



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)**

**INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA (INB)**

**CONECTIVIDAD ELECTROENCEFALOGRÁFICA DURANTE UNA  
TAREA DE MEMORIA DE TRABAJO FONOLÓGICA EN NIÑOS  
CON TRASTORNO DE APRENDIZAJE INESPECÍFICO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

BENITO JAVIER MARTÍNEZ BRIONES

TUTORES PRINCIPALES

JORGE BOSCH BAYARD (INB)

THALÍA FERNÁNDEZ HARMONY (INB)

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

GINA LORENA QUIRARTE (INB)

ROLANDO BISCAY LIRIO (CIMAT)

UNAM CAMPUS JURQUILLA, QUERÉTARO — AGOSTO DE 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## RESUMEN

La memoria de trabajo (MT) se encuentra afectada en niños con trastorno de aprendizaje (TA). En esta tesis se caracterizaron el espectro de potencias y la conectividad electroencefalográfica de niños con TA inespecífico (TAI) y niños control (Ctrl) durante una tarea de MT fonológica. 19 niños con TAI y 21 niños Ctrl debían recordar 4 dígitos: en una condición de *baja-carga* de memoria los dígitos eran iguales, en la condición de *alta-carga* los dígitos eran diferentes. El EEG se registró en 19 electrodos (*S.I. 10-20*). Se tomaron ventanas de 800ms correspondientes al momento de retención del estímulo, y se estimó una distribución de corriente empleando un método de localización de fuentes (*s-Loreta*). Se seleccionaron 18 regiones de interés (*ROIs*) con un *análisis de componentes principales*. Se obtuvo el espectro de potencias en las 18 *ROIs* y se empleó una medida de *conectividad efectiva* entre *ROIs* (*coherencia efectiva aislada [ICOH]*). Resultados: Los niños con TAI tuvieron menos respuestas correctas en la condición de *alta-carga*, mostraron un EEG más lento, insuficiente supresión de actividad *alfa* y menor actividad *gamma* en áreas prefrontales, y presentaron menos conexiones desde áreas prefrontales izquierdas, desde el giro temporal medio izquierdo, y más conexiones desde el hemisferio derecho. Estos resultados muestran un diferente patrón electroencefalográfico en los niños con TAI, que podría contribuir a explicar los déficits de la MT que afectan su desempeño académico.

## SUMMARY

Working memory (WM) deficits are a main issue in learning disorders (LD). In this thesis, we examined the power spectrum and EEG connectivity of *unspecified* LD (ULD) children and healthy control (Ctrl) children during a WM task. 19 ULD-children and 21 Ctrl-children performed a phonological WM task. Children had to remember 4 digits: in a *light-load* memory condition (LLC) the digits were the same, in a *heavy-load* condition (HLC) they were different. The EEG was recorded at 19 electrodes (*10-20 system*), and 800ms samples corresponding to the retention moment of the WM task were selected. The current distribution was estimated with a source localization method (*s-Loreta*). 18 *regions of interests (ROIs)* were selected with a *principal component analysis*. We analyzed the power spectrum at the 18 *ROIs*, and employed a connectivity measure to find direct paths of information flow (*isolated effective coherence [ICOH]*) between the *ROIs*. Results: ULD-children had fewer correct responses than controls at the HLC. Showed a slower EEG, insufficient *alpha* activity suppression and less *gamma* activity in prefrontal areas. Had fewer connections from left prefrontal areas, from the left middle temporal gyrus, and more connections from the right hemisphere. These results show different EEG correlates in ULD-children that could contribute to explain the WM deficits that affect the performance in academic abilities.

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)*

*Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT): Becas 251309 y 597545*

*A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA): Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-IN204613)*

*A integrantes de la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo (UND): Héctor Belmont, María Elena Juárez y Teresa Álvarez*

*A Leonor Casanova*

*A mis tutores: Bosch y Thalita*

*A los integrantes de mi comité tutorial: Gina y Biscay*

*A los sujetos participantes (niños y sus padres), de este trabajo*

*A mis compañeros del laboratorio de psicofisiología: Sergio, Sonia, Milene, Lucero, Mauricio, Caty y Susana*

*A la Dra. Thalía Harmony*

*A mis padres: Aarón y Hortensia*

*A mi hermano David*

*A mis mejores amigos: Elisa, Hugo y Gerardo*

*A mi terapeuta: Salvador Aburto*

*A mis maestras de piano: Bárbara Díaz y Natalia Tibets*

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	<i>Página: 01</i>
1.1 <i>Digresión: La neuroimagen, el EEG y su aplicación en el estudio de la persona</i> .....	04
1.1.1 <i>El EEG y los potenciales relacionados a eventos (PREs)</i> .....	06
1.1.2 <i>El espectro de potencias del EEG</i> .....	07
1.1.3 <i>La conectividad</i> .....	09
1.2 <i>El EEG en reposo del niño sano y con trastorno de aprendizaje</i> .....	11
1.3 <i>El correlato neural de la memoria de trabajo: Contribuciones desde la neuroimagen y el EEG</i> .....	12
1.4 <i>Limitaciones del EEG y algunas soluciones</i> .....	22
1.5 <i>Planteamiento del problema</i> .....	27
2. JUSTIFICACIÓN .....	27
3. OBJETIVOS .....	28
4. HIPÓTESIS .....	29
5. MÉTODO .....	29
5.1 <i>Participantes</i> .....	30
5.2 <i>Tarea de memoria de trabajo</i> .....	31
5.3 <i>Registro del EEG</i> .....	33
5.4 <i>Análisis de datos</i> .....	33

5.4.1	<i>Técnica de conectividad efectiva: Isolated Effective Coherence (ICOH) .....</i>	34
5.4.2	<i>Selección de regiones de interés (ROIs) .....</i>	37
5.4.3	<i>Obtención del espectro de potencias y la conectividad .....</i>	41
6.	RESULTADOS .....	43
6.1	<i>Resultados conductuales .....</i>	44
6.2	<i>Resultados del EEG: Espectro de potencias .....</i>	46
6.3	<i>Resultados del EEG: Conectividad .....</i>	50
7.	DISCUSIÓN .....	61
7.1	<i>Caracterización del correlato electroencefalográfico de la MT fonológica en niños con TAI .....</i>	62
7.2	<i>Conclusiones .....</i>	74
7.3	<i>Limitaciones y recomendaciones .....</i>	75
8.	REFERENCIAS .....	77

# 1. INTRODUCCIÓN

El trastorno de aprendizaje (TA) es un trastorno del neurodesarrollo en el que la persona tiene un bajo desempeño — por debajo de lo esperado para la edad, escolaridad e inteligencia — en habilidades de lectura, escritura y/o aritmética; estas dificultades no son debidas a trastornos neurológicos, sensoriales o motores, e interfieren con el desempeño académico o con actividades de la vida diaria. Se han establecido varios subtipos del TA según las habilidades afectadas: el trastorno específico de la lectura (TL, también conocido como "dislexia"), el trastorno específico de la expresión escrita (TE, o "disgrafía"), el trastorno específico del cálculo (TC, o "discalculia") y el trastorno de aprendizaje inespecífico (TAI); este último incluye alteraciones en dos o tres de las habilidades mencionadas (APA, 2000).

Desde la psicología cognitiva se ha contribuido especialmente en el entendimiento del niño con TA. Desde este enfoque, Landerl, Fussenegger, Moll y Willburger (2009) examinan "factores cognitivos" subyacentes a los subtipos del TA (en particular estudiaron la dislexia y la discalculia), donde comparan una *hipótesis de dominios específicos*, que establece que en cada subtipo subyace la afectación de un factor cognitivo singular: en la dislexia sería en cuanto a procesos de análisis fonológico (ej. consciencia fonológica, memoria fonológica y acceso léxico); y en la discalculia sería en procesos de representación cognitiva de cantidades, lo cual impactaría en una defectuosa adquisición de la noción del número y su simbolización. Ello lo contraponen a una *hipótesis de déficit común*, en la que se plantea una afectación del análisis fonológico como subyacente a ambos tipos del TA, asumiendo que las dificultades en el cálculo se deben a los problemas de análisis fonológico, lo cual impactaría indirectamente en el desarrollo de habilidades de aritmética. Los autores mencionados, tras una investigación con una batería de pruebas cognitivas, rechazan esta última hipótesis, apoyando la noción de que los subtipos del TA implican afectación en

dominios cognitivos específicos — donde además concluyen que, para el caso del TAI, ambos factores cognitivos (el proceso fonológico y el proceso de representación cognitiva de cantidades) se encuentran afectados.

Desde caracterizaciones más amplias del estado cognoscitivo, en general se han identificado varios procesos afectados en los subtipos del TA — procesos de codificación de información fonológica o visual, la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo (MT) y las funciones ejecutivas (Johnson, Humphrey, Mellard, Woods y Swanson, 2010; Semrud-Clikeman, 2005; Vellutino, Fletcher, Snowling y Scanlon, 2004; Swanson y Siegel, 2001). Como dato importante, en los niños con TA, las dificultades de lecto-escritura y aritmética frecuentemente co-ocurren — es decir, el TAI es el subtipo más comúnmente encontrado del TA, y los procesos cognitivos usualmente afectados en el niño con TAI son la MT, la velocidad de procesamiento y la comprensión verbal (Willcutt et al., 2013).

La MT es un proceso cognitivo básico que se ha visto implicado mayormente en el TA — a la afectación de este proceso se le ha asignado un rol subyacente a las dificultades académicas propias del niño con TA, ello debido a que se ha encontrado consistentemente afectado (De Weerd, Desoete y Roeyers, 2012; Siegel y Ryan, 1989; Swanson y Siegel, 2001), cuenta con gran poder de discriminación entre niños con TA y niños normales (Pickering, 2006; Schuchardt, Bockmann, Bornemann y Maehler, 2013) y es un adecuado predictor de dificultades académicas futuras (Alloway, 2009).

La MT se define como la capacidad de almacenar, retener y manipular información durante períodos cortos de tiempo. Según el modelo (actualmente dominante), de Baddeley y Hitch (1974), este proceso cuenta con tres componentes: 1) el *ejecutivo central*, que posee un rol de control atencional, supervisión y administración de dos componentes cognitivos subordinados — 2) el *componente (o bucle) fonológico* y 3) el *componente visoespacial*. Se plantea que el *componente fonológico* permite la retención y evocación de información de tipo audio-verbal; y el *componente visoespacial* permite la manipulación y evocación de información de la modalidad visual en un plano espacial. Además, tras una revisión al modelo original, Baddeley (2000)



adicionó el componente episódico — con un rol de puente intermedio entre la MT y la memoria a largo plazo — que permitiría una síntesis de información multimodal junto con información almacenada en la memoria a largo plazo. No obstante, las investigaciones actuales sobre la MT y el TA se enfocan principalmente en los tres componentes originales, ello debido en parte a que el componente episódico ofrece mayores dificultades para ser estudiado (Schuchardt et al., 2013).

En los diferentes subtipos del TA se ha encontrado afectación de componentes específicos de la MT; sin embargo, hay cierta discrepancia entre estudios sobre qué componente se encuentra alterado en cada trastorno: en niños con TL y TE se ha encontrado tanto afectación del componente fonológico (Schuchardt, Maehler y Hasselhorn, 2008), como alteración de este componente en conjunto con el ejecutivo central (Jeffries y Everatt, 2004; Schuchardt et al., 2013; Swanson, 1999). En el caso de niños con TC, principalmente se ha observado una afectación del componente visoespacial (Schuchardt et al., 2008), otros estudios reportan afectación de este componente junto con el ejecutivo central (Mammarella, Lucangeli y Cornoldi, 2010; McLean y Hitch, 1999); y también se ha reportado alteración adicional del componente fonológico (Swanson y Sachse-Lee, 2001). No obstante, una crítica dirigida a los estudios que reportan afectación del ejecutivo central en el TL y TE, es que las pruebas con alta carga de este componente también implican una considerable demanda fonológica; y de hecho en un estudio en que se controló la influencia del componente fonológico (como covariable), no se encontró afectación del ejecutivo central entre niños con TL, TE, TC y niños control sanos. Esto sugiere que existe una relativa pureza en el componente fonológico, mayormente deficiente en los subtipos del TL y TE; y el componente visoespacial, afectado en el TC (Schuchardt et al., 2008) — hallazgo que parecería apoyar la hipótesis de dominios cognitivos específicos afectados en el TA (Landerl et al., 2009). Por último, para el caso del TAI, el hallazgo central es la afectación de los tres componentes, donde en mayor medida se ha encontrado afectado el componente fonológico (Schuchardt et al., 2008, Schuchardt et al., 2013).

El TA es un trastorno del neurodesarrollo en el que también se han identificado características neurofisiológicas específicas, ello en cuanto a correlatos de actividad eléctrica cerebral reconocidos con el electroencefalograma (EEG). Asimismo, el EEG en sí es una valiosa herramienta que aporta información sobre el sustrato funcional de procesos cognitivos como la MT (*véanse las secciones 1.1 y 1.2, a continuación*).

### **1.1 Digresión: La neuroimagen, el EEG y su aplicación en el estudio de la persona**

La neuroimagen es un área de las neurociencias que se encarga del estudio y visualización de la estructura y el modo de funcionamiento del cerebro (usualmente *in vivo*); incluye importantes aplicaciones clínicas como: la detección de anomalías estructurales en regiones del cerebro (ej. tumores, lesiones), así como la detección de anomalías en su actividad o modo de funcionamiento (ej. epilepsia, esquizofrenia, etc.). Las técnicas más utilizadas de neuroimagen son el EEG — técnica que ofrece información sobre patrones de actividad eléctrica cerebral — y la *resonancia magnética funcional* (IRMf) — que permite observar el consumo energético asociado a la actividad neuronal de regiones cerebrales específicas. Ambas cuentan con fortalezas y debilidades, por ello desde la década pasada se ha desarrollado el campo para utilizar estas técnicas de manera simultánea (Herrmann y Debener, 2008; Huster, Debener, Eichele y Herrmann, 2012).

La principal cualidad del EEG es su capacidad para detectar cambios temporales rápidos que suceden en el cerebro; el tejido cerebral incluye conjuntos de neuronas que se comunican a través de impulsos eléctricos, éstos se transmiten a lo largo de axones, son recibidos por otros grupos neuronales, y la suma resultante produce una actividad eléctrica que se puede detectar con electrodos ubicados sobre el cráneo. A la capacidad de detectar cambios rápidos en el tiempo se le conoce como una alta resolución temporal (este atributo también lo posee la técnica de magnetoencefalografía [MEG]), y el EEG en particular detecta cambios de corriente en

un orden de milisegundos (ms) — lo cual posibilita identificar aquellos eventos que se desenvuelven velozmente, tales como el procesamiento de imágenes visuales, la identificación de sonidos, e incluso aspectos asociados a procesos cognitivos superiores, como la memoria o la capacidad de solución de problemas (Herrmann y Debener, 2008).

Sin embargo, una debilidad del EEG es que posee una baja resolución espacial, ya que lo que registra cada electrodo no es propiamente la actividad eléctrica de neuronas ubicadas exactamente bajo él. Lo que se identifica es la sumatoria espacial y temporal de la actividad eléctrica de grandes masas de neuronas provenientes de sitios distantes de la corteza; y a esto se añade que el número de electrodos de registro es poco (de 19 a 256) en comparación con el número de sitios cerebrales posibles que generan la corriente. Asimismo, el voltaje registrado es una mezcla tanto de corrientes transmitidas entre neuronas por vía sináptica, como de corrientes esparcidas a través del medio conductor que es el cerebro; estas últimas obedeciendo no a eventos de comunicación sináptica, sino a propiedades pasivas de esparcimiento de corriente (propiedad que se conoce como *volumen conductor*); por lo que este último tipo de corriente no ofrece información de actividad neuronal sino que obstaculiza la interpretación de la verdadera comunicación sináptica. Finalmente, otra desventaja es que el EEG es aún menos preciso para identificar la actividad de regiones profundas (subcorticales) del cerebro, detectando principalmente lo que sucede en las áreas más cercanas al cráneo, es decir, la corteza cerebral. Debido a las razones mencionadas, el EEG carece de precisión espacial para identificar las estructuras cerebrales directamente implicadas en los eventos electrofisiológicos (Herrmann y Debener, 2008; Nunez y Srinivasan, 2006).

Por otro lado, la IRMf se encarga de registrar cambios en el oxígeno de la sangre consumido por las neuronas (éstas requieren de sustancias químicas para realizar sus funciones, siendo el oxígeno una de las más importantes); y este consumo energético sucede después de la actividad de comunicación neuronal eléctrica, momento en que se necesita del reabastecimiento de sustancias previamente utilizadas en la actividad neural. La fortaleza de la IRMf es el hecho de que permite identificar, con adecuada

precisión, las áreas cerebrales implicadas ya sea en procesos de funcionamiento basal (como el estado de reposo de la persona), así como procesos sensoriales o cognitivos; y a este atributo se le conoce como una alta resolución espacial (en el orden de los milímetros [mm]). Sin embargo, la IRMf es una técnica que adolece de una insuficiente resolución temporal — al ser un método indirecto que detecta una actividad hemodinámica posterior a la comunicación neuronal, y no puede detectar la actividad neuronal en sí — por lo que no puede identificar el orden de activación de diferentes áreas cerebrales implicadas en algún proceso o evento, y así puede perder de vista cierta actividad importante que sucedió de manera veloz (Herrmann y Debener, 2008).

Pese a las limitaciones mencionadas, en particular del EEG, actualmente existen métodos que ayudan a solucionar (parcialmente) sus defectos, y consideramos que contribuyen a respaldar la decisión de su implementación (estas soluciones se desarrollan en la *sección 1.4*). Por lo que en esta tesis nos enfocamos en indagar, con el EEG, el correlato electrofisiológico de la MT del niño con TA (*véase la sección 3*). A continuación se esbozan en breve algunas características y aplicaciones generales del EEG.

### *1.1.1 El EEG y los potenciales relacionados a eventos (PREs)*

Lo que principalmente se registra en cada electrodo, es un potencial eléctrico producido por la suma de miles de corrientes postsinápticas provenientes de neuronas piramidales corticales. El potencial eléctrico detectado es informativo por sí mismo; sin embargo, a éste se le suele dar un tratamiento posterior, ya sea mediante un análisis de sus ondas principales en el *dominio de la frecuencia* (*véase la sección 1.1.2*), o mediante la "promediación" de segmentos sincronizados a estímulos y/o respuestas de un sujeto, esto último para examinar cómo cambian las señales en el tiempo, *i.e. análisis en el dominio del tiempo* — aunque también existe una combinación de estas dos aproximaciones: el *análisis tiempo-frecuencia* (da Silva, 2011a). Una técnica dominante de análisis en el dominio del tiempo son los PREs — definidos como

cambios de voltaje generados por poblaciones neuronales e inducidos en respuesta a eventos o estímulos específicos (da Silva, 2011a) — que se dividen en dos categorías generales: los sensoriales o *exógenos* (también llamados *potenciales evocados*), que ocurren entre los primeros 100 ms tras la presentación de un estímulo; y los cognitivos o *endógenos*, que indican un procesamiento o tratamiento adicional de la información. Los potenciales eléctricos sincronizados a eventos tienen características temporales específicas, que con esta técnica se pueden resaltar al promediar varios segmentos que incluyen la repetición del mismo evento, y las ondas resultantes se describen en términos de latencia (característica de onda en función del tiempo tras la presentación de un estímulo [se mide en ms]), y amplitud (distancia de cresta a valle que se mide en microVolts [ $\mu\text{V}$ ], donde mayores amplitudes suelen indicar un mayor reclutamiento de poblaciones neuronales o una mayor sincronización neural).

Sin embargo, una limitación de los PREs en el estudio de la actividad cognitiva, es el hecho de que puede ser difícil detectar un procesamiento (en el dominio del tiempo) si éste no muestra una fase fija o relación temporal con un estímulo dado; por lo tanto, aquellos eventos cognitivos que no tienen un patrón temporal tan claro, pero sí características en frecuencias específicas, requieren de un análisis especial en el dominio de la frecuencia (da Silva, 2011a) — un ejemplo de ello es precisamente la capacidad de retención (dentro de la MT), que suele depender de una manipulación, sostenimiento y repetición interna de ítems (de modalidades específicas) sin un patrón temporal estricto (Baddeley y Hitch, 1974).

### *1.1.2 El espectro de potencias del EEG*

Las señales estacionarias se pueden descomponer en las sub-señales o frecuencias individuales que las componen; esto se logra con la transformación de Fourier: operación en la que una señal en el dominio del tiempo se convierte al dominio de la frecuencia, y cuyas frecuencias resultantes poseen valor informativo por sí mismas (se expresan en ciclos por segundo [Hz] y se pueden considerar desde 0 a 100 Hz o más).

