically significant correlations among the depth, volume and cortical surface area of the SHSIP and the subitizing effect were found in the left hemisphere (HI). Significant correlations among the depth of the CS (HI) and subitizing were also found. No correlation between the morphometric descriptors and counting or comparison abilities were found.

DD children exhibited larger surface area and cortical volume of the left SIP and longer SHSIP bilaterally, compared to controls. The results suggest the need to characterize the complex architecture of the brain networks involved in numerical processing and DD.

Keywords: Developmental dyscalculia, intraparietal sulcus, subitizing, counting, magnitude comparison, arithmetic fluency.

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 (CNB): procesos de dominio específico, relacionados con el rendimiento aritmético que se consideran 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; Spelke & Kinzler, 2007) y el 9.35% (cuando se confirman déficits significativos en el cálculo mental, o fluidez aritmética) (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 significativamente por debajo de lo esperado en individuos de edad cronológica, coeficiente de inteligencia y escolaridad acordes a 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 [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 y sus propiedades.

Algunos estudios han descrito diferencias significativas en las propiedades anatómicas y funcionales de un grupo de regiones cerebrales, entre las que se destaca consistentemente el Surco Intraparietal (SIP); cuando se comparan niños con DD y controles (Dehaene, Piazza,

Pinel, & Cohen, 2003; Isaacs, Edmonds, Lucas, & Gadian, 2001, Kaufmann, Wood, & Rubinsten, 2011; Molko et al., 2004; Ranpura et al., 2013; Rotzer et al., 2008). Sin embargo, los trabajos de neuroimágenes orientados a estudiar la asociación entre los descriptores morfométricos de las regiones cerebrales y la variabilidad individual en las capacidades numéricas, incluido el extremo más pobre del rendimiento en dichas capacidades, son escasos (Barnea-Goraly, et al., 2005; Rykhlevskaia, Uddin, Kondos, & Menon, 2009). 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 característica del “cerebro discalculico” podrían emplearse como indicadores de riesgo en el pesquisaje universal de este trastorno del neurodesarrollo.

En este sentido, se ha reportado que CNB como la estimación instantánea y precisa de cantidades pequeñas (o proceso de subitización, del inglés: “*subitizing*”), el proceso de conteo y la comparación de cantidades (Kaufman, Lord, Reese, & Volkman, 1949; Mandler & Shebo, 1982; Moyer & Landauer, 1967; Piazza, Mechelli, Butterworth, & Price, 2002) constituyen predictores significativos del rendimiento matemático en el desarrollo (Reigosa-Crespo et al., 2013). Estas CNB podrían ser empleadas como marcadores conductuales de elección para el estudio de la arquitectura anátomo-funcional cerebral relacionada con el procesamiento numérico.

El modelo general de las arquitecturas neuroanatómica y cognitiva de procesamiento del número o Modelo del

Triple Código (MTC) (Dehaene & Cohen, 1995), modelo más reconocido en la actualidad por la comunidad científica (Kaufmann et al., 2011); propone que dos módulos diferentes subyacen a estas CNB. Uno de ellos, basado en un código auditivo-verbal de representación de las cantidades se especializa en el proceso de conteo. Otro, el Sistema Numérico Aproximado, basado en una representación analógica de las cantidades; subyace a los procesos de comparación de magnitudes, subitización y estimación aproximada de cantidades.

Disociaciones y dobles disociaciones entre déficits en estas CNB han sido reportadas. Se han descrito déficits 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, Dehaene, Spelke, y Cohen (2003) y niños con Síndrome Velocardiofacial (SVCF) (Simon et al., 2008). 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, Molko, Cohen y Dehaene (2004). Asimismo, en la DD se ha reportado disociación entre subitización y conteo (déficits en la subitización) (Moyer & Landauer, 1967; Schleifer & Landerl, 2010). Estos estudios apoyan el MTC.

En contraste, 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). Estas evidencias retan el MTC.