El espectro de potencias — representación de la dominancia relativa de las diferentes frecuencias — del EEG humano, posee una predominancia de ondas lentas, y se suele dividir en varias bandas de frecuencias (división histórica de acuerdo a su implicación diferencial en aspectos de la conducta): usualmente agrupadas en las oscilaciones lentas *delta* (0-4 Hz) y *theta* (4-8 Hz), la oscilación *alfa* (8-12 Hz), y las oscilaciones rápidas *beta* (12-30 Hz) y *gamma* (>30 Hz). Las diferentes bandas de frecuencias — que a su vez algunos autores las han subdividido aún más (ej. *alfa baja*, de 8-10 Hz y *alfa alta*, de 11-12 Hz) — se manifiestan con una predominancia y topografía específica dependiendo del estado de la persona: con características particulares ya sea durante la vigilia relajada, en estado de somnolencia, durante el sueño (y sus sub-estados), durante la vigilia activa (incluyendo la actividad motora y cognoscitiva), así como dependiendo de la edad. A modo de ejemplo, es relevante hacer mención del ritmo *alfa* (éste fue el primer ritmo estudiado, por ser fácilmente reconocible según el estado de la persona); y cuya definición es la siguiente: actividad de 8 a 12 Hz (algunos autores lo consideran de 7.5-12.5 Hz) que se observa durante la vigilia en reposo (en el niño de alrededor de 5 años en adelante y el adulto), principalmente en las regiones posteriores del cerebro y en gradiente postero-anterior (mostrando mayor actividad en áreas occipitales); se aprecia mejor durante ojos cerrados, en condiciones de relajación y de relativa inactividad cognitiva, y se puede atenuar o bloquear con la apertura de ojos o al focalizar la atención o durante el esfuerzo mental (Chang, Schomer y Niedermeyer, 2011).

El espectro de potencias es de gran utilidad tanto en el estudio del estado de reposo de la persona — ésta es la técnica central del EEG *cuantitativo* (*EEGC*), donde se establecen normas espectrales para la persona sana (o con algún trastorno) según su edad y sexo — así como en el estudio de la cognición, *i.e.* el EEG durante tareas cognitivas, ya que diferentes frecuencias con su respectiva topografía se han correlacionado con actividades cognitivas específicas (da Silva, 2011b) — este último punto se elaborará más adelante, en referencia al espectro de potencias durante tareas cognitivas (véase la sección 1.3).

### 1.1.3 La conectividad

Los PREs y el espectro de potencias son formas valiosas de análisis del EEG; sin embargo, una crítica dirigida hacia estas técnicas (incluyendo técnicas que identifican la activación hemodinámica de áreas aisladas, como la IRMf), es el hecho de que el correlato neurofisiológico del estado de reposo o del procesamiento cognitivo, no sólo ocurre en áreas o grupos neuronales trabajando de manera independiente, sino que involucra la actividad vinculada de diferentes poblaciones neuronales que forman ensambles dinámicos con grados variables de relación (da Silva, 2011b). Como extensión a la aproximación de analizar la activación o el espectro de potencias en áreas aisladas (*i.e.* el estudio de la *segregación funcional*), el estudio de la *integración funcional* de áreas cerebrales que trabajan de manera coordinada ofrece especial relevancia (Sakkalis, 2011).

La investigación de la integración cerebral se enmarca en el estudio de la conectividad como método para indagar en el correlato neural de la conducta. Se han planteado tres tipos de conectividad cerebral (Lee, Harrison y Mechelli, 2003): conectividad anatómica, conectividad funcional y conectividad efectiva. El motivo con que se suele emplear la conectividad anatómica es de proveer restricciones biológicas estructurales que informen a los otros tipos de conectividad (no es posible estudiar este tipo de conectividad con el EEG). La conectividad funcional usualmente se estudia con el EEG, el MEG y la IRMf, e implica establecer relaciones estadísticas entre medidas de actividad cerebral provenientes de diferentes regiones, relaciones que se asume que indican interacciones funcionales entre las áreas del cerebro. Por último, en la conectividad efectiva se asume que se comparte un flujo y dirección de información desde un área hacia otra, y así se establece la influencia que un sitio neural ejerce sobre otro, ya sea de manera directa o indirecta (pasando por otros sitios intermedios); por lo que, si la conectividad funcional se encarga de la descripción de patrones de actividad neural, la conectividad efectiva va más allá, buscando establecer relaciones de dirección y causalidad al tratar de explicar la procedencia de las conexiones

(Friston, 1994; Sakkalis, 2011). Se ha notado que la conectividad efectiva es particularmente útil de estudiar con técnicas de alta resolución temporal como el EEG y el MEG, ya que la estimación de influencias y relaciones de causalidad dependen de modelar el instante de una variable como la suma ponderada de valores de otros instantes anteriores dentro de la serie temporal de esa variable y otras; por lo que técnicas de baja resolución temporal como la IRMf sufren particularmente debido a su considerable latencia en la recogida de señales (Sakkalis, 2011; Seth, Barrett y Barnett, 2015).

La conectividad, específicamente en el EEG, se considera como una relación entre señales, partiéndose del supuesto de que, si hay una alta correlación, por ejemplo, entre la actividad de dos electrodos ubicados sobre el cráneo, esto implica que ambos están conectados. Tal relación indicaría una conexión entre grupos neuronales, que se expresa en grados de similitud entre pares de valores obtenidos ya sea por análisis en el dominio del tiempo o en el dominio de la frecuencia. El estudio de la conectividad funcional en el EEG se realizaba inicialmente con la técnica de la *correlación*, y ésta se fue reemplazando por la técnica de la *coherencia*. Ambas técnicas examinan el grado de similitud entre las señales de los electrodos; y su diferencia principal yace en que la *correlación* se analiza en el dominio del tiempo — el valor de correlación obtenido depende de relaciones de fase y polaridad entre pares de señales provenientes de segmentos de tiempo específicos — y la *coherencia* se analiza en el dominio de la frecuencia — en ésta se comparan valores de potencia y relación de fase entre cada frecuencia de dos señales, asumiéndose que a mayor coherencia hay mayor conectividad (Thatcher, Biver y North, 2009).

Las técnicas mencionadas (*correlación* y *coherencia*) son los métodos dominantes para el estudio de la conectividad funcional en el EEG; sin embargo, la conectividad efectiva está ganando terreno tanto en la IRMf como en el EEG (Sakkalis, 2011; Seth, Barrett y Barnett, 2015). Una implementación dominante de conectividad efectiva se basa en la técnica de *causalidad de Granger* (*Granger-causality*), la cual asume una relación de causalidad desde una señal a otra cuando los atributos de la segunda señal son mejor



explicados por información previa de la primera, que por información anterior de sí misma. Esta técnica fue originalmente concebida en el dominio del tiempo, pero se le ha dado un tratamiento y desarrollo ulterior para analizar señales en el dominio de la frecuencia, así como para extender su alcance al considerar no sólo pares de señales, sino la contribución de varias señales consideradas dentro de un sistema, ello ya en forma de otras técnicas como la *coherencia parcial directa* (*partial directed coherence* [Baccalá y Sameshima, 2001; Sakkalis, 2011]) — la cual cuenta con una propiedad adicional que supera a la *coherencia* tradicional, y que será explorada en el marco de las limitaciones del EEG (véase la sección 1.4). Otro ejemplo de técnica de conectividad efectiva, similar a la *coherencia parcial directa*, pero que no está basada en la técnica de *causalidad de Granger*, es la *coherencia efectiva aislada* o *ICOH* (Pascual-Marqui et al., 2014); la cual será elaborada en las secciones 1.4 y 5.4.

## **1.2 El EEG en reposo del niño sano y con trastorno de aprendizaje**

El sistema nervioso del ser humano sufre múltiples cambios durante el desarrollo; esto se aprecia con diferentes medidas de neuroimagen que arrojan información sobre el estado o nivel de maduración cerebral — a modo de ejemplo: hay técnicas que permiten identificar cambios morfológicos del tejido cerebral (ej. imagen por resonancia magnética, incluyendo la modalidad funcional), otras permiten identificar patrones de mielinización y conectividad (*imagen por tensor de difusión*), identificar patrones de activación (IRMf); así como examinar la maduración en la actividad neurofisiológica, esto último usualmente con el EEG (Riviello, Nordli y Niedermeyer, 2011; Stiles y Jernigan, 2013).

Algunos cambios relevantes en el EEG en reposo, desde la niñez hasta la adolescencia, y limitándonos al rango de 5-16 años de edad, se pueden resumir de la siguiente manera: en la actividad electroencefalográfica se aprecia un incremento en la proporción de actividad de la banda *alfa*, así como una disminución en la actividad de ondas lentas (bandas *delta* y *theta*) — cambios progresivos que alcanzan una

estabilidad más o menos definitiva hasta los 16 años de edad, la cual se mantiene durante la adultez (Klimesch, 1999; Riviello, Nordli y Niedermeyer, 2011). Estos cambios se aprecian de manera especialmente marcada en la banda *alfa*, mostrando un incremento acelerado entre los 5 a 7 años de edad, con un sucesivo incremento, menos acentuado, de los 7 a los 12 años; mostrando además un incremento de la frecuencia en el pico *alfa* dominante — en niños de 7 años, el pico *alfa* se expresa en promedio en los 9 Hz; y este pico incrementa progresivamente hasta los 12 años, alcanzando los 10 Hz, y estableciéndose así como el pico dominante desde ese momento hasta la adultez (Klimesch, 1999).

En cuanto al EEG en reposo del niño con TA, se han identificado algunas características al compararlo con el niño sano, tales como una mayor presencia de actividad lenta, principalmente en la banda *theta*; así como una menor proporción de actividad tipo *alfa*, sobre todo en regiones posteriores. Tal patrón de actividad de hecho se considera similar a estadíos previos en el desarrollo del niño sano; hallazgo que ha impulsado la noción de considerar al TA con un tipo de retraso en la maduración electroencefalográfica (Chabot et al., 2001; Fernández et al., 2002; John et al., 1983). Por último, como dato complementario a lo anterior, se ha planteado que el proceso de MT depende especialmente de la madurez de la corteza prefrontal, ya que el *span* de memoria correlaciona positivamente con la madurez prefrontal (Klimesch, 1999; Sowell, Delis, Stiles y Jernigan, 2001), por lo que la afectación en la MT que muestra el niño con TA podría obedecer a la inmadurez electroencefalográfica misma.

### ***1.3 El correlato neural de la memoria de trabajo: Contribuciones desde la neuroimagen y el EEG***

El correlato neural de los procesos cognitivos se ha investigado con varias técnicas de neuroimagen (entre otras aproximaciones, tales como los estudios sobre lesiones cerebrales o dentro de los trastornos estudiados por la neuropsicología), y en esta sección se hará un bosquejo sobre el conocimiento del correlato neural de la MT, ello

mediante tres técnicas — la *tomografía por emisión de positrones* (TEP), la IRMf y el EEG.

En cuanto al correlato neural de la MT fonológica, con la TEP (técnica que detecta la actividad cerebral según el consumo de glucosa), en adultos sanos que respondían a una tarea de MT se identificó activación de las áreas de Brodmann (AB) frontales 44 y 6 del hemisferio izquierdo (correspondientes al área de Broca y a la corteza premotora, respectivamente), además del giro supramarginal (AB 40) de la corteza parietal posterior del hemisferio izquierdo (Paulesu, Frith y Frackowiak, 1993). En la memoria visoespacial, por otro lado, se ha identificado activación de áreas frontales del hemisferio derecho (AB 47 y 6), del área parietal posterior derecha (AB 40) y de un área occipital (AB 19) derecha (Jonides et al., 1993). Por último, en cuanto al ejecutivo central, se ha encontrado activación de áreas prefrontales dorsolaterales (Smith y Jonides, 1997). Estos hallazgos han sido confirmados con la IRMf, en la que también se ha identificado a la corteza prefrontal medial como implicada en la MT — y ello ha dado pie al planteamiento de una red funcional de la MT que involucra conexiones entre áreas prefrontales y áreas posteriores de asociación (Michels et al., 2010; Pessoa, Gutierrez, Bandettini y Ungerleider, 2002).

Una forma relevante de estudiar la MT es comparando la retención de varias cantidades de ítems, donde se considera que una mayor cantidad de ítems requiere de una *alta-carga* de memoria y una menor cantidad de ítems requiere de una *baja-carga* de memoria. Con la IRMf se ha encontrado que ante mayores cargas de memoria hay mayor activación de áreas prefrontales y del área parietal posterior. Asimismo, en un estudio de conectividad en IRMf con *path analysis* (análisis del camino), en mayores cargas se encontraron mayores conexiones fronto-parietales y prefronto-prefrontales; proponiéndose que las primeras conexiones corresponden a un reclutamiento específico del componente de retención de la memoria, y que las segundas corresponden a un reclutamiento del proceso ejecutivo central (Honey et al., 2002). En sintonía con lo anteriormente dicho, en una revisión a los estudios de MT con IRMf, se llegó a la conclusión de que la red neurocognitiva de la MT involucra la activación de

las siguientes áreas: giros frontales medial e inferior, la corteza cingulada anterior, la corteza premotora y la corteza parietal posterior (Fletcher y Henson, 2001).

La MT también ha sido estudiada con el EEG, técnica que (como se mencionó en la *sección 1.1*) ofrece la ventaja de un estudio más directo de la actividad neural (a diferencia de la IRMf y la TEP, ya que estas examinan parámetros de carácter más indirecto como la respuesta hemodinámica cerebral y el consumo de glucosa, respectivamente). Sin embargo, aunque al EEG se le considera con una adecuada resolución temporal, éste posee una pobre resolución espacial, ya que únicamente el 50% de la actividad eléctrica identificada por un electrodo es producida por generadores de corriente ubicados bajo el sitio de registro; y otra consideración es que aproximadamente 6 cm<sup>2</sup> de corteza bajo un electrodo de registro debe estar sincrónicamente activa para poder ser registrada por el electrodo (Nunez y Srinivasan, 2006; Thatcher et al., 2009). De acuerdo con lo anterior, los hallazgos que ofrece el EEG, naturalmente no son tan precisos como las técnicas anteriores en cuanto a la delimitación de estructuras cerebrales.

En los PREs (como técnica de estudio del proceso cognitivo), un incremento positivo de amplitud, que ocurre a una latencia de alrededor de 300 ms (también llamado componente *P300*) tras la presentación de estímulos de carácter novedoso, ha sido asociado a la MT; ello debido a que este componente suele aparecer con mayor claridad tras la presentación de ítems exitosamente recordados, por lo que se le ha otorgado un rol de "actualización de la memoria" (Picton, 1992). Sin embargo, ya que este componente se presenta ante estímulos generales de naturaleza novedosa más allá de la memoria (identificándose claramente en el paradigma *oddball*), parece poseer un rol más general de carácter atencional. Asimismo, una conclusión a la que se ha llegado con los PREs en el estudio de la MT, es que la actividad neurofisiológica correlativa de este proceso, no posee una relación temporal estricta con el estímulo, sugiriéndose entonces, como más apropiado, examinar la activación de áreas cerebrales (con las técnicas mencionadas de TEP e IRMf), o dentro del EEG mismo —

analizar características de corriente como la amplitud, el espectro de potencias, así como examinar la conectividad entre regiones de interés (da Silva, 2011b).

El estudio del espectro de potencias del EEG durante tareas cognitivas, ha revelado que las bandas *theta*, *alfa* y *gamma* están implicadas en el procesamiento de información; en el EEG durante tareas, especialmente de atención y MT, indicadores de buena ejecución son un incremento en la potencia *theta* frontal y un decremento (desincronización) de la actividad *alfa* (Klimesch, 1999), contrastando con lo que ocurre durante el estado de reposo, donde una menor actividad *theta* y una mayor actividad *alfa* son indicadores de salud o normalidad.

En revisiones relevantes del EEG durante tareas cognitivas (da Silva, 2011b; Klimesch, 1999), a la actividad *theta* se le ha implicado tanto en un requerimiento de mayor control atencional como en componentes de la memoria: la codificación, el mantenimiento de ítems, el reconocimiento de ítems, y la posterior evocación, encontrándose además una mayor actividad *theta* en mayores cargas de memoria. A la *desincronización* (disminución) de la actividad *alfa* se le ha asignado principalmente un rol de modulación de procesos atencionales — donde la disminución de la potencia *alfa* se ha implicado en un control de procesos inhibitorios (para filtrar procesamientos irrelevantes), decremento de actividad que a su vez se ha planteado como correlato de focalización de la atención para optimizar el procesamiento de la información relevante. Por último, la actividad *gamma* se ha implicado tanto en procesos perceptuales como cognitivos, especialmente de atención y memoria, donde a la actividad *gamma* de áreas occipitales se le ha asignado un rol de integración de rasgos visuales, así como un mantenimiento visual de varios ítems en la MT (Howard et al., 2003; Tallon-Baudry, Kreiter y Bertrand, 1999).

En cuanto a estudios específicos de la MT en adultos sanos, se ha encontrado que el decremento de *alfa* es selectivo hacia regiones posteriores del cerebro, incluso identificándose un incremento de *alfa* en regiones prefrontales (Gevins, Smith, McEvoy y Yu, 1997; Sauseng et al., 2005a). En un estudio de MT fonológica en que se comparaba la retención de ítems verbales respecto a otros ítems, se encontró mayor

actividad *theta* global bilateral, mayor *alfa* frontal, mayor *beta* frontal-medial y parietal, así como mayor actividad *gamma* en áreas centrales (Hwang et al., 2005). Para el mantenimiento de múltiples ítems en la MT; ante mayores cargas de memoria, principalmente se ha implicado una mayor potencia *theta* frontal (Jensen y Tesche, 2002), menor *alfa* en regiones centrales y posteriores (Gevins, Smith, McEvoy y Yu, 1997); así como las bandas *beta* y *gamma* en áreas frontales y parietales posteriores, donde a estas dos últimas bandas se les ha implicado en un *ensayo subvocal* como retención activa de ítems verbales en la memoria (Howard et al., 2003; Hwang et al., 2005; Tallon-Baudry, Kreiter y Bertrand, 1999).

El espectro de potencias del EEG también se ha estudiado en niños, comparando su ejecución con adultos. Fernández et al. (2002) analizaron la potencia durante una tarea de MT, encontrando lo siguiente: menor actividad en niños (respecto a adultos) en frecuencias *delta* de áreas prefrontales, que los autores explican como un signo de inmadurez de procesos inhibitorios del sistema ejecutivo central. Tanto en niños como adultos encuentran mayor actividad en frecuencias de 3.9 y 4.6 Hz (correspondientes a la banda *theta*) en el lóbulo frontal izquierdo; y lo explican como un reclutamiento del componente fonológico de la MT (ya aparentemente maduro en el niño). En niños (respecto a adultos) encuentran mayor actividad en la frecuencia de 5.46 Hz (perteneciente a *theta*) en áreas prefrontales; y lo explican como un mayor requerimiento de recursos atencionales. Por último, en niños encuentran mayor actividad en *alfa-baja* (8.58 y 9.36 Hz) y menor en *beta-baja* (12.48, 13.26 y 14.82 Hz) respecto a adultos, lo cual interpretan en términos de diferentes modos de inhibición de información irrelevante (en que los niños reclutan frecuencias *alfa* en lugar de frecuencias *beta* para realizar este proceso).

Otro estudio relevante, no de MT, sino con una tarea de discriminación fonológica en que se comparó a niños disléxicos con niños sanos (Rippon y Brunswick, 2000), se encontró en el niño con dislexia mayor actividad *alfa*, mayor actividad *theta* frontal y mayor actividad *beta* parietooccipital del hemisferio derecho. Los autores explican estos patrones de mayor actividad como una forma de "sobrerreacción" o compensación de

los procesos cognitivos implicados en la tarea fonológica, posiblemente debida a inmadurez cortical. Asimismo, relacionan la mayor potencia *theta* con un inefectivo y poco económico uso del sistema atencional implícito en la ejecución de la tarea.

Los hallazgos del espectro de potencias durante tareas de MT son interesantes por sí mismos; pero cabe mencionar que, en la comparación de cargas de MT, en un estudio relevante no se encontraron diferencias en la potencia *theta* entre cargas de memoria, pero sí en la coherencia *theta* (Payne y Kounios, 2009); los autores asumen que las interacciones o conectividad entre las regiones son más importantes para la MT que el voltaje de las oscilaciones tomadas de manera aislada. Sin minimizar las aportaciones obtenidas mediante el análisis del espectro de potencias en áreas aisladas, el estudio de la conectividad en el EEG ofrece especial relevancia. Como se mencionó anteriormente (*sección 1.1.3*), a la conectividad en el EEG se le considera como una relación entre señales (asumiendo que una alta correlación entre los valores de dos electrodos indica que los electrodos están conectados). El estudio de la conectividad electroencefalográfica durante la ejecución de tareas de MT se ha realizado principalmente con la técnica de la *coherencia*, como técnica de conectividad funcional. En ésta se examina, en el dominio de la frecuencia, la actividad entre pares de electrodos y se obtienen valores normalizados (que se mueven de 0 a 1) que indican el grado de estabilidad en las relaciones de potencia y fase entre frecuencias específicas de cada par de señales, asumiendo que si las dos señales tienen una alta estabilidad en su relación de fase en una frecuencia dada, entonces hay una alta *coherencia*, siendo entonces esta última una medida estadística de relación de conectividad entre señales (Thatcher, Biver y North, 2009).

En un estudio de *coherencia* durante una tarea de MT en adultos sanos, se encontró una alta sincronización en la frecuencia *theta* entre áreas prefrontales y áreas parietales posteriores (Sarnthein, Petsche, Rappelsberger, Shaw y von Stein, 1998), y esta sincronización también apareció en la banda *gamma*; sin embargo, los autores interpretan la conectividad *gamma* como implicada en roles perceptuales y atencionales ya que esta *coherencia* se observó en las fases de percepción y retención

de la tarea. Asimismo, en otro estudio relevante (Sauseng, Klimesch, Schabus y Doppelmayr, 2005b), un resultado encontrado fue una mayor *coherencia* fronto-frontal y fronto-parietal en la banda *theta* ante mayores cargas de memoria.

Payne y Kounios (2009) examinaron la *coherencia* y el espectro de potencias en una tarea de MT fonológica, encontrando más conexiones *theta* entre un área frontal medial y áreas temporo-parietales izquierdas ante mayores cargas de memoria; así como mayor *coherencia alfa* entre un área parietal medial (Pz, dentro del sistema 10-20) y áreas temporales izquierdas en mayores cargas de memoria. Los autores proponen que la *coherencia theta* es un factor de modulación de la atención, asumiendo que su mayor presencia en mayores cargas obedece a una mayor demanda atencional; y que la *coherencia alfa* está implicada en una contención/inhibición sensorial en apoyo a la retención de la memoria, mostrando mayor presencia en el hemisferio izquierdo por la manipulación de ítems verbales.

Además, en un estudio de *coherencia* en niños, se examinó una tarea de MT en niños de 8 meses de edad que fueron evaluados más adelante al tener 4 años, y se encontró una reducción en la *coherencia* del EEG a los 4 años — donde a los 8 meses de edad se observaron relaciones entre todos los electrodos, y a los 4 años se encontró una restricción en las relaciones de *coherencia* entre áreas frontales mediales y áreas temporales posteriores, así como entre áreas frontales mediales y áreas occipitales posteriores; lo cual fue interpretado como una focalización y especialización de la actividad eléctrica correlativa a la MT durante el desarrollo del niño (Bell y Wolfe, 2007).

Los estudios mencionados arrastran en mayor o menor medida los problemas propios de las limitaciones de las técnicas de neuroimagen, del EEG y de las técnicas de conectividad empleadas (los problemas particulares del EEG y sus posibles soluciones se desglosarán en la *sección 1.4*). No obstante, para cerrar este capítulo sobre el correlato neural del proceso cognitivo, exploraremos lo hasta ahora encontrado con métodos de conectividad efectiva. Como se mencionó en la *sección 1.1.3*, con la conectividad efectiva se busca estudiar la interacción cerebral en cuanto a la influencia



que algún área (o nodo) de una red neural ejerce sobre otro para establecer relaciones de causalidad.

En estrecha relación con la conectividad efectiva se encuentran los llamados procesos de *arriba-abajo* (*top-down*) y de *abajo-arriba* (*bottom-up*) en la cognición. En términos generales, al proceso de *arriba-abajo* se le considera como un mecanismo de orientación dirigida a metas, e implica procesos como el control atencional o el *ejecutivo central* (dentro de la MT), y subyace a la orientación consciente de la persona hacia los estímulos o procesamientos relevantes de la situación. Por otro lado, un proceso de *abajo-arriba* es una actividad complementaria (que compite con el procesamiento *arriba-abajo*) en que el estímulo es el que guía la atención y pone en marcha la codificación de la información (Beck y Kastner, 2009; Miller y D'Esposito, 2005). Estos dos procesos se han estudiado, ya sea en animales o en humanos, principalmente con tareas de percepción visual, atención y MT; y se han propuesto correlatos neurales subyacentes a ambos procesos. Sin embargo, se ha reconocido que estos dos constructos son difíciles de aislar y estudiar, y que en general existen más especulaciones que evidencia sobre su correlato neural (Beck y Kastner, 2009; Miller y D'Esposito, 2005). Sin ignorar la nota de cautela mencionada, algunos hallazgos reconocidos son: a) que las áreas prefrontales ejercen una influencia *top-down* hacia áreas parietales posteriores y occipitales ante mayores demandas de control atencional; b) que en toda tarea cognitiva también están presentes influencias *bottom-up*, principalmente desde áreas parietales y occipitales hacia áreas anteriores del cerebro; c) que las personas con lesiones prefrontales muestran más activación en áreas posteriores del cerebro; d) que se ha reconocido que los *campos oculares frontales* (*frontal eye fields*) ubicados en las áreas frontales superiores-mediales (Miller y D'Esposito, 2005) son un área con un rol especial en la orientación *top-down* de la atención; e) que se reconocen en monos una sincronía *top-down* de áreas prefrontales hacia áreas parietales en frecuencias *gamma 1* (22-34 Hz) y una sincronía *bottom-up* de áreas parietales posteriores hacia áreas prefrontales en frecuencias más rápidas tipo *gamma 2* (35-55 Hz) (Buschman y Miller, 2007); y por último, f) ya que se ha planteado que el proceso de MT depende especialmente de la madurez de la corteza

prefrontal (Klimesch, 1999), desde líneas adicionales de investigación con técnicas de neuroimagen, se ha concebido la noción de un desarrollo *top-down* estructural y de conectividad en áreas prefrontales y áreas posteriores del cerebro durante el desarrollo, especialmente de la niñez hacia la adolescencia (Bitan, Cheon, Lu, Burman y Booth, 2008; Sowell, Delis, Stiles y Jernigan, 2001).

Incluso en varios de los estudios con EEG mencionados anteriormente, se ha hablado con relativa facilidad de estos procesos *top-down* y *bottom-up* (da Silva, 2011b; Payne y Kounios, 2009), pero los métodos empleados podrían no ser los óptimos, y se ha planteado que con técnicas de conectividad efectiva se podría avanzar especialmente en el conocimiento de estos procesos, ya que permiten obtener información sobre la dirección causal de las interacciones entre las áreas cerebrales para así esclarecer el origen de las relaciones (Miller y D'Esposito, 2005); y como se verá a continuación, las publicaciones de conectividad efectiva no son tímidas en hacer uso de estos conceptos.

En cuanto a hallazgos con técnicas de conectividad efectiva durante tareas de MT, en un estudio con IRMf en adultos jóvenes (Manelis y Reder, 2014) se comparó la conectividad entre tres momentos de la tarea; durante un momento de retención, un momento de preparación previa a la retención y durante un reposo; un hallazgo relevante es que los patrones de conectividad fueron similares entre la condición de retención y de preparación ante la tarea, y que éstos sí fueron diferentes respecto a la condición de reposo. Los autores plantean que la conectividad implicada en la preparación posee un rol de pre-activación y reclutamiento de las redes neurales implicadas en la ejecución de la tarea, redes concebidas como el correlato a la asignación de reglas e intenciones como componentes de regulación *top-down*. Otro estudio, también con IRMf (Heinzel, Lorenz, Duong y Rapp, 2017) en que se examinó la conectividad efectiva de la MT comparando adultos jóvenes con adultos mayores, se encontró que en la vejez hay una reducción en conexiones desde áreas prefrontales dorsolaterales hacia áreas parietales posteriores inferiores ante mayores cargas de

memoria, hallazgo que adjudican a una modulación deficiente de control *top-down* durante la vejez.

Por último, en estudios de conectividad efectiva durante tareas de análisis lingüístico (discriminación fonológica y ortográfica), señalaremos dos publicaciones realizadas por un mismo grupo de investigación. Primero, Bitan et al. (2006) analizaron cambios de conectividad efectiva con IRMf durante el desarrollo, comparando a niños de 9-12 años con adultos, y en los niños (respecto a los adultos) encontró menos influencias desde el giro frontal inferior izquierdo hacia áreas temporales y áreas parietales posteriores izquierdas; los autores le adjudicaron al área frontal inferior izquierda un rol de control *top-down* lingüístico en el reclutamiento de áreas temporales para el procesamiento fonológico y del área parietal posterior para el procesamiento ortográfico. En otro trabajo (Bitan et al., 2007) en el que se estudió únicamente a niños entre las edades de 9 a 15 años, se realizaron comparaciones entre activación de áreas y conectividad efectiva (con IRMf); un primer hallazgo fue una confirmación del trabajo anterior: el hecho de que la conectividad desde el giro frontal inferior izquierdo aumenta con la edad; sin embargo otro hallazgo de carácter contra-intuitivo, fue que la activación y la conectividad no necesariamente van a la par, ya que encuentran más activación del área parietal posterior izquierda en mayores edades, pero no encuentran cambios de conectividad entre ésta y otras regiones; los autores plantean que los cambios de maduración dentro de una región cortical no necesariamente implican un incremento en su interacción con otras regiones. Este hallazgo que pone de manifiesto que hay diferencias entre activación y conectividad es interesante, y será retomado en nuestra discusión.

De acuerdo a la revisión anterior sobre el EEG en tareas de MT — y considerando especialmente la comparación del EEG entre niños y adultos (Fernández et al., 2002); el EEG durante una tarea fonológica en niños disléxicos (Rippon y Brunswick, 2000); los hallazgos de Bell y Wolfe (2007) en que se comparan niños en dos edades diferentes, así como el hecho de que el EEG en reposo del niño con TA muestra características de inmadurez (Chabot et al., 2001) —, consideramos que de momento

no se cuenta con hipótesis sobre lo esperable en el estado de conectividad de la MT de niños con TA; y en cuanto al espectro de potencias, consideramos que en el niño con TA (respecto a un modelo de niño control sano), podríamos esperar características como una mayor actividad *theta* (obedeciendo a un mayor requerimiento de control atencional) y una mayor actividad *alfa* (obedeciendo a una insuficiente supresión de estímulos irrelevantes o insuficiente focalización de la atención). En otras palabras, y de manera general, las hipótesis generales de trabajo — en cuanto a posibles diferencias esperables entre niños con TA y niños sanos — podrían orientarse en que los niños con TA, en su espectro de potencias, mostrarán características de inmadurez electroencefalográfica y compensación ante sus dificultades (esta última posiblemente asociada a una menor especialización del correlato neural de la MT). Sin embargo, en cuanto a la conectividad, de momento sólo propondríamos encontrar un patrón de conectividad diferente entre niños con TA y niños sanos.

#### **1.4 Limitaciones del EEG y algunas soluciones**

La información que arrojan el espectro de potencias y la *coherencia* del EEG presenta algunas limitaciones debido a la baja resolución espacial inherente al EEG. Estrechamente ligado con este problema, se agrega la influencia del fenómeno del volumen conductor y el efecto del electrodo de referencia (Pascual-Marqui, 2007b; Thatcher, 2009). El volumen conductor afecta en que (como se mencionó en la *sección 1.1*), la actividad eléctrica registrada en cada electrodo es la suma espacial y temporal de grandes masas de neuronas (ubicadas hasta en 6 cm<sup>2</sup> de distancia respecto al sitio de registro), y ello representa un problema para interpretar el significado de las relaciones entre las señales de diferentes áreas: obteniéndose una relación entre regiones, no por comunicación sináptica en sí, sino debido a un efecto de propagación pasiva de la corriente (Buzsáki, Anastassiou y Koch, 2012). Por otro lado, el electrodo de referencia afecta a la interpretación del EEG ya que el valor de todos los electrodos activos obedece a la diferencia de potencial eléctrico entre éstos electrodos de registro y la referencia — de hecho es un ideal que la referencia sea lo más eléctricamente

inactiva para permitir la obtención de un valor de EEG absoluto; sin embargo, en la práctica la referencia no es inerte, y en dependencia de su ubicación ésta contribuye con artefactos específicos en la forma de las ondas resultantes del EEG (Pizzagalli, 2007). Nótese que, con las limitaciones mencionadas, es impropio referirse a sitios o áreas cerebrales cuando se habla de la información que arrojan los electrodos del EEG, y éste es un error recurrente en las publicaciones (la mayoría de las que fueron citadas en la *sección 1.3*), que meramente reportan el EEG tradicional en el "espacio de los sensores" (sin embargo, para facilitar nuestro análisis, los estudios citados fueron reportados refiriéndonos a las áreas cerebrales en que los autores decían encontrar sus hallazgos, y no en cuanto a los electrodos reales a los que se referían).

No obstante, actualmente existen técnicas que le otorgan una mayor resolución espacial al EEG, permitiendo analizar el espectro de potencias y la conectividad, no en electrodos, sino en fuentes cerebrales generadoras de corriente. Las técnicas de localización de fuentes de corriente parten de métodos denominados *soluciones inversas*; los cuales, mediante operaciones con pocos valores concretos de información (el voltaje de los electrodos ubicados sobre el cráneo), buscan deducir los generadores de corriente tomando en cuenta nociones teóricas adicionales, tales como las propiedades físicas de conducción, la forma, posición y modo de funcionamiento de grupos neuronales y excluyendo soluciones físicamente improbables, según la identificación de estructuras que no generan corriente, tales como los ventrículos (Grech et al., 2008; Pascual-Marqui, 1999).

En la práctica, todas las consideraciones mencionadas son recogidas en un operador matemático, denominado *lead field*, que es el que permite explicar (de acuerdo a un modelo físico asumido), cómo se produce la conducción de la corriente, generada por las neuronas, hasta el voltaje que es registrado en los electrodos sobre el cuero cabelludo. Sin embargo, debido al limitado número de observaciones medidas en el cuero cabelludo (provenientes de entre 19 a 128 electrodos, usualmente), las soluciones al problema inverso siguen presentando una pobre resolución espacial (en comparación con otras técnicas de neuroimagen), pudiendo resolver sólo parcialmente

el problema del volumen conductor. Por otro lado, en cuanto al electrodo de referencia, se ha demostrado que con los métodos de solución inversa (en el espacio de los generadores de corriente), si previamente se corrige tanto el voltaje como el *lead field*, ello en un procedimiento conocido como aplicación de *referencia promedio* — se elimina la influencia de las referencias, y las corrientes estimadas en las fuentes están libres del efecto del electrodo de referencia (Pascual-Marqui, 2007b). Sin embargo, al aplicar la referencia promedio se paga el costo de la pérdida de un grado de libertad. En lugar de tener el número de electrodos (N) como medidas diferentes, uno de los electrodos queda como combinación lineal del resto y se tienen solamente N-1 medidas independientes. Este N-1 es el número real de fuentes diferentes que pueden ser estimadas por cualquier método de solución inversa (Bosch, Biscay & Pascual-Marqui, 2017, enviado a publicar), número que afecta decisivamente la cantidad de comparaciones estadísticamente posibles a realizar con las medidas del EEG. Además, al estimar la distribución de corriente en las fuentes, debido al alto número de fuentes a estimar en comparación con el número relativamente pequeño de electrodos registrados en el cuero cabelludo, la solución en las fuentes muestra un grave efecto de mezclado de fuentes, lo cual es conocido como la baja resolución espacial de los métodos de solución inversa, y todos estos métodos de localización de fuentes están afectados en mayor o menor medida por este efecto (Haufe, Nikulin, Müller y Nolte, 2013). Por lo que la resolución de un método debe ser tomada en cuenta al seleccionar las N-1 fuentes independientes a analizar, pues dos fuentes demasiado cercanas, cuyas áreas de resolución se sobrelapen, no pueden ser estimadas de manera independiente (Bosch, Biscay & Pascual, 2017, enviado a publicar). No obstante, consideramos que el uso de estos métodos inversos de localización de fuentes sigue representando una mejora valiosa de la información que arroja el EEG (Haufe, Nikulin, Müller y Nolte, 2013).

La *coherencia* del EEG (como método de conectividad funcional) también incluye sus problemas específicos y se han desarrollado técnicas para tratar de mejorar este tipo de estimación de conectividad. El problema principal de esta técnica es el hecho de que los valores más altos de *coherencia* (*coherencia* = 1) suelen ser generadas por

efecto del volumen conductor, no por conducción axonal. Por otro lado, la conectividad mediante conducción axonal, entre regiones distantes del cerebro, llega a su sitio de destino con cierto retraso en el tiempo, lo que se refleja como una diferencia de fase entre las señales; ello en contraste con la actividad eléctrica que se transmite por efecto del volumen conductor — la cual viaja a velocidades cercanas a la luz y llega a su sitio de destino de manera instantánea — sin retraso de fase (o con fase cero). Este hecho es tomado en cuenta por varios métodos, y dentro de las técnicas que buscan corregir este problema, se han definido medidas de sincronía entre electrodos según esta diferencia de fase (algunas medidas son *phase lock*, *phase shift* y *phase reset*), ello para buscar de esa manera eliminar o reducir las relaciones instantáneas sin retraso de fase (Thatcher et al., 2009; Thatcher, 2012). No obstante, estas aproximaciones se enfrentan al problema de que no toda la correlación instantánea entre pares de electrodos se debe al efecto del volumen conductor, sino que en ella hay mezcladas también conexiones que pueden ser de origen fisiológico por conducción axonal. Sin embargo, consideramos que siguen representando una mejora respecto a la *coherencia* tradicional (Pascual-Marqui, 2007a; Thatcher, 2012).

Otro problema de la *coherencia* que las técnicas mencionadas no resuelven es que ésta no puede diferenciar relaciones directas o indirectas entre las señales. Supongamos que una señal *A* tiene una alta correlación con una señal *B*, y a su vez la señal *B* tiene una alta correlación con la señal *C*; las relaciones entre *A* y *B* y entre *B* y *C* son relaciones directas; sin embargo, de manera transitiva aparecerá una alta correlación (relación indirecta) entre las señales *A* y *C* sin que exista entre ellas una relación directa. Por lo que las relaciones indirectas pueden no ser objeto de nuestro interés, ya que éstas incluyen relaciones pasivas no-sinápticas debidas a la baja resolución espacial propia del EEG, así como el volumen conductor, que la *coherencia* no puede excluir. Por otra parte, la mayoría de estas técnicas permanece en el estudio superficial de la *coherencia* entre electrodos (sobre el cuero cabelludo), de manera que se suma la crítica de ser especialmente afectadas por los problemas del volumen conductor y la referencia (Pascual-Marqui, Biscay-Lirio, Valdes-Sosa, Bosch-Bayard y Riera-Diaz, 2011).

Una técnica de conectividad basada en el EEG que no se enfrenta a los problemas mencionados de la *coherencia* tradicional (el no poder distinguir relaciones instantáneas por volumen conductor ni relaciones indirectas) es la *coherencia efectiva aislada (ICOH)*, la cual además permite estimar el sentido o dirección de las relaciones directas (diferenciándolas de las relaciones indirectas) entre regiones de interés (*ROIs*) en el dominio de la frecuencia; y de esa manera aporta información sobre relaciones de causalidad entre pares de señales (Pascual-Marqui et al., 2014). De hecho (como se mencionó en la *sección 1.1.3*), la *conectividad efectiva* busca estimar la influencia que una señal (o nodo de una red neural) ejerce sobre otra; y si la *conectividad funcional* se encarga de describir patrones de actividad neural, la *conectividad efectiva* busca establecer relaciones de causalidad, ello al tratar de explicar la dirección de las conexiones; por lo que nótese que la *ICOH* cumple con la definición de *conectividad efectiva* (Lee, Harrison y Mechelli, 2003). De hecho, una técnica relativamente popular de conectividad efectiva que también detecta relaciones directas en el dominio de la frecuencia es la *coherencia parcial directa* (Baccalá y Sameshima, 2001); sin embargo, ésta no es capaz de excluir relaciones instantáneas por volumen conductor, y en comparaciones experimentales contra la *ICOH*, mostró errores significativos para detectar relaciones de conectividad. Por lo tanto, en esta tesis proponemos utilizar la *ICOH* como técnica de conectividad efectiva (para una descripción de esta técnica, véase la *sección 5.4*).