En particular, el proceso de subitización es de especial interés teórico. 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, Reynolds, Humberstone, & Butterworth, 2012; Reigosa-Crespo et al., 2013). Sin embargo no hay consenso con respecto a la naturaleza neurocognitiva de la subitización. Otros investigadores plantean que esta involucra procesos de dominio general: un sistema de dominio general dedicado al seguimiento de objetos (Kahneman, Treisman, & Gibbs, 1992; Trick & Pylyshyn, 1993); o un mecanismo involucrado en el reconocimiento de patrones familiares (Piazza, Fumarola, Chinello, & Melcher, 2011). Asimismo se han reportado déficits en la memoria de trabajo visuoespacial en niños con DD (Rotzer et al., 2009) y capacidad de memoria de trabajo visuoespacial inferior en escolares con DD pareados por capacidad intelectual con niños controles (Ashkenazi, Rosenberg-Lee, Tenison, & Menon, 2012).

Se ha intentado determinar la existencia de subsistemas cerebrales dedicados a las CNB a través de estudios de neuroimágenes. Un estudio de IRMf mostró que el proceso de estimación aproximada de cantidades produce actividad en circuitos fronto-parietales lateralizada al HD, mientras que el proceso de conteo activa áreas premotoras bilaterales y parieto-prefrontales lateralizadas al HI (Piazza, Mechelli, Price, & Butterworth, 2006).

Por otra parte, Ansari Lyons, Van Eimeren y Xu (2007) reportaron que la unión tempor-

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, Butterworth y Bahrami (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 Surco Intraparietal (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).

Finalmente, en sujetos con Síndrome de Turner, condición genética en la que se han reportado déficits marcados en el proceso de subitización en presencia de conteo y comparación de números conservada (Bruandet et al., 2004); 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. Estos estudios sugieren que los descriptores morfométricos profundidad y longitud del SIP, así como la latencia de la actividad del SIP pueden ser correlatos cerebrales de la presencia de déficits en el proceso de subitización, y por tanto, predictores del rendimiento numérico en el desarrollo.

Teniendo en cuenta las evidencias descritas, el presente estudio predice que se encontrarán asociaciones significativas entre los descriptores morfométricos longitud, profundidad, volumen y área de

superficie cortical del segmento horizontal del Surco Intraparietal (SIP), región considerada clave para la representación de las numerosidades; y las CNB subitización y distancia numérica. También se espera encontrar diferencias significativas entre los descriptores del SIP entre niños con DD que tienen déficits específicos en la CNB subitización y niños controles.

El presente estudio tomó como referencia el publicado por Molko et al. (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. Adicionalmente, la muestra de niños DD del presente estudio está conformada fundamentalmente por varones, replicando la proporción Masculino: Femenino encontrada en Cuba: 4:1; según Reigosa-Crespo y colaboradores., 2011. Se empleó de forma similar a Molko y cols (2004); un diseño de regiones de interés (ROI, del inglés *regions of interest*) para estudiar varias propiedades morfométricas del segmento horizontal del Surco Intraparietal en niños con DD; así como sus relaciones con las capacidades numéricas básicas de subitización, conteo y comparación de magnitudes.

Métodos

Participantes

Fueron evaluados 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 12 años (3ro a 8vo grados) y 8

escolares sanos (controles), pareados por edad, sexo y grado con el grupo DD (ver detalles de la muestra en la Tabla 1 y detalles de las CNB en cada muestra en la

Tabla 2). De todos estos escolares se obtuvieron imágenes anatómicas cerebrales.

Tabla 1

Descripción de la muestra. Estudio de morfometría del SIP.

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

Nota: La muestra estudiada incluyó escolares de 3ro a 8vo grados. **TR:** tiempos de reacción. **D.E.:** 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 2

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

Efectos	Controles		DD	
	Media	(D.E.)	Media	(D.E.)
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).

› Selección de la muestra

Los escolares con DD y déficits en el proceso de subitización, fueron identificados 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 Batería Numérica Básica (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 ≥ 80 al ser evaluados con la Edición Revisada de la Escala de Inteligencia para niños (Wechsler Intelligence Scale for Children: WISC-R) (Sattler, 1982).