Por último, para buscar atenuar los problemas inherentes al EEG, proponemos analizar el espectro de potencias y la conectividad (con la medida *ICOH*) en el espacio de las fuentes generadoras de corriente, mediante un método de solución inversa, el cual nos permitirá abordar el análisis no en electrodos sino en áreas cerebrales, nos permitirá resolver parcialmente el problema del volumen conductor y eliminar el error que introduce la referencia.



## **1.5 Planteamiento del problema**

Actualmente se desconoce el correlato electroencefalográfico de la MT del niño con TA. El espectro de potencias y la *coherencia efectiva* (con la medida *ICOH*) en los generadores de corriente prometen ser adecuadas técnicas de análisis del EEG; por lo que en esta tesis se plantea caracterizar el espectro de potencias y la conectividad de niños con TAI (comparándolos con un grupo control de niños con buen desempeño académico) durante la ejecución de una tarea de MT fonológica (siendo éste el componente de la MT que muestra la afectación más consistente en el niño con TAI [véase la sección 1]).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Esta tesis se orienta a indagar en la realidad neurocognitiva del trastorno de aprendizaje (TA), cuyo subtipo más estudiado es el trastorno de lectura (TL o dislexia), el cual ofrece altas cifras de prevalencia, con estudios internacionales reportando un 5-10% (Walker y Norman, 2006). En México en particular se ha identificado una prevalencia de un 7.5%, lo cual indica una considerable implicación de este trastorno en el fracaso escolar (Leyva-Cárdenas, 2012). Asimismo, el TL presenta una alta co-ocurrencia con el trastorno del cálculo (TC o discalculia), reportándose cifras de comorbilidad de entre 30% y 70% (Willcutt et al., 2013); sin embargo (a pesar de estas cifras), el trastorno de aprendizaje inespecífico (TAI), siendo muy común, es el más difícil de estudiar debido a la gran variabilidad de sus alteraciones, por lo que proponemos enfocar esta tesis en el estudio de este subtipo.

Consideramos especialmente relevante explorar el patrón electrofisiológico asociado a la memoria de trabajo (MT) ya que éste es el proceso cognitivo mayormente afectado en el TA; en el caso particular del TAI, el componente de MT más afectado es el fonológico (Schuchardt et al., 2008, Schuchardt et al., 2013), por lo que específicamente planteamos explorar el correlato electrofisiológico de la MT fonológica

en el niño con TAI. Esta indagación podría contribuir a explicar el bajo desempeño en habilidades de lectura, escritura y aritmética, así como aportar información neurofisiológica que puede ser de utilidad para posibles tratamientos terapéuticos cuyo objetivo sea rehabilitar las funciones cognitivas. Una aproximación terapéutica interesante que se puede beneficiar de datos neurocognitivos es la *neurorretroalimentación* (NRA), enfoque que consiste en inducir una auto-regulación de estados electrofisiológicos (ej. aumentar o disminuir la potencia de frecuencias específicas del EEG) en base a una retroalimentación de la actividad neural de la propia persona (Gruzelier, 2014; Sitaram et al., 2016), la cual ya ha mostrado efectividad para inducir cambios positivos en la cognición de poblaciones clínicas, tales como el *trastorno por déficit de atención/hiperactividad* (Sitaram et al., 2016), así como el mismo TAI (Fernández et al., 2003).

Por último, otra línea de justificación de este trabajo es de carácter metodológico: proponemos utilizar técnicas de EEG — un método de solución inversa y una técnica de *coherencia efectiva* — que prometen elevar su capacidad como instrumento de investigación neurofisiológica (Pascual-Marqui, 2007b; Pascual-Marqui et al., 2014). Métodos que, a su vez, no han sido suficientemente empleados en el campo, especialmente en poblaciones clínicas como el TA, donde existen necesidades de indagación de un carácter más urgente, y que se podrían beneficiar enormemente de su utilización.

### 3. OBJETIVOS

- *Objetivo general:* Caracterizar el correlato electroencefalográfico de la memoria de trabajo (MT) fonológica de niños con trastorno de aprendizaje inespecífico (TAI).

- *Objetivo específico 1:* Comparar el espectro de potencias del EEG durante una tarea de MT fonológica entre niños con TAI y niños control (Ctrl) con buen desempeño académico.
- *Objetivo específico 2:* Comparar el patrón de conectividad electroencefalográfica (con la técnica *isolated effective coherence [ICOH]*) durante una tarea de MT fonológica entre niños con TAI y niños Ctrl.

## 4. HIPÓTESIS

Como se mencionó en la *sección 1.3*), debido a la poca información previa, consideramos que no contamos con hipótesis sobre lo esperable — en cuanto a la conectividad — en la memoria de trabajo (MT) fonológica de niños con trastorno de aprendizaje inespecífico (TAI). No obstante, a continuación, avanzamos dos hipótesis de trabajo:

- *Hipótesis 1:* Los niños con trastorno de aprendizaje inespecífico (TAI) tendrán un espectro de potencias diferente respecto a niños control (Ctrl) de buen desempeño académico durante una tarea de MT fonológica. Se espera que entre las características que los diferencien, los niños con TAI exhiban mayor actividad en las bandas *theta* y *alfa* (como rasgos de inmadurez electroencefalográfica y compensación) que la que presenten los niños Ctrl.
- *Hipótesis 2:* Los niños con TAI tendrán un patrón de conectividad diferente respecto a niños Ctrl, durante una tarea de memoria de trabajo (MT).

## 5. MÉTODO

Este trabajo forma parte de un proyecto aprobado por el *Comité de Bioética*, del *Instituto de Neurobiología* (INB), de la *Universidad Nacional Autónoma de México* (UNAM).

### 5.1 Participantes

- 19 niños con trastorno de aprendizaje inespecífico fueron seleccionados tras cubrir los criterios de inclusión y exclusión (véase *las secciones 5.1.1 y 5.1.2*) — Grupo TAI (13 niñas, 8 niños)
- 21 niños control de buen desempeño académico fueron seleccionados tras cubrir los criterios de inclusión y exclusión — Grupo Ctrl (12 niñas, 7 niños).

#### 5.1.1 Criterios de inclusión:

- Obtener un puntaje mayor a 70 en la escala Weschler de inteligencia para niños (WISC-IV).
- Ser diestros.
- Que los padres del niño cuenten con una escolaridad mínima de primaria terminada.
- Provenir de un nivel socioeconómico con ingresos per cápita mayores al 50% del salario mínimo.
- Para que un niño fuera identificado con TAI, debió obtener un puntaje correspondiente a un percentil igual o menor a 16, en al menos dos de los tres subtests sobre habilidades de lectura, habilidades de escritura y habilidades de aritmética, de la *Evaluación Neuropsicológica Infantil* (ENI). Adicionalmente,

debió poseer un bajo desempeño escolar — información obtenida mediante una entrevista cualitativa con su maestro de primaria.

- Para que un niño fuese considerado Ctrl, debió obtener un puntaje percentil superior a 25 en los subtests de lectura, escritura y aritmética de la prueba ENI.
- Carta de consentimiento informado firmada por un padre o tutor del niño.

#### **5.1.2 Criterios de exclusión:**

- Presentar alguna alteración neurológica (según un examen neuropediátrico).
- Diagnóstico de TDAH (según la prueba de atención TOVA, la Escala Conners para Padres y Maestros y el criterio diagnóstico de un examen neuropediátrico).
- Presentar trastornos afectivos relevantes (según la entrevista psiquiátrica MINI-KID), primarios al problema de aprendizaje.

#### **5.1.3 Criterios de eliminación:**

- No haber concluido la aplicación de pruebas.
- Presentar insuficientes segmentos de EEG para analizar (por incluir demasiados artefactos).

### **5.2 Tarea de memoria de trabajo (MT)**

Se empleó una tarea de MT fonológica, versión modificada de la tarea clásica de Sternberg (1969). Esta tarea fue empleada ya que se ha mostrado que los niños con TAI muestran una afectación más consistente del componente fonológico que de otros componentes de la MT (véase la *sección 1*). Los estímulos fueron presentados mediante el software MINDTRACER, el cual se sincronizó con el sistema de adquisición de datos del EEG. Mediante inspección visual posterior al registro, se seleccionaron al menos 19 segmentos de EEG (libres de artefactos) de cada condición

y correspondientes a la fase de retención de la memoria (la tarea se describe a continuación).

- Tarea de MT fonológica: Consistió en la presentación aleatoria de un conjunto de 4 dígitos, ya sea todos iguales — condición 1: de baja-carga, que incluyó 90 estímulos; o todos diferentes entre sí — condición 2: de alta-carga (90 estímulos), y que el participante debía memorizar. Después apareció un solo número (estímulo a responder); si éste coincidía con alguno de los dígitos del conjunto previamente mostrado (conjunto a memorizar), el participante debía responder presionando el botón de un ratón (mouse); y si no coincidía debía presionar el otro botón. Empleamos dos versiones de esta tarea, donde la mitad de los participantes empleó el pulgar derecho para indicar coincidencia y la otra mitad presionó con el pulgar izquierdo; de modo que la respuesta motora derecha/izquierda estuvo contrabalanceada para que ésta no afectara la interpretación de los resultados. La tarea constó de un total de 180 ítems y de una duración de 13 minutos con 50 segundos (figura 1).

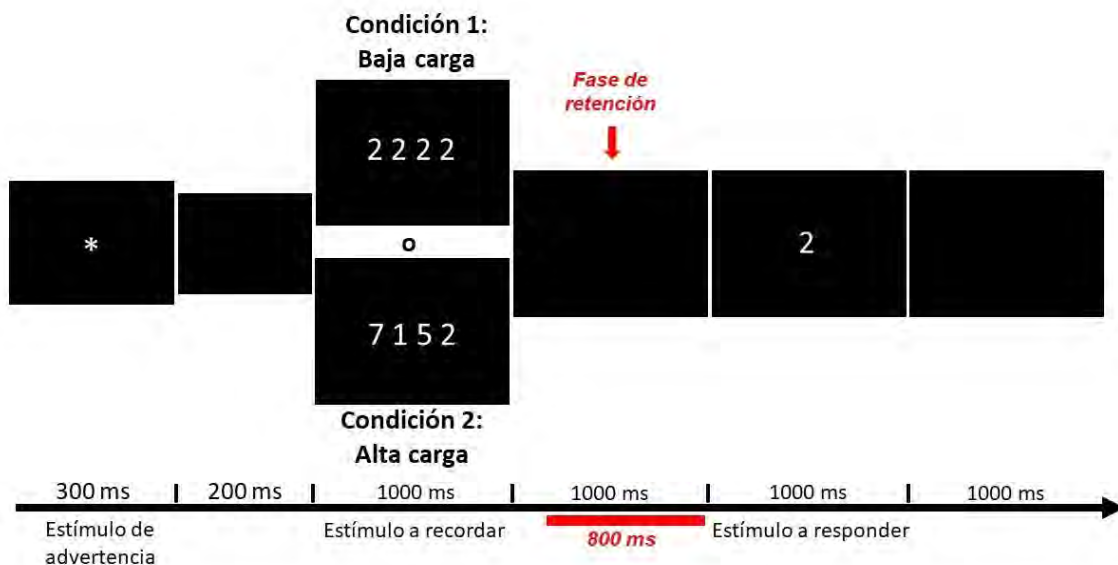


Figura 1. Ejemplo de un set (de una duración total de 4500 ms). En este ejemplo, el *estímulo a responder* (dígito de prueba) pertenece al *conjunto a memorizar* de ambas condiciones, por lo que el participante debía responder con el botón de coincidencia indicado. El segmento señalado con rojo corresponde a la *fase de retención* de la memoria, y ésta es la ventana que fue seleccionada para el análisis de conectividad.

### **5.3 Registro del EEG**

Durante la ejecución de la tarea, los participantes estuvieron en una habitación con poca iluminación, sentados en una silla cómoda. El EEG digital se registró de 19 electrodos (*Sistema Internacional 10-20*), empleando como referencia el promedio de los lóbulos de las orejas (con resistencias de entre 3 y 5 *kohms*). Además, se registró el electroculograma con dos electrodos sobre la órbita y el canto externo del ojo derecho. El EEG se muestreó cada 5 ms con el sistema MEDICID IV y la información se almacenó para análisis posteriores (en el EEG aparecen marcas que indican la sincronía con la tarea del programa *MindTracer* de la computadora de estimulación).

### **5.4 Análisis de datos**

Para el análisis de datos, se utilizaron ventanas de 800 milisegundos correspondientes a la *fase de retención* (lo indicado con rojo en la *figura 1*), segmentos inmediatamente anteriores a la presentación del *estímulo a responder* (se excluyeron los 200 ms inmediatamente posteriores al *conjunto a memorizar*, para evitar que se introdujeran respuestas eléctricas cerebrales correspondientes al estímulo visual); y se seleccionaron las ventanas (libres de artefactos) correspondientes a ítems en que la respuesta del sujeto fue correcta (esto no garantiza que la retención de la memoria se haya llevado a cabo, pero incrementa su probabilidad).

Como se especificó en la descripción de la tarea, el experimento contiene 90 ítems de cada condición (*baja-carga* y *alta-carga*), por lo que existe la posibilidad de utilizar hasta 90 ventanas de análisis de cada condición, garantizándose así una selección mínima de 19 ventanas — para cumplir el requerimiento estadístico de tener (al menos) tantas ventanas como electrodos durante el cálculo de la *matriz de covarianza hermitica* (véase la descripción del método *isolated effective coherence [ICOH]*, en la siguiente sección), asegurándose así que dichas matrices sean invertibles — lo cual

permite garantizar la robustez de los resultados estadísticos y evita problemas numéricos en los cálculos sucesivos.

De acuerdo a nuestro diseño, tenemos entonces 2 factores de interés:

- Grupo: TAI y Ctrl
- Carga de MT: *Baja-carga* y *alta-carga* de memoria

Debido a las limitaciones mencionadas en los antecedentes del EEG (como medida de actividad electrofisiológica), así como las limitaciones de los análisis clásicos de conectividad (*correlación* y *coherencia*), decidimos realizar el análisis de nuestros datos en las fuentes generadoras del EEG (con el método de solución inversa *s-Loreta* [Pascual-Marqui, 2007b], a partir de los datos de corriente de los 19 electrodos del EEG), y utilizando una medida de conectividad efectiva de influencias dirigidas y directas. A continuación, se esbozan los pasos generales de nuestro análisis.

#### ***5.4.1 Técnica de conectividad efectiva: Isolated Effective Coherence (ICOH)***

Este método, que ha sido desarrollado por Pascual-Marqui et al. (2014), permite calcular medidas de influencias entre grupos de variables, con la particularidad de ser directas y no simétricas; es decir, este método es capaz de evitar aquellas relaciones entre las variables que se forman de manera transitiva (a través de una tercera) y también detecta el sentido de relación entre ellas. Por lo que es capaz de identificar una relación de influencia de una variable *A*, a una variable *B*, reconociendo también de manera independiente la posible existencia de dicha relación en el sentido contrario. Además, el método funciona en el dominio de la frecuencia, por lo que se obtiene un estimado de la influencia entre las variables para cada frecuencia muestreada en las señales. Por último, este método excluye las conexiones instantáneas y resalta las relaciones con retraso de fase, lo cual representa una propiedad importante para disminuir el efecto del volumen conductor.

De manera general, la *ICOH* consiste en los siguientes pasos:



- 1) Estimación de un modelo *auto-regresivo multivariado* (MAR), a partir de las señales de tiempo de todas las variables del sistema. El modelo MAR se estima utilizando el *Criterio de Información de Akaike* (AIC) ( $[A(k)]_{ij}$ ). De este procedimiento, también se obtiene la *matriz de covarianza del ruido* ( $S_\varepsilon$ ). El sistema se transforma al dominio de la frecuencia y se obtienen los coeficientes de Fourier para todos los coeficientes del modelo MAR ( $A(\omega)$ ), a partir de los cuales se obtiene la *matriz de densidad espectral* del modelo MAR ( $S_x(\omega)$ ), o *matriz de covarianza hermítica*.
- 2) A partir de la *matriz de covarianza hermítica*, se pueden calcular las *coherencias parciales* para cada par ( $i, j$ ) de nodos del sistema, lo cual consiste en calcular la asociación que existe entre los nodos  $i$  y  $j$ , después de remover el efecto del resto de los nodos — el objetivo de este paso es disminuir las altas *coherencias* producidas por relaciones transitivas o indirectas entre los nodos del sistema.
- 3) Para obtener la medida *ICOH* entre los nodos  $i$  y  $j$ , es necesario asumir que ningún otro nodo del sistema envía conexiones, excepto los nodos  $i$  y  $j$ . Es decir, se ponen a cero todos los coeficientes del modelo, excepto los coeficientes ( $i, j$ ) y ( $j, i$ ). Asimismo, todos los elementos de la *matriz*  $S_\varepsilon$  son también puestos a cero, excepto los elementos de la diagonal (varianzas) y los elementos ( $i, j$ ) y ( $j, i$ ) de la matriz  $S_\varepsilon$ . Con estas restricciones, la *ICOH* se define como el módulo al cuadrado de la coherencia parcial entre  $i$  y  $j$ , mediante la siguiente fórmula (ecuación 7, en Pascual-Marqui et al., 2014):

$$\kappa_{i \leftarrow j}(\omega) = \frac{[S_\varepsilon]_{ii}^{-1} \left| [\check{A}(\omega)]_{ij} \right|^2}{[S_\varepsilon]_{ii}^{-1} \left| [\check{A}(\omega)]_{ij} \right|^2 + [S_\varepsilon]_{jj}^{-1} \left| [\check{A}(\omega)]_{jj} \right|^2} \quad (7)$$

Donde,

$$\check{A}(\omega) = \mathbf{I} - \mathbf{A}(\omega)$$

siendo  $\mathbf{I}$  la matriz *Identidad*.

Bajo esta definición, la *ICOH* es una medida de *coherencia* cuyos valores están siempre entre 0 y 1. Por otro lado, el valor de *ICOH* del nodo  $i$  al nodo  $j$ , es diferente al valor de *ICOH* del nodo  $j$  al nodo  $i$ , lo que permite determinar el sentido del flujo de información entre ambas variables. Además, la representación de las relaciones instantáneas se encuentra contenida en la *matriz de covarianza del ruido* ( $S_\epsilon$ ), por lo que su influencia se aísla y se resaltan las relaciones con retraso de fase.

Para ilustrar estas propiedades, nos apoyaremos en la simulación de Pascual-Marqui et al. (2014), sea un sistema dinámico de 5 variables (*figura 2*):

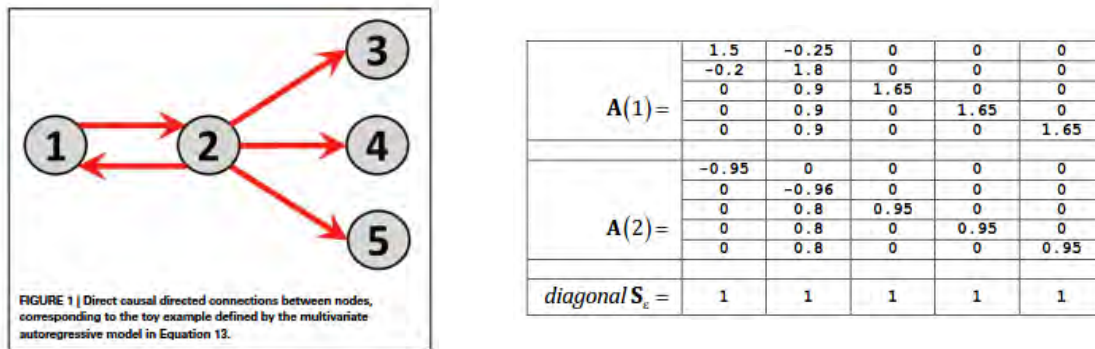


Figura 2. Este modelo de 5 variables (figura izquierda) se genera mediante el sistema *MAR*, cuyos coeficientes aparecen en la tabla de la derecha.

Para este ejemplo, la matriz de coeficientes de *ICOH* entre todos los nodos del sistema es (*figura 3*):

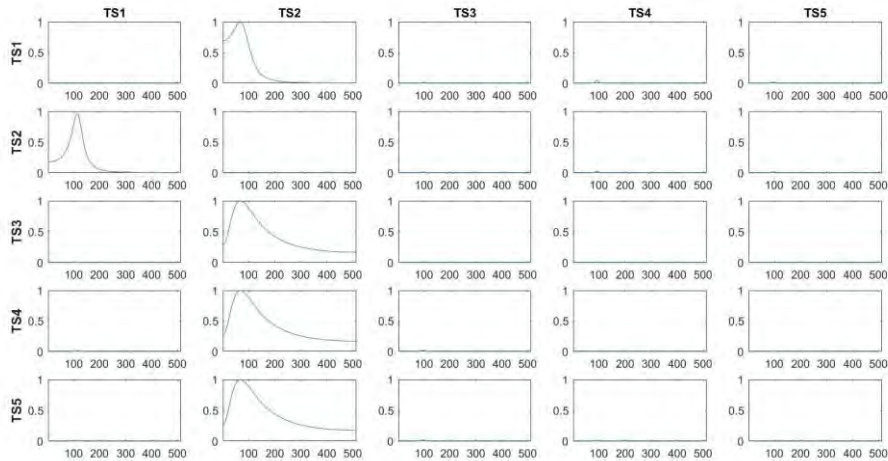


Figura 3. El eje X corresponde a las frecuencias, mientras que el eje Y es el valor de la *ICOH* para cada par de variables, en cada frecuencia. Por columnas se tiene el valor de la influencia que envía la variable *j*-ésima (columna *j*) a cada variable del sistema. Por filas se tiene la influencia que recibe la variable *j*-ésima (fila *j*) de cada una de las variables del sistema.

Donde, analizando por columnas, nótese que los valores de *ICOH* corresponden exactamente a los patrones de influencia en la simulación; por lo que la técnica *ICOH* es capaz de: determinar el sentido del flujo de información, distinguir conexiones directas de conexiones indirectas, identificar las frecuencias a las que están oscilando las variables; así como identificar relaciones que no son instantáneas, y por lo tanto no corresponden al valor máximo uno. Esta técnica es la que usaremos en nuestro trabajo para analizar la relación directa y dirigida entre las regiones de interés (*ROIs*) de ambos grupos (*TAI vs. Ctrl*) en ambas condiciones (*baja-carga vs. alta-carga*), y a continuación se esboza el método de selección de *ROIs*.

#### 5.4.2 Selección de regiones de interés (*ROIs*)

A pesar de transformar nuestro problema del espacio de las decenas de electrodos, al espacio de los miles de fuentes, dos razones nos motivaron a restringir nuestro análisis a un número pequeño de regiones de interés:

La primera razón, es que en el estado actual de las técnicas de conectividad, los métodos para calcular medidas de influencias dirigidas entre grupos de señales — ej.

*coherencia efectiva aislada (ICOH*, [Pascual-Marqui et al., 2014]); *Noise Contribution Ratio* (Akaike, 1968; Bosch-Bayard et al., 2012); *coherencia parcial directa* (Baccalá y Sameshima, 2001); o *General Partial Directed Coherence (gPDC*, [Baccalá, Sameshima y Takahashi, 2007]), entre otros — no pueden operar en espacios de alta dimensionalidad, como es el caso del EEG y de las soluciones en las fuentes generadoras del EEG (donde se manejan miles de variables o *voxels*) por lo que no pueden ser aplicados directamente en nuestros datos.

La segunda razón, y la más importante, es que atendiendo a lo enunciado en la *sección 1.4*, solamente  $N-1$  (número de electrodos  $-1$ ), es decir, 18 fuentes independientes pueden ser estimadas en la corteza.

Usualmente se utilizan criterios arbitrarios para la selección de las regiones de interés, las cuales son determinados *ad hoc*, basados en un conocimiento previo de las regiones a estudiar. Otro criterio comúnmente utilizado es escoger las fuentes generadoras más cercanas a los electrodos de registro, el cual no resulta del todo arbitrario, pues se conoce que es precisamente en estos sitios donde los métodos de solución inversa producen los resultados con menos errores numéricos; sin embargo, una limitante de esta aproximación es que no necesariamente los generadores más cercanos a los electrodos del sistema *10-20* son los óptimos en el contexto del correlato neural de la MT. En esta tesis, para definir las *ROIs* a incluir en nuestro análisis, utilizamos un método basado en un *análisis de componentes principales (ACP)* que permite calcular, para cada *voxel* o fuente generadora de corriente, un *índice global de conectividad (IGC)*, que es calculado a partir de los datos registrados. Los sitios con mayor IGC fueron elegidos como regiones de interés, y de esta manera no se incluyeron regiones innecesarias ni se excluyeron regiones relevantes.

El *ACP* es un método cuyo objetivo es reducir la dimensionalidad de los datos, y consiste en seleccionar las áreas que significativamente muestran una dirección en su varianza no debida al azar. El *IGC* está basado en el *ACP* de la *matriz de correlación* de la distribución de corriente en el tiempo, en todas las fuentes identificadas para cada condición (*baja-carga* y *alta-carga*) de cada sujeto. Sin embargo, en cada registro

individual de cada sujeto pueden existir regiones activas que no estén relacionadas directamente con la tarea en cuestión, debido a la variabilidad individual inter-sujetos. En este caso, solamente nos interesa analizar aquellas regiones que hayan estado activas en todos los sujetos del mismo grupo, durante la realización de la tarea, lo cual denominamos el *IGC muestral*.

Para calcular el *IGC muestral*, primero recopilamos todos los segmentos del EEG correspondientes a todos los sujetos del mismo grupo (ya sea *TAI* o *Ctrl*) en cada condición de la tarea (*baja-carga* y *alta-carga*). Por cada sujeto, en una tarea registramos entre 19 y 24 segmentos por condición; cada segmento tiene 160 instantes de tiempo (800 ms de duración) y en los grupos tenemos 19 (*TAI*) y 21 (*Ctrl*) sujetos. Con estos datos conformamos una matriz de datos de 19 electrodos por 56,000 instantes de tiempo. Esta matriz de voltaje en los electrodos es convertida a matriz de corrientes en las fuentes, utilizando el método de solución inversa *s-Loreta* (Pascual-Marqui, 2007b), con lo cual obtenemos una matriz de 3244 fuentes por 56,000 instantes de tiempo. El siguiente paso precisamente consiste en obtener el *IGC muestral* a partir de esta matriz.

Para hacer posible el cálculo del *IGC* en un problema de tal dimensión, se utilizó un método desarrollado por Bosch, Biscay y Pascual (*método de potencias extendidas* [no publicado, en fase de preparación]), que consiste en los siguientes pasos:

- 1) Encontrar el número de *componentes principales* con información relevante para describir la variabilidad de la muestra. Como en un problema de la dimensión que nos ocupa es impráctico obtener la descomposición en valores singulares de la matriz de correlación de los datos, se desarrolló una modificación del método de las potencias, que permite obtener de manera eficiente, en el orden de pocos minutos, los primeros  $K$  auto-vectores de la matriz de correlación, sin necesidad de calcular físicamente dicha matriz.
- 2) Posteriormente se utilizó un método estadístico para determinar el número de auto-vectores con información relevante. Este *test* determinó que no solamente

el primer auto-vector, sino que los tres primeros, debían ser incluidos en el análisis.

De esta manera se obtuvieron los *IGC* muestrales para las 4 combinaciones posibles: *Ctrl Alta-Carga*; *Ctrl Baja-Carga*; *TAI Alta-Carga*; *TAI Baja-Carga*. Con el propósito de estandarizar las regiones entre todos los grupos, para poder realizar un análisis estadístico entre ellos, se identificaron las regiones con un alto *IGC* muestral en los cuatro grupos, hasta llegar al número de 18 *ROIs* (número de electrodos menos 1). La *figura 4* ilustra el procedimiento general de selección de *ROIs*, y en la *figura 5* se muestran las regiones seleccionadas.

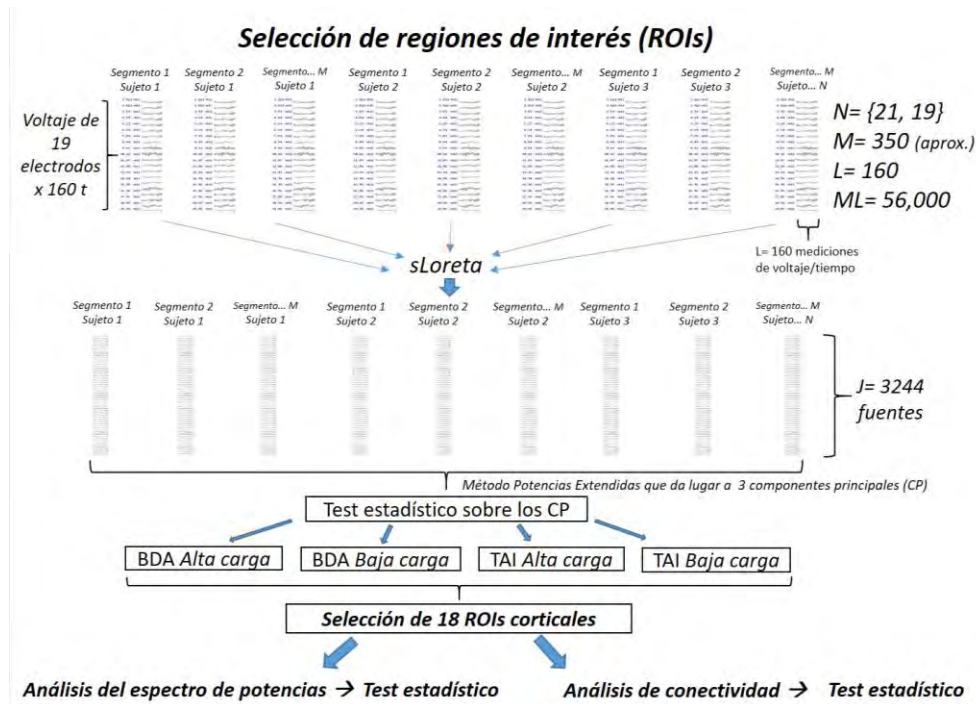


Figura 4. Bosquejo de los pasos generales para la selección de las *regiones de interés (ROIs)* y su tratamiento posterior.

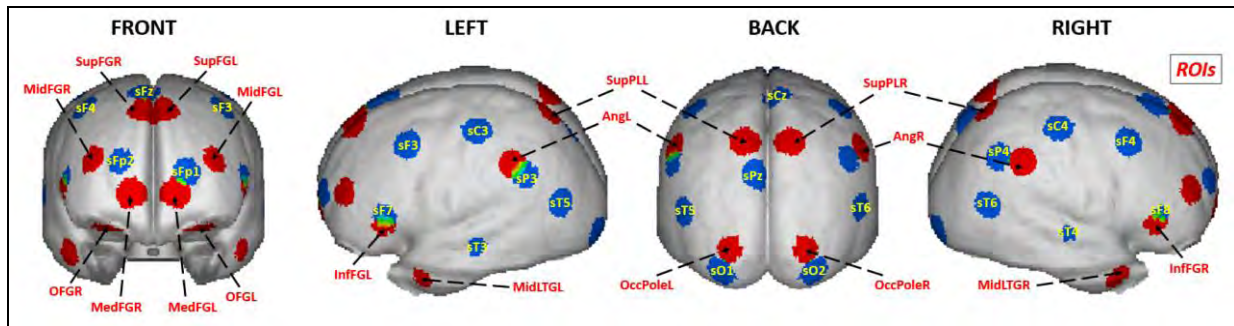


Figura 5. Regiones de interés (ROIs) identificadas por el *índice de conectividad general (ICG) muestral*, donde en azul se muestran la posición de las fuentes más cercanas a los electrodos y en rojo se muestran las ROIs obtenidas: OFGL, Área orbitofrontal izquierda. OFGR, Área orbitofrontal derecha. MedFGL, Área frontal medial izquierda. MedFGR, Área frontal medial derecha. InfFGL, Giro frontal inferior izquierdo. InfFGR, Giro frontal inferior derecho. MidFGL, Giro frontal medio izquierdo. MidFGR, Giro frontal medio derecho. SupFGL, Giro frontal superior izquierdo. SupFGR, Giro frontal superior derecho. MidLTGL, Giro temporal medio izquierdo. MidLTGR, Giro temporal medio derecho. SupPLL, Área parietal posterior superior izquierda. SupPLR, Área parietal posterior superior derecha. AngL, Giro angular izquierdo. AngR, Giro angular derecho. OccPoleL, Polo occipital izquierdo. OccPoleR, Polo occipital derecho.

Estas regiones fueron sometidas al siguiente paso del análisis, que consistió en la implementación de los análisis del espectro de potencias y la conectividad.

### 5.4.3 Obtención del espectro de potencias y la conectividad

A modo de bosquejo general, para obtener las medidas del espectro de potencias y la conectividad (*objetivos específicos 1 y 2*), a continuación, se elaboran de manera general los pasos del análisis (*véase la figura 6*):

- 1) Se calculó — para cada sujeto de cada grupo (TAI y Ctrl) y en cada segmento de cada condición (*baja-carga* y *alta-carga*) de la tarea de MT — la distribución de corriente en los generadores del EEG, identificados mediante el método de solución inversa *s-Loreta* (Pascual-Marqui, 2007b); a partir de los datos de corriente de cada uno de los 19 electrodos del EEG (arrojando 3244 fuentes x 56,000 instantes de tiempo).
- 2) Obtención del *ICG muestral* mediante un *análisis de componentes principales (ACP)* sobre las *matrices de correlación* de la distribución de corriente para cada condición de cada grupo. Mediante este método se seleccionaron 18 nodos o

*regiones de interés (ROIs)*, con la obtención del promedio de corriente de sus fuentes. Por lo que las matrices de 3244 x 56,000 fueron reducidas a matrices de 18 x 160. Al seleccionar los nodos se tuvo en cuenta que la distancia entre ellos fuera tal que garantizara que no se solaparan sus áreas de resolución.

- 3) A las señales seleccionadas en las fuentes en el tiempo, se les aplicó un algoritmo para desmezclar la información (Biscay, Bosch & Pascual, en preparación). Este algoritmo en simulaciones garantiza que, al reconstruir las señales en las fuentes, se obtenga de manera exacta la señal simulada en el sistema original.
- 4) Para el análisis del espectro de potencias (*objetivo específico 1*), se obtuvo el espectro — 40 frecuencias, de 1.25 Hz a 50 Hz (con una resolución de frecuencias de 1.25 Hz) — en las 18 ROIs (obtenidas por el IGC muestral) de cada condición (*baja-carga* y *alta-carga*) para cada grupo (TAI y Ctrl).
- 5) La conectividad dirigida y directa fue calculada con la medida ICOH (Pascual-Marqui et al., 2014). Para cada par de señales, la ICOH produce un valor de influencia para cada frecuencia en todo el rango de frecuencias de la señal (40 frecuencias, de 1.25 Hz a 50 Hz).
- 6) Para realizar la comparación estadística de los datos, en cada análisis individual — del espectro de potencias para cada ROI, por un lado, y de los pares de valores de conectividad, por otro lado — se utilizó un *Análisis de Varianza (ANOVA)* de 2 factores para muestras independientes (con 2 niveles por cada factor). El ANOVA permite no solamente determinar los factores entre los cuales se producen diferencias significativas, sino también identificar cuáles de las interacciones entre los factores varían de manera significativa en las dos condiciones (*baja-carga* y *alta-carga*) de ambos grupos (TAI y Ctrl). Para proteger la significación estadística de nuestros resultados del alto número de comparaciones, que produce una inflación de los errores de tipo I, el umbral fue corregido utilizando la *técnica de permutaciones* (Pesarin y Salmaso, 2010).



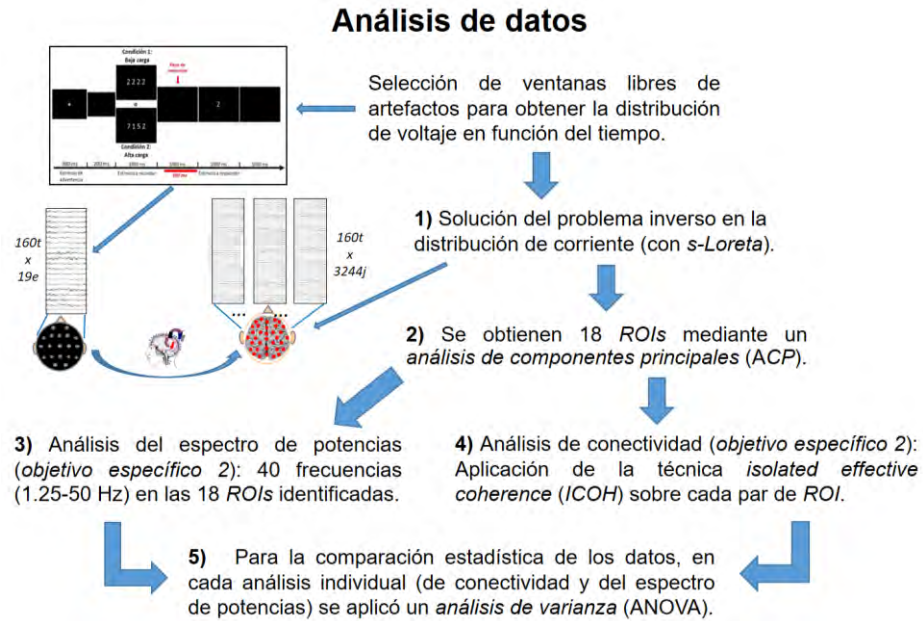


Figura 6. Bosquejo de los pasos para el análisis del espectro de potencias y la conectividad (*ICOH*).

Para responder a nuestras hipótesis de trabajo, los resultados más interesantes son las diferencias que aparezcan — en las frecuencias del espectro de potencias de cada *ROI*, así como entre valores de coherencia de cada par de *ROIs* — entre grupos y condiciones.

## 6. RESULTADOS

En cuanto a la comparación de características descriptivas de los grupos: los niños control de buen desempeño académico (Ctrl) y con trastorno de aprendizaje inespecífico (TAI) no fueron diferentes en la edad (*figura 7*) o el sexo (*tabla 1*); pero sí fueron diferentes en el *Coficiente Intelectual (CI)*, donde el grupo Ctrl obtuvo puntajes superiores en la prueba *WISC-IV (tabla 1)*. Esto último era un resultado esperado, ya que el CI es sensible al desempeño escolar, y los procesos cognitivos más afectados en el TA (memoria de trabajo [MT] y velocidad de procesamiento) de hecho forman parte de la medición del *CI* y afectan este resultado.

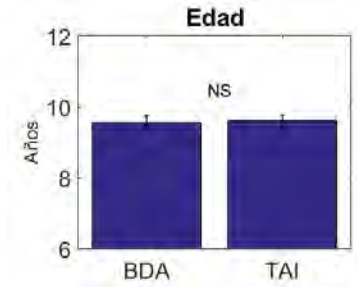


Figura 7. Comparación de edad entre ambos grupos (Ctrl-BDA y TAI).

	Ctrl	LD	Valor-p
<b>Género</b>	13 niñas y 8 niños	12 niñas y 7 niños	NS
<b>Coefficiente intelectual (WISC-IV)</b>	105.56 ± 3.44	85.86 ± 2.39	T= 11.01***

Tabla 1. Comparaciones de sexo y Coeficiente Intelectual entre ambos grupos (Ctrl y TAI).

A continuación, se muestran los resultados conductuales en la ejecución de la tarea de MT.

### 6.1 Resultados conductuales

Se observó que ambos grupos (Ctrl y TAI), en la tarea de MT, fueron diferentes entre sus condiciones (*baja-carga vs. alta-carga*); encontrándose mayores *tiempos de respuesta* en la *alta-carga* de ambos grupos, así como un menor *porcentaje de respuestas correctas* en la *alta-carga* de ambos grupos; por lo que se observó un efecto real de mayor dificultad en la condición de *alta-carga* (*figuras 8 y 9*).

### Ctrl: *Baja-carga vs. Alta-carga*

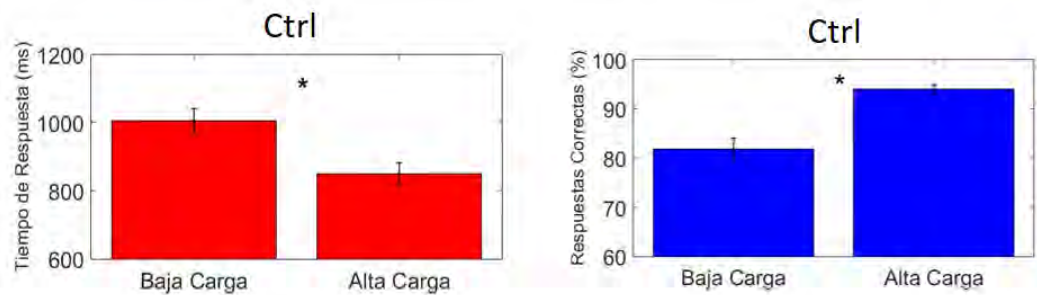


Figura 8. Comparación de la ejecución en el Grupo Ctrl (*Baja-carga vs. Alta-carga*), en cuanto a tiempos de respuesta (gráficas en rojo) y respuestas correctas (gráficas en azul). Los asteriscos indican diferencias significativas ( $\alpha=0.05$ ).