Los niños con déficit específico en el proceso de subitización fueron identificados en una subpoblación de 60 escolares, de los 90 escolares estudiados, cuyo incremento del tiempo de reacción (TR) en el rango de subitización (1 a 3 puntos) en la tarea de enumeración de puntos fue de

846.7 ms como promedio (D.E.= 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 Matlab7. Este método, partiendo de una definición a priori por parte del usuario, permite identificar cuántas subpoblaciones existen a partir de la distribución de una variable dada. El EM determina el valor de la media y la D.E. de cada una de las (sub)distribuciones identificadas. Este caso se analizó la distribución de la diferencia del tiempo de reacción en la detección de 1 vs. 3 puntos de los 90 sujetos estudiados y se emplearon varias definiciones a priori del número de subpoblaciones. Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las subpoblaciones correspondientes a la solución para dos subpoblaciones.

La selección del grupo control se hizo sobre la población escolar general del municipio Centro Habana. Se aplicó una entrevista de detección de riesgo clínico-genético a los padres de todos los escolares evaluados, con el objetivo de excluir de la muestra niños que mostraran factores de riesgo de presentar síndromes genéticos. Se consideraron: Factores de Riesgo Genético (Presencia de algún síndrome genético), Factores de Riesgo Prenatales (Presencia de enfermedades infecciosas y hábitos tóxicos durante el embarazo, Edad de la madre en el momento del embarazo), Factores de riesgo perinatales (Parto prematuro, Peso al nacer, Tipo de parto), Factores de riesgo Postnatales (Presencia de enfermedades infecciosas del Sistema Nervioso Central, Accidentes o traumas craneales, Intoxicación con metales pesados, Malnutrición severa, Presencia de otras enfermedades infecciosas severas durante el primer año de vida).

Descripción de las Tareas

La BNB es una batería de test computarizados con control del tiempo de reacción por ítem, que incluye dos tests de CNB: 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).

› *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, además de 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.

› *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.

› *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.

› *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 (i.e., $5 < 7$, $7 > 5$). 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.

› *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.

Adquisición de IRM, pre-procesamiento 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). Se incluyó el surco central como estructura de referencia anatómica, siguiendo los argumentos de Molko y colaboradores (2004); pues no se ha descrito que la misma esté involucrada en el procesamiento del número (Arsalidou & Taylor, 2011).

4. Rectificación de la detección de las estructuras por inspección visual.

5. Obtención de los descriptores morfométricos: longitud, profundidad y volumen (Molko et al., 2003, 2004) y área de superficie de las ROI; a través del software BrainVisa (Mangin et al., 1995).

Además de los descriptores longitud, profundidad y volumen, anteriormente estudiados por Molko et al. (2003, 2004), se incluyó el área de superficie de las ROI pues 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).

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-Crespo et al. (2013) se 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 (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).

Análisis Estadístico

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.

› *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.

› *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.

Resultados

› *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 3, Figura 1). 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.

› *Análisis de los descriptores de las ROI entre grupos: SHSIP*

Se encontró mayor volumen y mayor área de superficie en el SHSIP izquierdo de los sujetos DD (Figura 2C y 2D, respectivamente). Se encontró también una diferencia significativa en la longitud 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 2B). No se detectaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la profundidad en ninguno de los dos hemisferios para el SHSIP.

Tabla 3.

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.

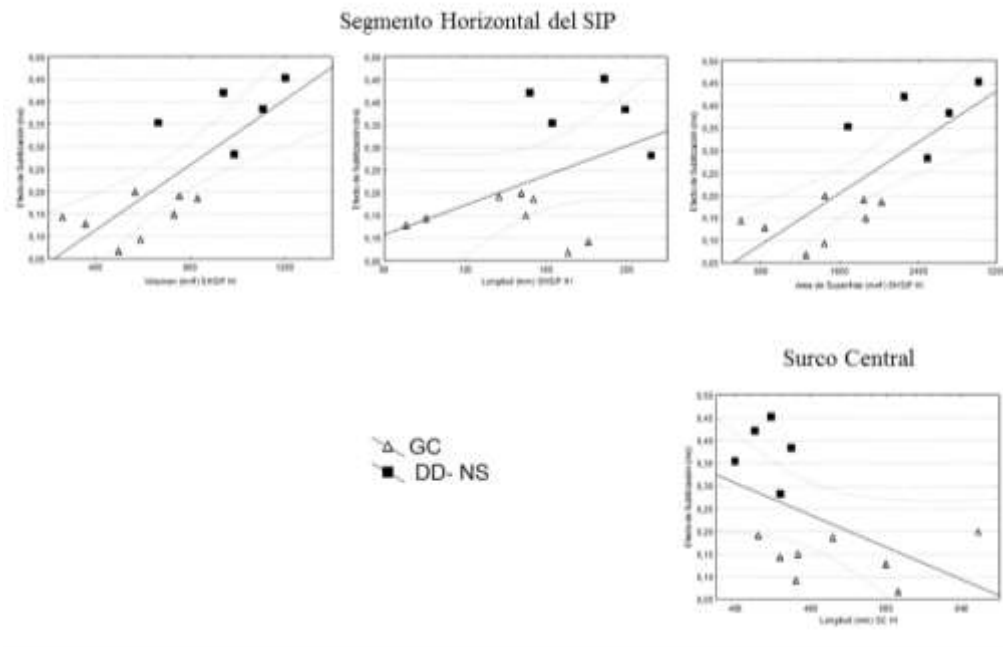


Figura 1. Correlaciones significativas entre el efecto de subitización y los descriptores morfométricos del Segmento Horizontal del Surco Intraparietal y el Surco Central. GC: grupo control; DD-NS: niños con DD y déficits significativos en el proceso de subitización.

» *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 2).

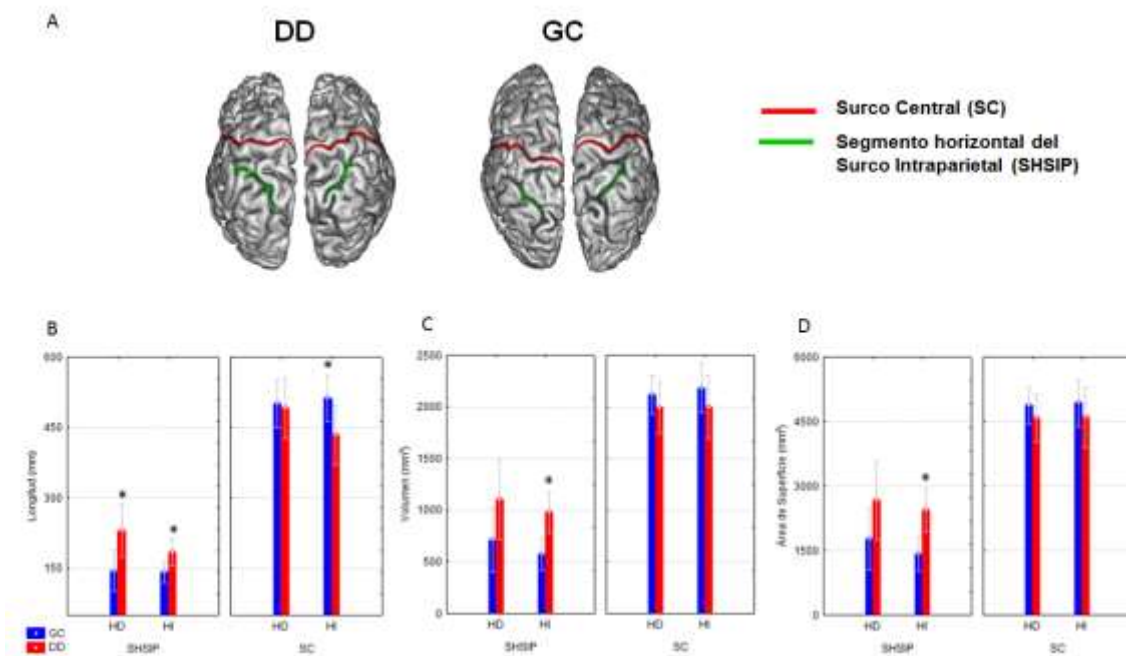


Figura 2. Resultados del estudio morfométrico de los surcos Intraparietal (Segmento Horizontal del SIP: SHSIP) y Central: SC; 4A) Localización de las regiones de interés estudiadas, representados en un cerebro de un sujeto DD y de un sujeto control (GC), en verde el SHSIP, en rojo el SC; 4B) longitud, C) volumen, D) 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.