### TAI: *Baja-carga vs. Alta-carga*

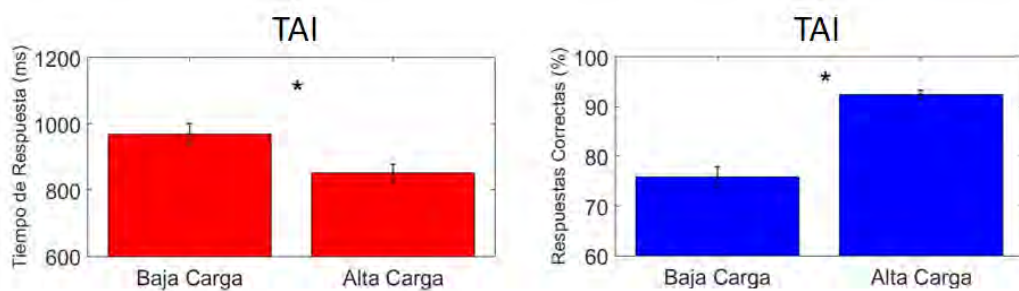


Figura 9. Comparación de la ejecución en el Grupo TAI (*Baja-carga vs. Alta-carga*), en cuanto a tiempos de respuesta (gráficas en rojo) y respuestas correctas (gráficas en azul). Los asteriscos indican diferencias significativas ( $\alpha=0.05$ ).

Asimismo, al comparar ambos grupos entre sí (Ctrl vs. TAI), no se encontraron diferencias entre sus *tiempos de respuesta* en ambas condiciones de la tarea. Sin embargo, ambos grupos sí fueron diferentes en el *porcentaje de respuestas correctas* de la condición de *alta-carga*, donde el grupo TAI obtuvo menos respuestas correctas (*figuras 10 y 11*). Estos resultados indican que la condición de *alta-carga* sí implica una mayor dificultad que la condición de *baja-carga*; y que los niños con TAI tienen una ejecución significativamente peor respecto a los niños Ctrl. Asimismo, el hecho de que ambos grupos tuvieran puntajes similares en la condición de *baja-carga*, indica que los niños con TAI respondían eficientemente a esta condición a lo largo de la tarea, por lo

que no muestran un problema básico de atención sostenida y sus dificultades se expresaron en la condición difícil de la tarea de memoria.

### Ctrl vs. TAI: *Tiempos de respuesta*

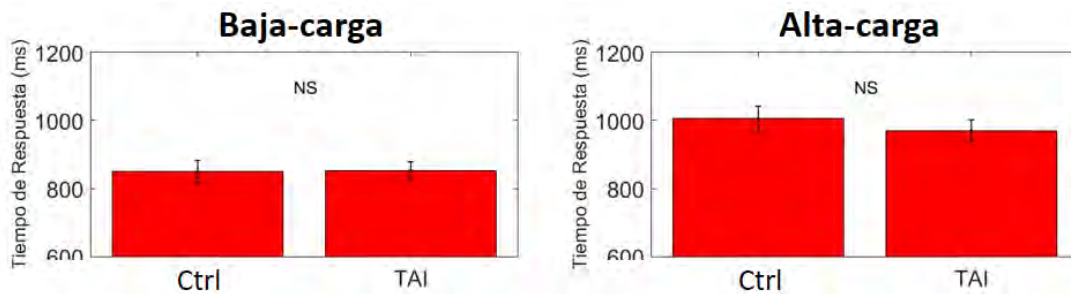


Figura 10. Comparación de la ejecución entre los grupos Ctrl y TAI, en cuanto a tiempos de respuesta en la tarea de MT, baja-carga (izquierda) y alta-carga (derecha).

### Ctrl vs. TAI: *Porcentaje de respuestas correctas*

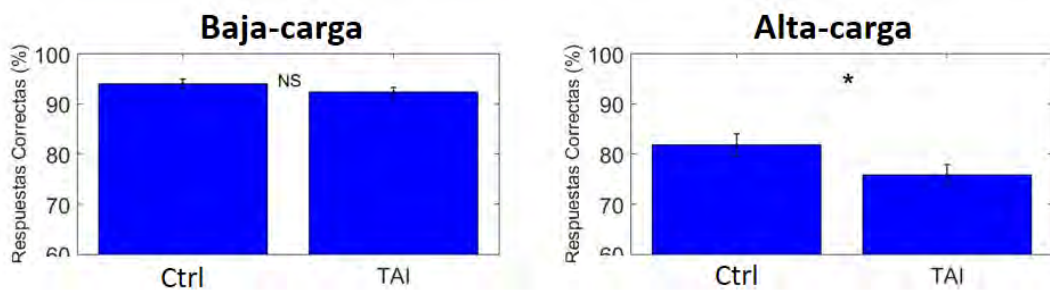


Figura 11. Comparación de la ejecución entre los grupos Ctrl y TAI, en cuanto a respuestas correctas en la tarea de MT, baja carga (izquierda) y alta carga (derecha). Los asteriscos indican diferencias significativas ( $\alpha = 0.05$ ).

## 6.2 Resultados del EEG: *Espectro de potencias*

A continuación, se muestra una comparación de los espectros de potencias (correspondientes a las ventanas de la *fase de retención* de la tarea de MT), en los grupos Ctrl y TAI. El espectro de frecuencias analizado es de 1.25 a 50 Hz (40 frecuencias), correspondiente a los 18 generadores de corriente (ROIs) identificados por el *índice global de conectividad muestral (IGC)*, y en que la respuesta de los participantes fue correcta.

En la comparación de las condiciones (*alta-carga vs. baja-carga*) del grupo Ctrl (véanse las *figuras 12 y 14*), en la *alta-carga* de generadores de áreas frontales (exceptuando las áreas frontales superiores) se aprecia una mayor actividad lenta *theta*; además, en la *baja-carga* de áreas occipitales se observa mayor actividad tipo *alfa* y actividad rápida *gamma*, respecto a la *alta-carga*. Por otro lado, en el grupo TAI no se encontraron diferencias en la comparación de las condiciones (*figuras 13 y 14*).

### Ctrl: *Alta-carga vs. Baja-carga*

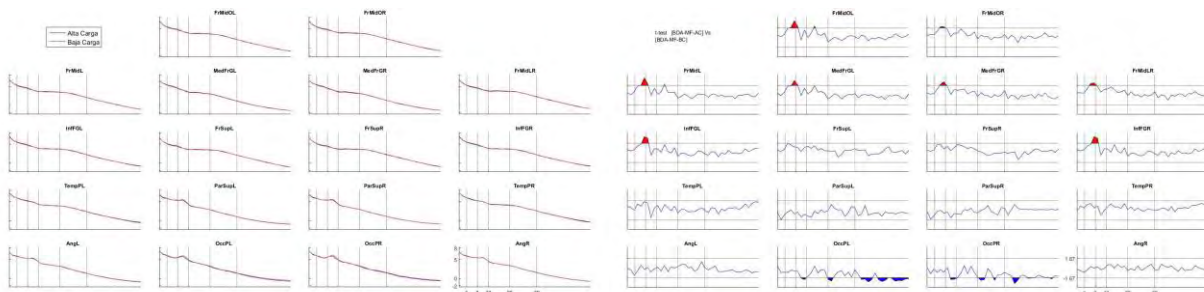


Figura 12. Espectro de potencias y comparación estadística de las condiciones (*alta-carga vs. baja-carga*) del grupo Ctrl. En la gráfica izquierda se muestran los espectros de potencias y en la gráfica derecha se presentan los resultados de la comparación estadística. En el eje x se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). En la gráfica derecha, en el eje y se muestran valores de probabilidad, donde los valores por encima de la línea horizontal superior (en color rojo) indican que la *alta-carga* tiene mayores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha= 0.05$ ); y los valores por debajo de la línea horizontal inferior (en azul) indican que la *alta-carga* tiene menores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha= 0.05$ ).

### TAI: *Alta-carga vs. Baja-Carga*

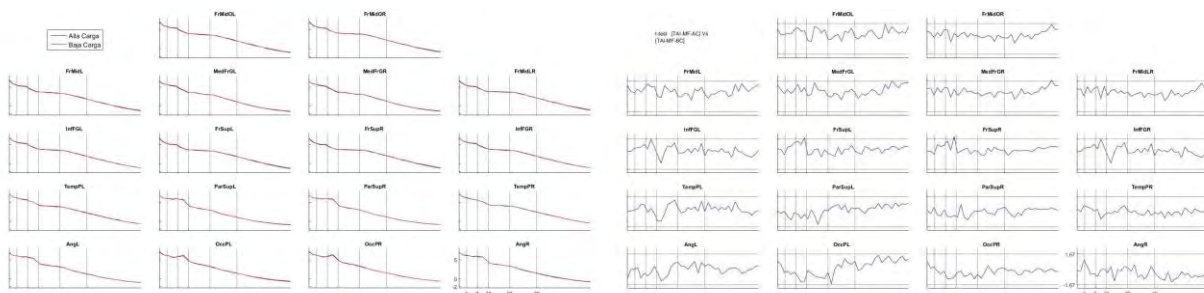


Figura 13. Espectro de potencias y comparación estadística de las condiciones (*alta-carga vs. baja-carga*) del grupo TAI. En la gráfica izquierda se muestran los espectros de potencias y en la gráfica derecha se presentan los resultados de la comparación estadística. En el eje x se representa la frecuencia, donde las líneas verticales

representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). En la gráfica derecha, en el eje y se muestran valores de probabilidad; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las condiciones de este grupo.

### Alta-carga vs. Baja-Carga



Figura 14. Comparación estadística entre las condiciones de cada grupo por separado. En el eje x se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). En el eje y se muestran valores de probabilidad, donde los valores por encima de la línea horizontal superior (en rojo) indican que la *alta-carga* tiene mayores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha = 0.05$ ); y los valores por debajo de la línea inferior horizontal (en azul) indican que la *alta carga* tiene menores potencias que la *baja carga* ( $\alpha = 0.05$ ).

En cuanto a la comparación entre los grupos (Ctrl vs. TAI) en la condición de *baja-carga* (figuras 15 y 17), el grupo Ctrl presentó mayor actividad *gamma* en áreas frontales izquierdas (área orbitofrontal, área frontal medial y el giro frontal medio), y presentó mayor actividad *beta* y *gamma* en el giro frontal inferior de ambos hemisferios. Por otro lado, el grupo TAI mostró mayor actividad *theta* y *alfa* en todas las áreas cerebrales, y en menor medida en las áreas occipitales.

En la condición de *alta-carga* (figuras 16 y 17), hubo un patrón de diferencias parecido a la *baja-carga*, pero con menos diferencias grupales respecto a la *baja-carga* en frecuencias rápidas frontales del hemisferio izquierdo, y observándose que el grupo Ctrl tuvo más actividad *gamma* en las áreas izquierdas orbitofrontal y el giro frontal medio, así como mayor actividad *beta* y *gamma* en el giro frontal inferior de ambos hemisferios. Por otro lado, el grupo TAI presentó una mayor actividad *theta* en áreas frontales anteriores y temporales; una mayor actividad *theta* y *alfa* en áreas frontales superiores, áreas parietales y áreas occipitales; y además mostró mayor actividad *gamma* en áreas occipitales.

### Ctrl vs. TAI: *Baja-carga*

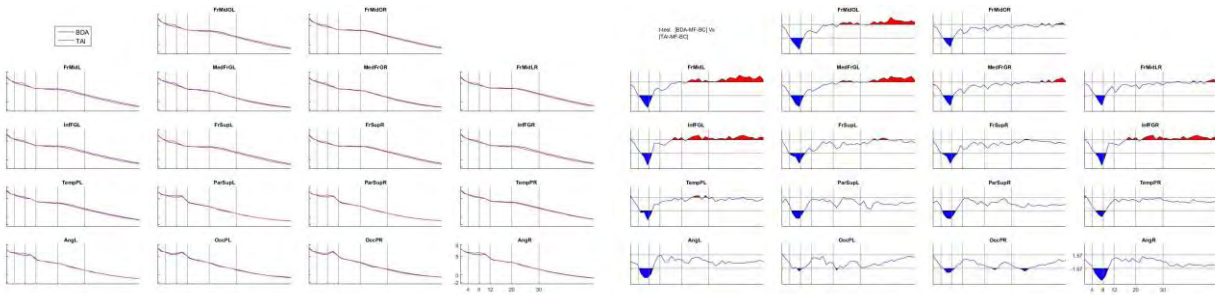


Figura 15. Espectro de potencias y comparación estadística de los grupos (Ctrl vs. TAI), en la condición de *baja-carga*. En la gráfica izquierda se muestran los espectros de potencias y en la gráfica derecha se presentan los resultados de la comparación estadística. En el eje x se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). En la gráfica derecha, en el eje y se muestran valores de probabilidad, donde los valores por encima de la línea horizontal superior (en color rojo) indican que la *alta-carga* tiene mayores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha= 0.05$ ); y los valores por debajo de la línea horizontal inferior (en azul) indican que la *alta-carga* tiene menores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha= 0.05$ ).

### Ctrl vs. TAI: *Alta-carga*

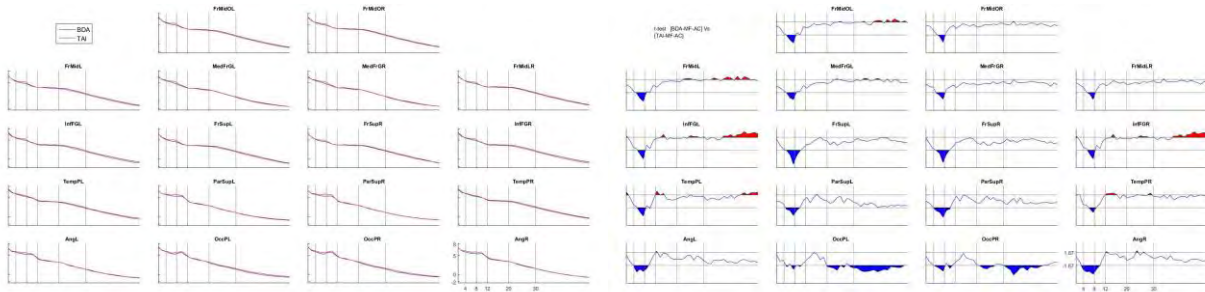


Figura 16. Espectro de potencias y comparación estadística de los grupos (Ctrl vs. TAI), en la condición de *alta-carga*. En la gráfica izquierda se muestran los espectros de potencias y en la gráfica derecha se presentan los resultados de la comparación estadística. En el eje x se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma*. En la gráfica derecha, en el eje y se muestran valores de probabilidad, donde los valores por encima de la línea horizontal superior (en color rojo) indican que la *alta-carga* tiene mayores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha= 0.05$ ); y los valores por debajo de la línea horizontal inferior (en azul) indican que la *alta-carga* tiene menores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha= 0.05$ ).

## Ctrl vs. TAI

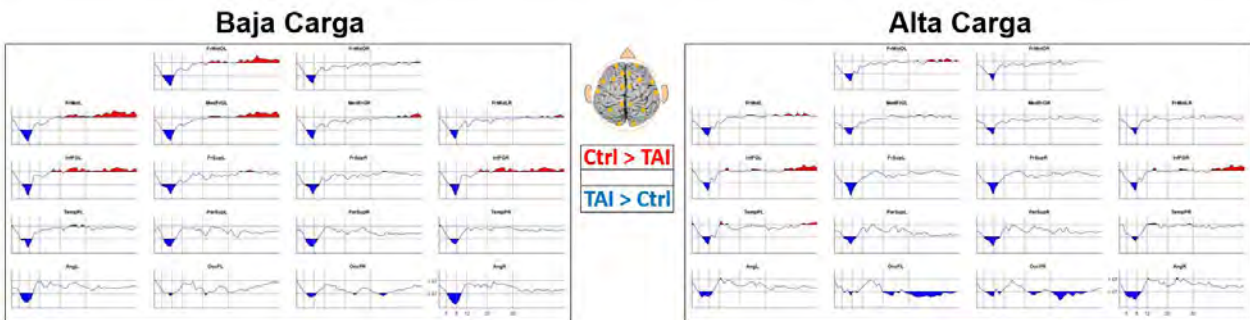


Figura 17. Comparación estadística entre los grupos para cada condición por separado. En el eje x se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma*. En el eje y se muestran valores de probabilidad, donde los valores por encima de la línea horizontal superior (en rojo) indican que la *alta-carga* tiene mayores potencias que la *baja-carga* ( $\alpha = 0.05$ ); y los valores por debajo de la línea inferior horizontal (en azul) indican que la *alta carga* tiene menores potencias que la *baja carga* ( $\alpha = 0.05$ ).

### 6.3 Resultados del EEG: Conectividad

A continuación, se muestra la comparación de la dirección de las conexiones que mostraron ser estadísticamente diferentes entre grupos (Ctrl vs. TAI) y condiciones (*alta-carga* vs. *baja-carga*), de acuerdo con el análisis de conectividad realizado (con la técnica *isolated effective coherence [ICOH]*). Como nota preliminar, un hallazgo general encontrado al considerar todas las comparaciones, es que hay cierta variabilidad en cuanto a las bandas de frecuencias específicas en que aparecen las diferencias significativas, apreciándose en algunas comparaciones la predominancia de diferencias en alguna banda como *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma*, así como cierta superposición de bandas en algunas otras comparaciones (principalmente observándose superposición de bandas *theta* y *alfa*, así como algunos rangos extensos de diferencias dentro de la banda *gamma*). Por lo que, de momento, enfocaremos nuestro análisis a las relaciones en sí, independientemente de las bandas en que se expresan estas relaciones.

En cuanto a las diferencias de *coherencia* entre las condiciones (*alta-carga* vs. *baja-carga*) de cada grupo por separado, lo primero que se observa en el grupo Ctrl (*figura*



18), es que en la *alta-carga* hay menos conexiones que en la *baja-carga*, la *baja-carga* recluta más conexiones desde el hemisferio derecho, y la diferencia de relaciones entre ambas condiciones se expresa principalmente en la banda *gamma*. En la condición de *baja-carga* las conexiones son principalmente desde áreas prefrontales derechas y en dirección antero-posterior (desde áreas prefrontales hacia áreas parietales y occipitales), así como influencias desde el giro angular parietal derecho en dirección postero-anterior hacia áreas frontales. Por otro lado, en la condición de *alta-carga* aparecen conexiones desde el área prefrontal medial izquierda hacia áreas parietales superiores, así como relaciones del área temporal izquierda hacia áreas frontales y áreas parietales posteriores. A continuación, se desglosan las relaciones encontradas:

- En la *alta-carga* del grupo Ctrl aparecen influencias en dirección antero-posterior — del área orbitofrontal izquierda (en *gamma*) hacia el área temporal izquierda. Relaciones (en *delta* y *theta*) desde el área frontal medial derecha hacia áreas parietales superiores. Conexiones desde el área temporal izquierda (en *alfa* y *beta*) hacia áreas frontales (orbitofrontales, mediales y giros frontales inferiores) y áreas parietales posteriores. Relaciones en dirección postero-anterior — desde áreas parietales posteriores (en *beta*) hacia áreas orbitofrontales. Por último, conexiones desde el giro angular derecho (en *beta*) hacia el área temporal izquierda.
- En cuanto a la *baja-carga*, se presentaron conexiones antero-posteriores — del área orbitofrontal derecha (en *gamma*) hacia el área temporal derecha. Relaciones desde el área frontal medial derecha (en *gamma*) hacia el área temporal derecha. Desde el giro frontal medio derecho (en *gamma*) hacia áreas parietales posteriores, giros angulares y el polo occipital derecho. Desde áreas frontales superiores (en *gamma*) hacia áreas temporales, parietales posteriores, giros angulares y el polo occipital derecho. Así como conexiones en dirección postero-anterior — desde el área angular izquierda (en *gamma*) hacia el área temporal derecha. Influencias desde el giro angular izquierdo (en *gamma*) hacia el área temporal derecha; así como desde el giro angular derecho (en *gamma*)

hacia áreas frontales (orbitofrontal izquierda, áreas mediales, giros frontales inferiores, giros frontales medios y áreas superiores). Por último, se aprecian conexiones del polo occipital derecho (en *gamma*) hacia áreas orbitofrontales y los giros frontales inferiores.