» *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 4). 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 4).

Tabla 4.

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

Grupo	ROI	Descriptor Morfométrico	HI		HD	
			Media	(D.E.)	Media	(D.E.)
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	(346.600)

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.

Discusión

El presente trabajo encontró correlaciones estadísticamente significativas entre la profundidad, el volumen, el área de superficie cortical del SHSIP del Hemisferio Izquierdo (HI) y el efecto de subitización. También se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre este efecto y la profundidad del Surco Central del HI. No se encontraron correlaciones entre los descriptores morfométricos y los efectos de conteo y comparación de cantidades. El análisis de comparación grupal de los descriptores morfométricos arrojó que los niños DD mostraron mayor área de superficie y volumen del SIP izquierdo y mayor longitud del SHSIP bilateralmente, que el grupo control.

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. No hemos encontrado otros estudios de morfometría surcal dedicados a la comparación de niños con DD y controles, o al examen de las posibles covariaciones de estos descriptores morfométricos del sistema parietal con medidas conductuales del procesamiento numérico en el desarrollo típico o la DD.

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: 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.

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 et al. (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 Síndrome de Turner 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 trastorno del neurodesarrollo de origen prenatal (APA, 2013). 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 et al., 2009).

Se han reportado cambios en volumen cortical asociados a la Dislexia y a habilidades lectoras, que son explicados por aumentos en área de superficie cortical y no en el grosor cortical de las regiones (Frye et al., 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 área de superficie cortical 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 área de superficie cortical 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 volumen cortical (Dickerson et al., 2009). En contraposición, modificaciones relacionadas con la capacidad funcional de las regiones son más evidentes a través de medidas de área de superficie cortical (Ranpura et al., 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 área de superficie cortical y grosor cortical y aumento del volumen de materia blanca, 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 & 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, 2010).

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 colaboradores (2003) incluye solamente mujeres, ya que se trata de una muestra con Síndrome de Turner. 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, Omeran, Curtis, & Zilles, 1995; Chi, Dooling, & Gilles, 1977). La presencia de anomalías en el SIP en el Síndrome de Turner 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).

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 Síndrome de Turner de Molko et al. (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.

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. El efecto de subitización puede ser un marcador conductual útil de la presencia de modificaciones anatómicas asociadas a la presencia de DD y de la presencia del trastorno.

Nótese, no obstante, que la muestra incluida en este estudio es pequeña y que el grupo DD mostró una edad promedio mayor que el grupo control, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Con relación al tamaño de la muestra, es pequeña comparada con el estudio realizado por Molko et al. (2004), que incluyó 14 mujeres con Síndrome de Turner y 14 controles. La mayoría de los estudios de procesamiento numérico se han centrado en el análisis de neuroimágenes funcionales, un número menor se ha dedicado a análisis de la morfometría cerebral en la DD. En los estudios que han realizado análisis morfométricos cerebrales

en niños con DD se han incluido muestras de 12 niños con DD y controles (Rotzer et al., 2008); 23 niños con DD y controles (Rykhlevskaia et al., 2009); 11 niños DD y controles (Ranpura et al., 2013). Sin embargo; en dos de estos trabajos, a excepción del último, el diagnóstico de DD se realizó a partir del criterio de discrepancia entre la capacidad intelectual y el rendimiento académico y no a partir de pruebas de capacidades numéricas básicas con control de tiempo de reacción, como en el caso del presente estudio. En este, tamaño de la muestra estuvo 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; dado que la prevalencia encontrada en Cuba de DD (definida como déficits significativos en capacidades numéricas básicas) es de 3.4% (Reigosa-Crespo et al., 2011). Este tamaño de la muestra afecta el poder estadístico de los tests y también la generalización de los resultados a otras poblaciones de niños con DD; por tanto estos resultados y su alcance deben ser tomados con cautela.