### Ctrl: *Alta-carga vs. Baja-Carga*

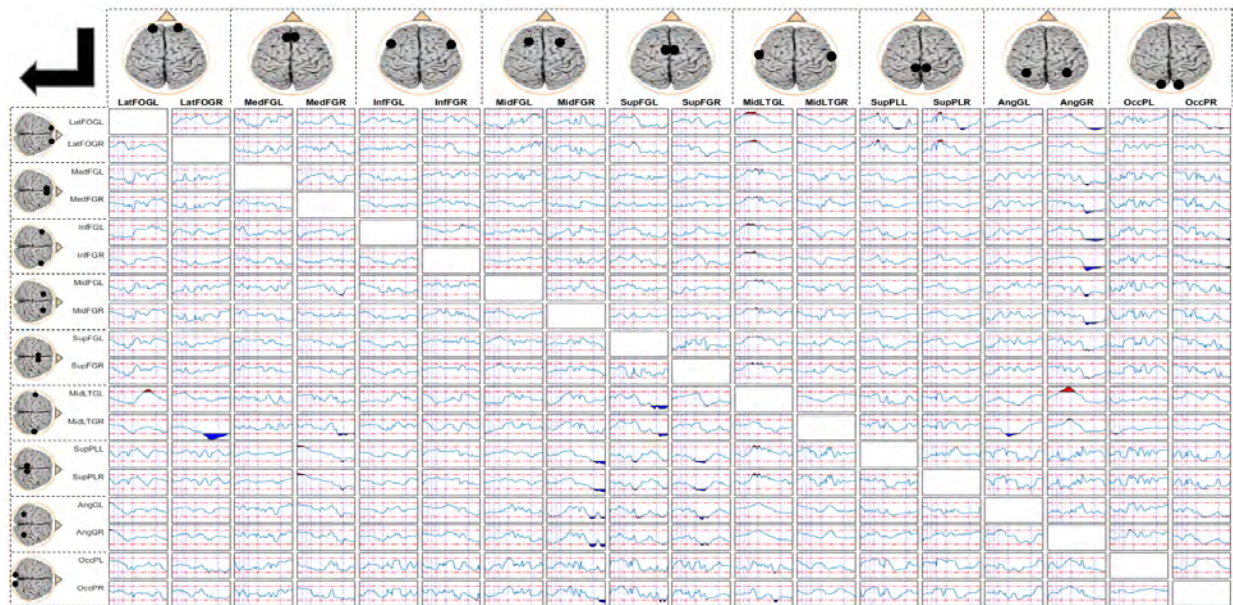


Figura 18. Representación de las diferencias de conectividad entre las condiciones (*alta-carga vs. baja-carga*) del grupo Ctrl. En el eje x de cada rectángulo individual se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). Lo que aparece en rojo por encima de la línea horizontal superior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en la condición de *alta-carga*. Lo que aparece en azul por debajo de la línea horizontal inferior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en la condición de *baja-carga*.

Por otro lado, en el grupo TAI (*figura 19*) no se aprecia una diferencia tan clara entre las condiciones como en el grupo Ctrl, un hallazgo que se asemeja a lo encontrado en el análisis del espectro de potencias; pero se aprecia un patrón de diferencias similar al grupo Ctrl en cuanto a mayores conexiones en la *baja-carga* respecto a la *alta-carga*, y además se aprecian relaciones adicionales en *theta* y *alfa*:

- En la *alta-carga* del grupo TAI se observan más relaciones antero-posteriores — del área orbitofrontal izquierda (en *gamma*) hacia giros angulares. Conexiones

(en *beta* y *gamma*) del giro frontal medial derecho hacia áreas orbitofrontales y el polo occipital izquierdo. Así como conexiones postero-antérieures — desde el polo occipital derecho (en *beta* y *gamma*) hacia áreas frontales (orbitofrontales, áreas mediales, giros medios y áreas frontales superiores), áreas parietales superiores y giros angulares.

- En la *baja-carga* hay conexiones (en *alfa*) desde el área frontal superior derecha hacia áreas orbitofrontales. Relaciones desde el área temporal izquierda (en *theta*) hacia áreas frontales derechas (frontal medial, giro inferior y giro medio) y áreas frontales superiores. Conexiones postero-antérieures — desde el área parietal superior izquierda (en *theta*) hacia áreas frontales superiores y (en *beta*) hacia el área occipital derecha. Desde el área parietal superior derecha (en *theta*) hacia áreas frontales (giro frontal inferior derecho y áreas frontales superiores) y (en *beta*) hacia áreas temporales y el área occipital derecha. Relación desde el área angular izquierda (en *beta*) hacia el área temporal derecha. Desde el área angular derecha (en *theta* y *alfa*) hacia áreas frontales (orbitofrontales, frontal medial izquierda, giro inferior izquierdo y giro medio izquierdo) y áreas temporales. Por último, influencias desde el polo occipital izquierdo (en *alfa*) hacia el área temporal derecha y giros angulares.

## TAI: *Alta-carga vs. Baja-Carga*

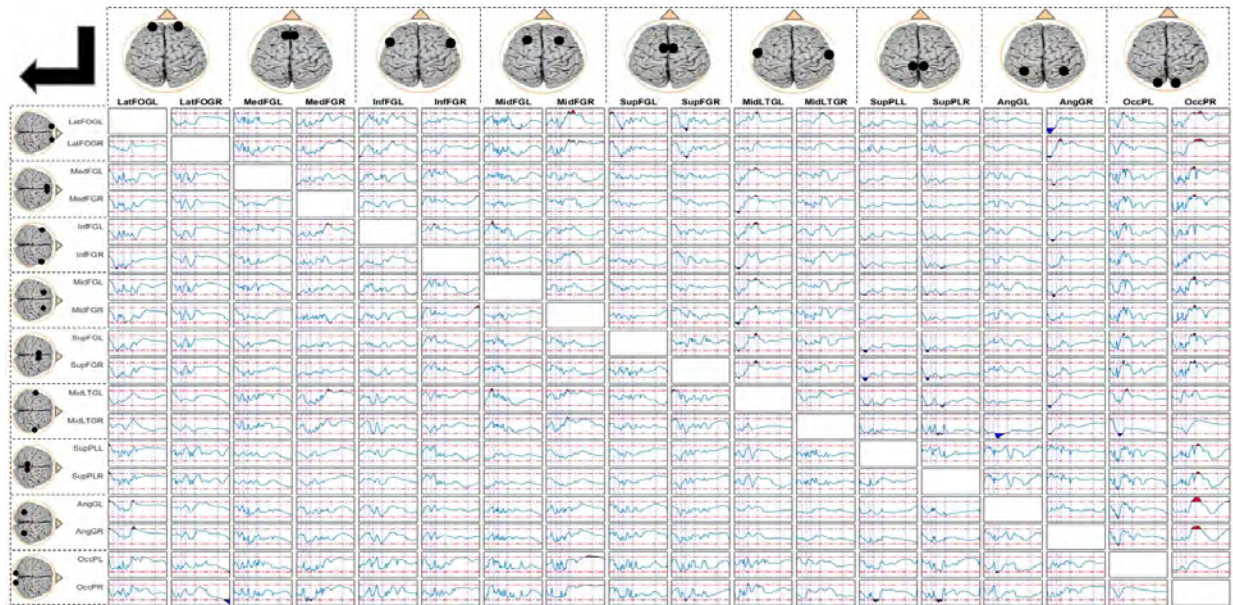


Figura 19. Representación de las diferencias de conectividad entre las condiciones (*alta-carga vs. baja-carga*) del grupo TAI. En el eje x de cada rectángulo individual se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). Lo que aparece en rojo por encima de la línea horizontal superior indica una conexión significativa ( $\alpha= 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en la condición de *alta-carga*. Lo que aparece en azul por debajo de la línea horizontal inferior indica una conexión significativa ( $\alpha= 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en la condición de *baja-carga*.

En la comparación de los grupos entre sí (Ctrl vs. TAI, *figuras 20 y 21*), se aprecia que existen menos diferencias entre los grupos en la *baja-carga*, y los grupos se distinguen más entre sí en la *alta-carga*; pero en ambas condiciones se aprecia un patrón de diferencias similar entre los grupos, donde el grupo Ctrl en la *alta-carga* muestra menos conexiones que el grupo TAI, y éstas son principalmente desde áreas prefrontales y parietales hacia áreas prefrontales superiores, más conexiones antero-posteriores desde áreas prefrontales hacia áreas parietales y occipitales, así como conexiones desde el área temporal izquierda hacia áreas prefrontales. Por otro lado, el grupo TAI en la *alta-carga* muestra más influencias frontales hacia áreas frontales más anteriores, más conexiones de áreas frontales del hemisferio derecho (hacia áreas frontales, temporales y occipitales), así como más conexiones provenientes de giros angulares y

del polo occipital derecho en dirección postero-anterior hacia áreas frontales, temporales y parietales:

- En la *baja-carga* (figura 20), el grupo Ctrl muestra más conexiones antero-posteriores — del área orbitofrontal izquierda (en *alfa* y *gamma*) hacia áreas angulares, y (en *gamma*) hacia los polos occipitales. Conexión del área orbitofrontal derecha (en *gamma*) hacia el polo occipital derecho. Relación del área frontal medial izquierda (en *delta*, *theta* y *gamma*) hacia áreas frontales superiores. Desde el área frontal medial derecha (en *gamma*) hacia el giro frontal media derecho, áreas frontales superiores; y (en *beta* y *gamma*) hacia áreas parietales superiores. Relación del giro frontal inferior izquierdo (en *alfa*) hacia áreas frontales superiores y giros angulares. Conexión del giro frontal inferior derecho (en *gamma*) hacia giros angulares. Del giro frontal medio izquierdo (en *alfa* y *gamma*) hacia áreas parietales superiores. Conexión del área superior frontal izquierda (en *gamma*) hacia áreas parietales posteriores y hacia el giro angular derecho. Influencias de áreas parietales posteriores (en *gamma*) hacia giros angulares, polos occipitales; y (en *delta*, *theta* y *gamma*) hacia el giro angular derecho. Por último, se encontró una conexión postero-anterior — del giro angular izquierdo (en *gamma*) hacia áreas frontales (áreas mediales, giros medios y áreas frontales superiores).
- El grupo TAI, en la *baja-carga* muestra más conexiones antero-posteriores — (en *gamma*) desde el área orbitofrontal derecha hacia el área temporal izquierda. Del giro frontal inferior izquierdo (en *beta* y *gamma*) hacia el área temporal derecha. Relación del giro frontal inferior derecho (en *gamma* y *theta*) hacia el área frontal inferior izquierda. Del giro frontal medio izquierdo (en *gamma*) hacia el área orbitofrontal derecha, áreas parietales superiores; y (en *beta* y *gamma*) hacia el área frontal medial izquierda. Conexiones de áreas frontales superiores (en *alfa*) hacia áreas frontales inferiores; y del área frontal superior izquierda (en *alfa* y *gamma*) hacia el giro frontal medio derecho. Conexiones en dirección postero-anterior — del área temporal izquierda (en *theta* y *alfa*) hacia el giro

frontal inferior derecho. Del giro angular derecho (en *theta*) hacia el área frontal medial izquierda y el giro frontal inferior izquierdo. Relaciones del polo occipital izquierdo (en *theta* y *alfa*) hacia el área temporal derecha, áreas parietales superiores y giros angulares. Por último, del polo occipital derecho (en *theta* y *alfa*) hacia áreas orbitofrontales, área temporal izquierda; y (en *beta* y *gamma*) hacia el área temporal derecha y el polo occipital izquierdo.

### Ctrl vs. TAI: *Baja-carga*

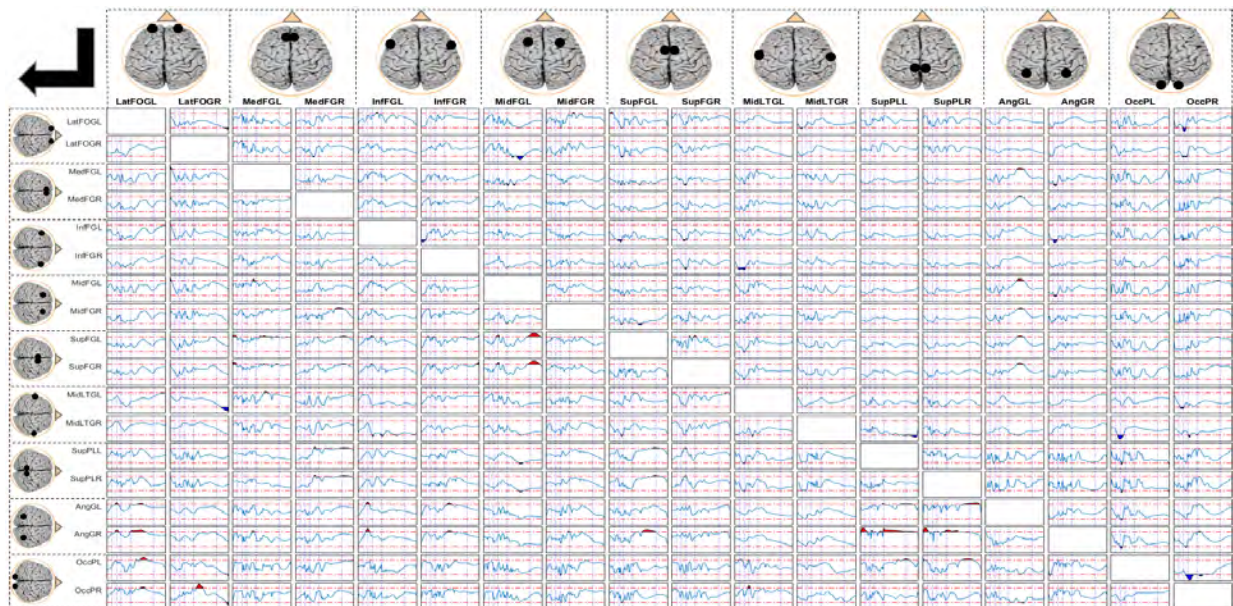


Figura 20. Representación de las diferencias de conectividad entre los grupos (Ctrl vs. TAI) en la condición de *baja-carga*. En el eje x de cada rectángulo individual se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). Lo que aparece en rojo por encima de la línea horizontal superior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en el grupo Ctrl. Lo que aparece en azul por debajo de la línea horizontal inferior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en el grupo TAI.

- Respecto a la comparación entre los grupos en la *alta-carga* (figura 21), el grupo Ctrl muestra más conexiones antero-posteriores — del área orbitofrontal derecha (en *gamma*) hacia el polo occipital derecho. Influencias del área frontal medial izquierda (en *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma*) hacia áreas frontales superiores y giros angulares. De giros frontales inferiores (en *beta* y *gamma*) hacia áreas frontales

superiores, parietales posteriores y giros angulares. Relaciones del giro frontal medio derecho (en *beta*) hacia áreas frontales superiores. Del área temporal izquierda (en *theta*) hacia áreas prefrontales (área orbitofrontal izquierda, áreas mediales, giros frontales inferiores, giros mediales y áreas frontales superiores). Conexiones de áreas parietales superiores (en *theta*, *beta* y *gamma*) hacia el área superior frontal derecha, giros angulares y polo occipital derecho. Por último, del giro angular derecho (en *theta* y *alfa*) hacia áreas temporales y polos occipitales.

- Por otro lado, el grupo TAI involucra más conexiones del área frontal medial derecha (en *gamma*) hacia áreas temporales. Relaciones del giro frontal medio derecho (en *theta*, *beta* y *gamma*) hacia áreas orbitofrontales, giro frontal inferior derecho, áreas temporales y el polo occipital izquierdo. Influencias del área frontal superior izquierda (en *beta* y *gamma*) hacia giros frontales inferiores y el giro frontal medio derecho. Conexiones desde el área temporal izquierda (en *beta* y *gamma*) hacia áreas frontales inferiores y hacia los polos occipitales. Conexiones postero-anteriores — del giro angular izquierdo (en *theta*) hacia giros frontales inferiores, y (en *alfa* y *gamma*) hacia áreas parietales superiores. Del polo occipital izquierdo (en *theta*) hacia el área temporal derecha. Por último, del polo occipital derecho (en *beta* y *gamma*) hacia todas las *ROIs* (áreas orbitofrontales, frontales mediales, giros frontales inferiores, giros frontales medios, frontales superiores, parietales posteriores, giros angulares, áreas temporales y el polo occipital izquierdo).

## Ctrl vs. TAI: *Alta-carga*

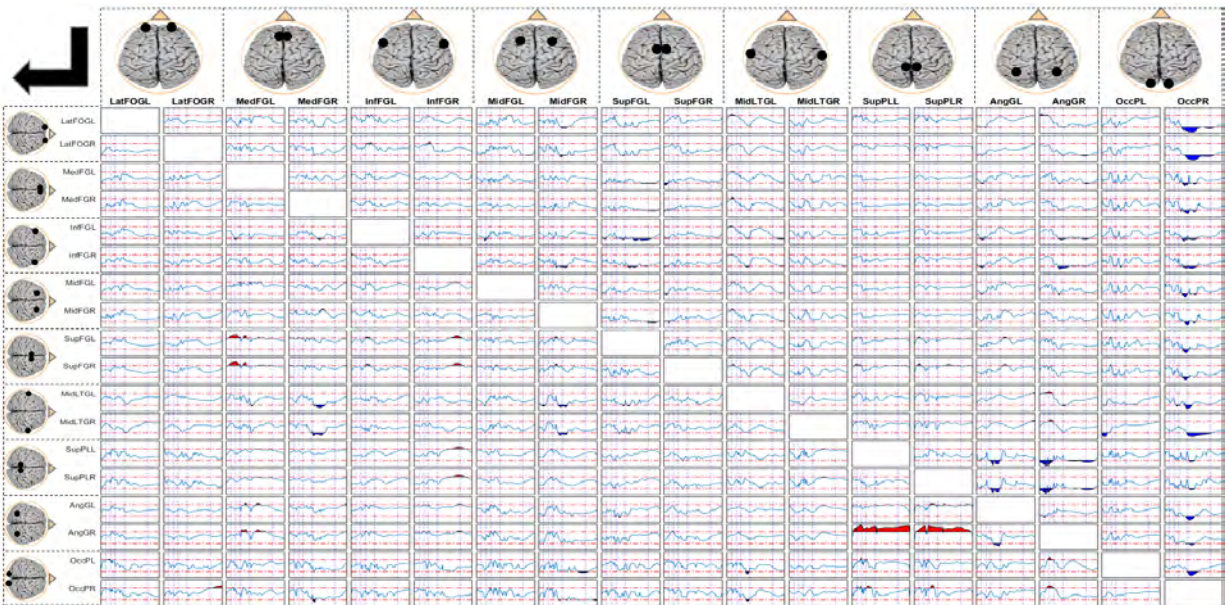


Figura 21. Representación de las diferencias de conexiones entre los grupos (Ctrl vs. TAI) en la condición de *alta-carga*. En el eje x de cada rectángulo individual se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). Lo que aparece en rojo por encima de la línea horizontal superior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en el grupo Ctrl. Lo que aparece en azul por debajo de la línea horizontal inferior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en el grupo TAI.

Para resaltar las diferencias grupales del componente de retención de la memoria fonológica, realizamos una comparación grupal (Ctrl vs. TAI) de la *sustracción cognitiva* de la *coherencia* de la *alta-carga* menos la *baja-carga* (figura 22) de cada grupo. Este procedimiento (que se elabora en la *discusión* [sección 7.1]) refleja el proceso de retener una mayor cantidad de ítems en la memoria, y así permite un relativo aislamiento del proceso de MT y la eliminación parcial de procesos más básicos de tipo perceptual o atencional.

Lo que se encontró tras esta comparación, fue que el grupo Ctrl muestra más conexiones que el grupo TAI, principalmente desde áreas del hemisferio izquierdo; más conexiones antero-posteriores desde áreas frontales mediales izquierdas hacia áreas parietales superiores y giros angulares. Conexiones desde el área temporal izquierda



hacia áreas frontales y parietales (nótese que éstas influencias fueron más notorias en esta comparación respecto a la comparación de la *alta-carga* entre grupos). Más conexiones postero-anteriores desde áreas parietales superiores hacia áreas prefrontales, así como desde el giro angular derecho hacia áreas frontales y temporales. Por otro lado, el grupo TAI mostró más conexiones desde áreas prefrontales del hemisferio derecho, así como conexiones postero-anteriores desde giros angulares y polos occipitales, principalmente desde el polo occipital derecho hacia áreas prefrontales y parietales.