Con relación a la diferencia de edad entre los grupos es importante señalar que los resultados obtenidos por los niños estudiados (grupo DD con mayor edad promedio que el grupo control), son consistentes con los estudios de trayectorias del neurodesarrollo típico de las propiedades morfométricas con la edad. Según Ranpura et al. (2013), con el desarrollo, los niños controles exhiben patrones típicos de disminución de área de superficie y grosor cortical y de aumento del volumen de materia blanca mientras que en

los niños con DD el tamaño de estos efectos es menor o invertido. Si los resultados obtenidos reflejaran únicamente el efecto de la diferencia de edad entre los grupos, dado que los niños DD son mayores como promedio que los controles, este grupo debería mostrar valores menores de ASC; o, incluso teniendo en cuenta la influencia de la patología sobre la estructura cerebral se podría esperar un aumento menor en los valores de los descriptores morfométricos o una disminución de los mismos con respecto a los controles, por lo que podrían no encontrarse diferencias significativas entre los grupos en el ASC. En contraste, los resultados de mayor área de superficie cortical descritos en los niños DD concuerdan con lo encontrado en niños DD por Ranpura y colaboradores, e indican que la variabilidad en las propiedades morfométricas estudiadas no puede ser explicada única y suficientemente por la diferencia de edad entre los grupos.

En general, estos resultados constituyen una contribución útil al conocimiento de las características anatómicas del SIP, una región vinculada sistemáticamente con el procesamiento numérico; y su relación con el proceso de subitización, un predictor conductual significativo del rendimiento académico. Estos resultados sugieren la necesidad de emplear medidas capaces de caracterizar la arquitectura compleja de las redes cerebrales para abordar el estudio de las bases cerebrales del procesamiento numérico y la DD. Futuros estudios incluyendo todo el cerebro y sus conexiones, o incluso; desde el enfoque topológico de abordaje de las redes cerebrales podrían permitir profundizar en la interpretación de estos resultados.

Referencias

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. En M. Ferrari, & L. Vuletic (Eds.), *The Developmental Relations among Mind, Brain and Education* (pp. 105-127). Nueva York: Springer. doi:10.1007/978-90-481-3666-7_5

Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (5a. ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.

Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., Curtis, M., & Zilles, K. (1995). The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*, *5*, 56-63. doi:10.1093/cercor/5.1.56

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. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.009

Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry: The methods. *Neuroimage*, *11*, 805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582

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

Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A.,...Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: A cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, *15*, 1848-1854. doi:10.1093/cercor/bhi062

Bruandet, M., Molko, N., Cohen, L., & Dehaene, S. (2004). A cognitive characterization of dyscalculia in Turner syndrome. *Neuropsychologia*, *42*(3), 288-298. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.007

Cutini, S., Scatturin, P., Basso, S., & Zorzi, M. (2013). Are the neural correlates of subitizing and estimation dissociable? An fNIRS investigation. *Neuroimage*, *85*(Pt 1), 391-399. doi: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. doi:10.1002/ana.410010109

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. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.08.024

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. doi:10.1037/0096-1523.20.5.958
- Dehaene, S., Piazza, M., Pinel, P., & Cohen, L. (2003). Three parietal circuits for number processing. *Cognitive Neuropsychology*, *20*, 487-506. doi:10.1080/02643290244000239
- 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 gyrification of striate and extrastriate cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *367*, 70-89. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19960325)367:1<70::AID-CNE6>3.0.CO;2-G
- 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. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.022
- Elbert, T., & Rockstroh, B. (2004). Reorganization of human cerebral cortex: the range of changes following use and injury. *Neuroscientist*, *10*(2), 129-141. doi:10.1177/1073858403262111
- 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. doi:10.1093/cercor/bhq010
- 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
- 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. doi:10.1016/j.jecp.2008.04.001
- 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. doi:10.1093/brain/124.9.1701
- Kahneman, D., Treisman, A., & Gibbs, B. (1992). The reviewing of object files: Object specific integration of information. *Cognitive Psychology*, *24*, 175-219. doi:10.1016/0010-0285(92)90007-O
- Kaufman, E. L., Lord, M. W., Reese, T. W., & Volkman, J. (1949). The discrimination of visual number. *American Journal of Psychology*, *62*, 498-525. doi:10.23707/1418556
- 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. doi:10.1080/87565641.2010.549884

Koontz, K. L., & Berch, D. B. (1996). Identifying simple numerical stimuli: Processing inefficiencies exhibited by arithmetic learning disabled children. *Learning*, 2, 1-23. doi:10.1080/135467996387525

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(6), 1753-1767. doi:10.1111/j.1467-8624.2010.01508.x

Lemer, C., Dehaene, S., Spelke, E., & Cohen, L. (2003). Approximate quantities and exact number words: Dissociable systems. *Neuropsychologia*, 41, 1942-1958. doi:10.1016/S0028-3932(03)00123-4

Mandler, G., & Shebo, B. J. (1982). Subitizing: An analysis of its component processes. *Journal of Experimental Psychology: General*, 111, 1-21. doi:10.1037/0096-3445.111.1.1

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. doi:10.1007/BF01250286

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. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00670-6

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. doi:10.1093/cercor/bhh042

Moyer, R., & Landauer, T. (1967). Time required for judgments of numerical inequality. *Nature*, 215, 1519-1520. doi:10.1038/2151519a0

Olson, E. C., & Walsh, C. A. (2002). Smooth, rough and upside-down neocortical development. *Current Opinion in Genetics & Development*, 12, 320-327. doi:10.1016/S0959-437X(02)00305-2

Piazza, M., Fumarola, A., Chinello, A., & Melcher, D. (2011). Subitizing reflects visuo-spatial object individuation capacity. *Cognition*, 121, 147-153. doi: 10.1016/j.Cognition.2011.05.007

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. doi:10.1006/nimg.2001.0980

Piazza, M., Mechelli, A., Price, C. J., & Butterworth, B. (2006). Exact and approximate judgements of visual and auditory numerosity: An fMRI study. *Brain Research*, 1106(1), 177-188. doi:10.1016/j.brainres.2006.05.104

Rakic, P. (1988). Specification of cerebral cortical areas. *Science*, 241, 170-176. doi:10.1126/science.3291116

- 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. doi: 10.1016/j.tine.2013.06.007
- 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), 649-666. 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. doi:10.1371/journal.pone.0079711
- Reigosa-Crespo, V., Valdés-Sosa, M., Butterworth, B., Estévez, N., Rodríguez, M., Santos, E.,...Lage, A. (2011). Basic numerical capacities and prevalence of developmental dyscalculia: The Havana survey. *Developmental Psychology*, 48(1), 123-135. doi: 10.1037/a0025356
- 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. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.08.045
- Rotzer, S., Loenneker, T., Kucian, K., Martin, E., Klaver, P., & von Aster, M. (2009). Dysfunctional neural network of spatial working memory contributes to developmental dyscalculia. *Neuropsychologia*, 47(13), 2859-2865. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.009
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3), 1059-1069. 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), 280-291. doi:10.1111/j.1467-7687.2010.00976.x
- 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. doi:10.1016/0278-2626(91)90072-G
- Shalev, R. S. (2004). Developmental dyscalculia. *Journal of Child Neurology*, 19(10), 765-771. Recuperado de <https://secure3.convio.net/pch/assets/pdfs/Dyscalculia-6.pdf>
- 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), 191-197. 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. doi:10.1017/S0954579405050364

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

Spelke, E. S., & Kinzler, K. D. (2007). Core knowledge. *Developmental Science*, 10, 89-96. doi:10.1111/j.1467-7687.2007.00569.x

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. doi: 10.1037/0096-1523.19.2.331

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. doi:10.1023/A:1013844811137

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. doi:10.1007/s00221-006-0732-z

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. doi:10.1002/hbm.10053