- El grupo BDA muestra más conexiones antero-posteriores — de áreas frontales mediales izquierdas (en *gamma*) hacia áreas parietales posteriores y giros angulares. Conexiones fronto-frontales — del giro frontal medio izquierdo (en *gamma*) hacia áreas orbitofrontales. Del giro frontal medio derecho (en *beta*) hacia el área orbitofrontal derecha. De áreas frontales superiores (en *gamma*) hacia otras áreas frontales (orbitofrontales, giro frontal inferior derecho y giro frontal medio derecho). Influencias desde áreas temporales izquierdas (en *theta*, *alfa* y *beta*) hacia áreas frontales (áreas mediales, giros frontales inferiores, giros frontales medios, áreas frontales superiores) y (en *beta*) hacia áreas parietales superiores. Relaciones en dirección postero-anterior — de áreas parietales superiores (en *alfa* y *beta*) hacia áreas frontales (orbitofrontal izquierda, áreas frontales mediales, giros inferiores, giros medios y áreas frontales superiores), áreas temporales (en *alfa*, *beta* y *gamma*); y desde el área parietal superior izquierda (en *alfa*, *beta* y *gamma*) hacia el giro angular derecho y el polo occipital derecho. Por último, influencias del giro angular derecho (en *theta*, *alfa* y *beta*) hacia áreas frontales (orbitofrontales, frontales mediales, giros inferiores, giros medios y áreas frontales superiores) y temporales.
- Por otro lado, el grupo TAI también muestra conexiones antero-posteriores (pero en menor medida) — desde el área frontal medial derecha (en *gamma*) hacia el área orbitofrontal izquierda y el área temporal derecha. Influencias del giro frontal medio derecho (en *gamma*) hacia otras áreas frontales (orbitofrontales,

giro frontal medio izquierdo), áreas temporales, áreas parietales posteriores y giros angulares. Del área frontal superior izquierda (en *gamma*) hacia áreas temporales. Conexiones en dirección postero-anterior — del giro angular derecho (en *gamma*) hacia el área orbitofrontal derecha, y (en *alfa* y *beta*) hacia áreas parietales superiores. Influencia del polo occipital izquierdo (en *theta* y *alfa*) hacia el área temporal derecha. Por último, conexiones del polo occipital derecho (en *gamma*) hacia áreas frontales (orbitofrontales, área frontal medial izquierda, giros frontales inferiores, áreas frontales superiores), áreas parietales superiores y giros angulares.

### Ctrl vs. TAI: Sustracción *Alta-carga – Baja-carga*

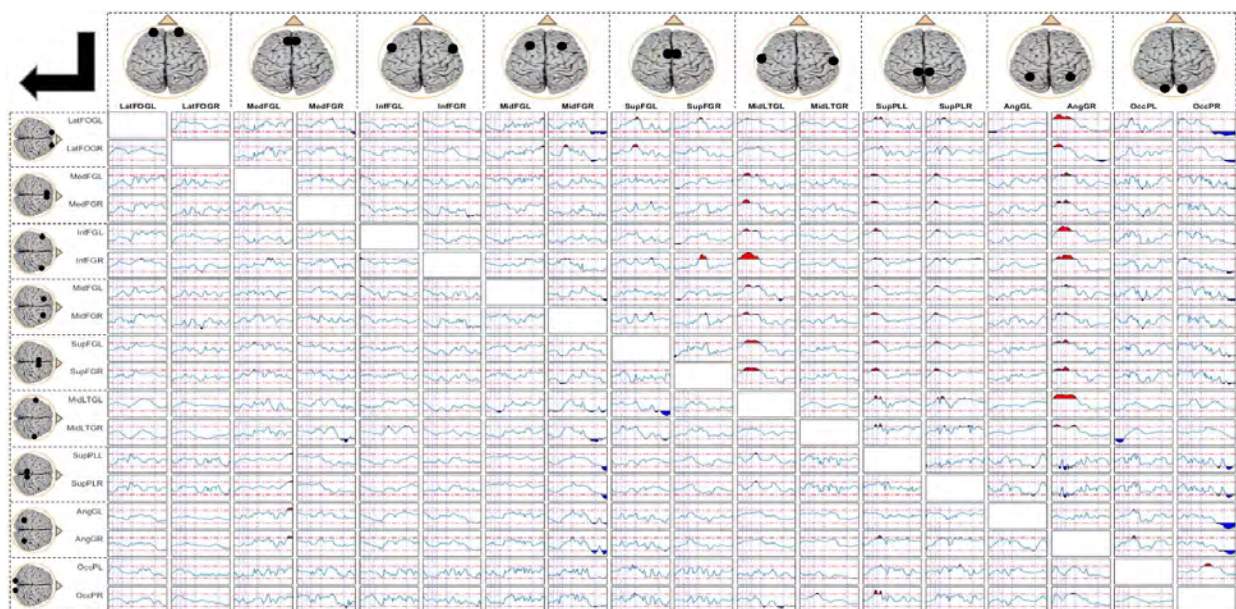


Figura 22. Representación de las diferencias de conexiones entre los grupos (Ctrl vs. TAI) en la sustracción de condiciones: *alta-carga – baja-carga*. En el eje x de cada rectángulo individual se representa la frecuencia, donde las líneas verticales representan los límites de las bandas de frecuencia *delta*, *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma* (1 y 2). Lo que aparece en rojo por encima de la línea horizontal superior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en el grupo Ctrl. Lo que aparece en azul por debajo de la línea horizontal inferior indica una conexión significativa ( $\alpha = 0.05$ ) en la dirección del área cerebral del eje x hacia el área del eje y en el grupo TAI.

## 7. DISCUSIÓN

El objetivo de esta tesis fue indagar en el correlato electroencefalográfico de la memoria de trabajo (MT) de niños con trastorno de aprendizaje inespecífico (TAI), enfocando nuestro análisis a 18 fuentes corticales generadoras de corriente (identificadas como regiones de interés [ROIs] mediante un *análisis de componentes principales* [ACP]). Abordamos el análisis del EEG mediante dos aproximaciones: un análisis del espectro de potencias y un análisis de conectividad (esto último con la medida de conectividad efectiva *isolated effective coherence* [ICOH]). Partimos del supuesto de que los niños de buen desempeño académico (Ctrl) son un modelo de niño sano y que las desviaciones que muestre el niño con TAI respecto al niño Ctrl se interpretarán como características de retraso en la maduración electroencefalográfica, así como características de compensación por las dificultades debido a la limitación en sus capacidades.

En cuanto a los aspectos descriptivos de los grupos, éstos no fueron diferentes entre sí en variables de edad o sexo, pero sí fueron diferentes en puntajes obtenidos en la *evaluación neuropsicológica infantil (ENI)*, la cual se empleó como criterio para la inclusión de los participantes en uno u otro grupo (con puntajes por debajo del percentil 16 en el grupo TAI [véase la sección 5.1.1]). También fueron diferentes en la prueba *Weschler de inteligencia para niños (WISC-IV)*, donde los niños con TAI tuvieron puntajes más bajos que los niños Ctrl, lo cual era de esperarse ya que la prueba WISC-IV es sensible a las habilidades escolares, e incluye la evaluación de procesos cognitivos como la memoria y la velocidad de procesamiento (procesos usualmente afectados en el niño con TA). El que ambos grupos no fueran diferentes en edad y sexo, facilita la comparación e interpretación de los resultados de los análisis sucesivos; por lo que ahora avanzamos a explorar el desempeño conductual y el correlato electroencefalográfico de la tarea de MT.

En los resultados conductuales de la ejecución de la tarea, los niños con TAI mostraron un menor *porcentaje de respuestas correctas* en la condición de *alta-carga*, y no hubo

otras diferencias en cuanto a tiempos de respuesta en ambas condiciones o en el porcentaje de aciertos de la condición de *baja-carga* — lo cual indica que la tarea es capaz de discriminar entre niños con TAI y niños Ctrl, arrojando un resultado esperado en cuanto a la presencia de afectación en la MT del niño con TAI; donde éste mostró mayores dificultades para retener 4 *ítems* en la MT (en la condición de *alta-carga* en la tarea tipo *Sternberg*). Asimismo, el hecho de que ambos grupos no hayan diferido en los otros parámetros de la tarea, indica que los niños con TAI no mostraron problemas en su capacidad de atención sostenida (la tarea duró 14 minutos y las dos condiciones aparecían intercaladas al azar), por lo que las diferencias encontradas entre los grupos no se pueden explicar como un fallo en este componente atencional.

### **7.1 Caracterización del correlato electroencefalográfico de la MT fonológica en niños con TAI**

Pasando ahora al análisis del EEG, primero señalamos que éste fue realizado en las fuentes generadoras de corriente (con el método inverso *s-Loreta*); espacio donde se seleccionaron 18 *ROIs* (cantidad de regiones delimitada como menor o igual al número de electrodos de registro menos 1, ello para evitar problemas numéricos [Biscay y Bosch, no publicado]), mediante un *análisis de componentes principales (ACP)*. Consideramos que esta es una valiosa aproximación de selección de *regiones de interés*, ya que no se parte de supuestos arbitrarios de selección, como seleccionar las regiones más cercanas a los electrodos, que podrían no ser los sitios más informativos; o supuestos *a priori* basados en un conocimiento previo, por ejemplo el de una red neural de la MT, pero que podría implicar la exclusión de sitios relevantes, o la inclusión de sitios no relevantes, y siendo ésta una aproximación aparentemente no tan válida, especialmente en una población como el niño con TA en que se desconoce el correlato neural. En nuestro caso se seleccionaron las *ROIs* más explicativas de la varianza muestral (de acuerdo a un *índice global de conectividad muestral [IGCm]*, como regiones activas presentes en todos los sujetos), y un hecho notable tras esta selección particular de regiones (véase la sección 5.4.2), es que hubo varios sitios seleccionados

que no se encontraron cerca de algún electrodo particular, e incluso se excluyeron sitios potenciales cercanos a electrodos de regiones centrales del cerebro, ello a favor de una mayor selección de regiones prefrontales (donde los sitios más alejados de algún posible electrodo fueron las regiones orbitofrontales). Este hallazgo por sí mismo es interesante y desde el cual se puede criticar al criterio de seleccionar las regiones más cercanas a los electrodos. Estas 18 *ROIs* fueron nuestro punto de partida desde el cual se analizó la actividad en el dominio de la frecuencia de manera tanto aislada, con un análisis del espectro de potencias; así como en su interrelación, con un análisis de conectividad.

En cuanto al análisis del espectro de potencias (para responder a nuestro *objetivo específico 1*), y enfocándonos primero en la comparación de las condiciones de la tarea (*alta-carga vs. baja-carga*) de cada grupo por separado, se observó que los niños Ctrl mostraron mayor actividad *theta* en áreas prefrontales para la condición de *alta-carga* (respecto a la *baja-carga*), así como mayor actividad *alfa* y *gamma* occipital bilateral en la condición de *baja-carga*; por otro lado, los niños TAI no mostraron diferencias del espectro entre ambas condiciones. Respecto a la comparación entre ambos grupos (Ctrl vs. TAI), se observó que los niños con TAI (respecto al niño Ctrl), en la condición de *baja-carga* mostraron una mayor actividad *theta* y *alfa* en todas las regiones (y en menor medida en los polos occipitales); así como una menor actividad *gamma* en áreas prefrontales principalmente del hemisferio izquierdo, y una menor actividad *beta* de giros frontales inferiores de ambos hemisferios. En cuanto a la condición de *alta-carga*, el niño con TAI mostró mayor actividad *theta* en áreas prefrontales anteriores y temporales, sin encontrarse diferencias en la actividad *alfa* en estas áreas; y una mayor actividad *theta* y *alfa* del grupo TAI sí se presentó en el resto de las regiones: frontales-superiores, áreas parietales superiores, giros angulares y polos occipitales. Por último, en la *alta-carga*, el grupo TAI mostró menor actividad *gamma* en áreas prefrontales principalmente izquierdas (pero hubo menos diferencias con el grupo Ctrl en esta actividad *gamma* frontal respecto a la *baja-carga*), mostró menor actividad *beta* bilateral de giros frontales inferiores; así como mayor actividad *gamma* en polos occipitales.

En tareas de atención y MT en adultos sanos, indicadores de una buena ejecución son un incremento en la potencia *theta*, y un decremento *alfa* especialmente en áreas posteriores (da Silva, 2011b; Klimesch, 1999). La actividad *theta* se ha implicado en un control atencional y se ha encontrado una mayor actividad *theta* en mayores cargas de memoria (Jensen y Tesche, 2002). A la actividad alfa se le ha asignado el rol de modulación de procesos atencionales, donde decrementos o desincronización de *alfa* posterior se han implicado en un control de procesos inhibitorios de filtración de eventos irrelevantes en áreas específicas, así como una focalización de la atención para optimizar el procesamiento de la información relevante; y ambos patrones de mayor actividad *theta* frontal y menor actividad *alfa* correlacionan con un buen desempeño cognitivo general (Klimesch, 1999). Por último, un aumento de actividad *gamma* se ha involucrado tanto en procesos perceptuales como cognitivos (en tareas de atención y memoria), donde a las áreas occipitales se les ha asignado el rol de permitir la integración de los rasgos visuales de una escena, así como el mantenimiento visual de varios ítems en la MT, esto último en conjunción con áreas frontales, observándose mayor actividad *gamma* frontal en mayores cargas de memoria (Hwang et al., 2005).

Contrastando estos antecedentes con nuestros resultados, primero se señala que los resultados arrojados por el análisis del espectro de potencias, a primera vista, parecen identificar pocas diferencias entre las condiciones de ambos grupos. No obstante, el primer hallazgo apreciable es que el grupo Ctrl mostró mayor actividad *theta* de áreas prefrontales en la *alta-carga* respecto a la *baja-carga*, hallazgo que coincide con lo reportado en la literatura en cuanto al aumento de la potencia *theta* ante mayores cargas de memoria; así como una menor actividad *alfa* y *gamma* en la *alta-carga*; donde la disminución o supresión de actividad *alfa* posterior es un hallazgo que coincide con lo reportado; sin embargo, el patrón de mayor actividad *gamma* occipital encontrado en la *baja-carga* parece ir en contra de lo esperado. Por otro lado, el hecho de que el grupo TAI no mostrase diferencias entre sus condiciones podría indicar que el grupo TAI recluta una actividad electrofisiológica menos selectiva y diferenciada que el grupo Ctrl para cada condición, lo que podría indicar una menor especialización de la

actividad subyacente a la capacidad de MT propia de la inmadurez electroencefalográfica misma (Bell y Wolfe, 2007).

En cuanto a la comparación de ambos grupos, sí se apreciaron diferencias notables en el espectro de potencias, pero esta interpretación exige de un análisis especial, tomando en cuenta las condiciones de cada grupo por separado, así como lo encontrado entre grupos para cada condición por separado. En primer lugar, la mayor actividad *theta* se presentó en todas las áreas cerebrales del grupo TAI respecto al grupo Ctrl en ambas condiciones; donde la condición de *baja-carga* implicaba recordar sólo un ítem, siendo una tarea fácil, parecida a una condición tónica en reposo, y cuyas respuestas estuvieron muy cerca del 100% de aciertos en ambos grupos, por lo que la mayor actividad *theta* encontrada en el grupo TAI se podría explicar por la inmadurez electroencefalográfica identificada en reposo y propia del niño con TA (Chabot et al., 2001), pero esta explicación no es exhaustiva y no puede excluir el rol de la actividad *theta* involucrada en un requerimiento de mayor control atencional y en mayores cargas de memoria, ya que nótese que la tarea duró 14 minutos y cada *set* de *baja-carga* o *alta-carga* duraba 4500 ms y aparecía de manera azarosa, por lo que esto podría representar una situación que requería constante control de la atención y ser más demandante para el niño con TAI — a diferencia del niño Ctrl, que mostró mayor actividad *theta* en la *alta-carga* — y que por lo tanto la mayor actividad *theta* fuera requerida durante toda la tarea. Asimismo, lo encontrado en la actividad *alfa* no se puede explicar como un retraso en la madurez electroencefalográfica, ya que la actividad *alfa* en reposo suele ser menor en niños con TA, y aquí se encontró un patrón opuesto, donde los niños con TAI tuvieron mayor actividad *alfa* que el grupo Ctrl en todas las áreas cerebrales de la *baja-carga*, y en la *alta-carga* sólo no hubo diferencias de *alfa* en áreas prefrontales anteriores y temporales. La interpretación que damos a este último hallazgo es que ambos grupos TAI y Ctrl fueron capaces de aumentar la actividad *alfa* frontal-anterior y temporal en respuesta a la mayor demanda de la *alta-carga*, lo cual es precisamente de esperar en mayores demandas de memoria (Gevins et al., 1997), y así se eliminó la diferencia *alfa* entre los grupos; pero el hecho de que en el niño con TAI, la mayor actividad *alfa* estuviera presente en el resto de las áreas

cerebrales y en todas las áreas en la *baja-carga*, parece indicar una insuficiente desincronización o supresión *alfa*, la cual debería presentarse en relación al óptimo desempeño cognitivo.

Para completar el cuadro de este análisis, las diferencias encontradas en la actividad rápida ofrecen especial interés, donde en primer lugar se observó una mayor actividad *gamma* en el hemisferio izquierdo, lo cual es un hallazgo esperado en tareas verbales de MT (Paulesu, Frith y Frackowiak, 1993; Sarthein et al., 1998). Además, se observó mayor *beta* en giros frontales inferiores bilaterales de ambas condiciones en el niño Ctrl (respecto al niño con TAI); actividad que se ha interpretado ya sea como un artefacto motor (por la ubicación de los electrodos en el cráneo que detectan mayormente esta área) u obedeciendo a un desempeño adecuado correspondiente a un ensayo subvocal de ítems (Hwang et al., 2005); sin embargo, en nuestro análisis no podemos dissociar ambos aspectos. En cuanto a la actividad *gamma*, el grupo Ctrl mostró mayor actividad *gamma* frontal izquierda sobre todo en la *baja-carga*, y el grupo TAI mostró mayor actividad *gamma* occipital en la *alta-carga*. Las diferencias de actividad *gamma* frontal, de acuerdo a la literatura, se deberían esperar principalmente en una *alta-carga*, no en una *baja-carga* (Howard et al., 2003; Tallon-Baudry, Kreiter y Bertrand, 1999); sin embargo, este hallazgo se puede interpretar en el sentido de que, para lograr la demanda de retener ítems en la MT, el grupo Ctrl muestra mayor actividad rápida general durante los 14 minutos de la tarea para responder a ambas condiciones; y el niño con TAI no es tan exitoso en reclutar esta actividad, lográndolo parcialmente en la *alta-carga* para atender la demanda de la tarea, y reduciéndose así las diferencias *gamma* entre ambos grupos. Por otro lado, la mayor actividad *gamma* occipital encontrada en el niño con TAI es más difícil de interpretar, pero nótese que el grupo Ctrl, en la comparación de sus condiciones, mostró mayor actividad *gamma* occipital en la *baja-carga*, por lo que esta actividad podría ser necesaria de suprimirse para cumplir la mayor demanda de la *alta-carga*; y, por lo tanto, el niño TAI no fue capaz de lograr esta supresión *gamma* occipital.



A modo de síntesis de los hallazgos del espectro: la mayor actividad *theta* encontrada en el niño con TAI, en ambas condiciones, podría explicarse parcialmente debido a la inmadurez electroencefalográfica propia de este trastorno, y consideramos que este retraso en el desarrollo podría afectar al niño e impactar en déficits de actividad electroencefalográfica correlativa a su ejecución — tales como en un menor reclutamiento de frecuencias rápidas *gamma* frontales, menor supresión de actividad *alfa* (principalmente en áreas centrales y posteriores del cerebro), una menor supresión de frecuencias *gamma* occipitales; así como características de compensación como la misma actividad *theta* incrementada. En relación a esto último, Rippon y Brunswick, (2000), en niños disléxicos que realizaban una tarea de discriminación fonológica, precisamente encuentran mayor actividad *theta* frontal; donde a la mayor actividad *theta* la interpretan como una forma de compensación debido a una inmadurez cortical, la cual implica un mayor, inefectivo y poco económico uso del control atencional requerido para la ejecución de la tarea cognitiva. Sin embargo, dos ventajas de nuestro análisis, y que superan a la mayoría de los trabajos citados sobre el EEG, es que se seleccionaron regiones de interés en las fuentes de corriente (identificadas de acuerdo con su implicación en la ejecución de la tarea [selección de *ROIs* guiada por los datos]), y que además consideramos el análisis de la banda rápida *gamma*.

El estudio del espectro de potencias en áreas cerebrales consideradas de manera aislada e independiente entre sí es interesante por sí mismo — y de hecho consideramos que lo arrojado por este análisis ha resultado ser una aportación muy importante y sólida de esta tesis. No obstante, como se mencionó anteriormente (sección 1.3), el estudio de la interacción entre regiones cerebrales que subyace a los procesos cognitivos ofrece especial interés. La técnica *ICOH* supera a otras técnicas de *coherencia* en el EEG ya que permite identificar relaciones directas entre señales, así como su dirección; sin embargo, el que esta técnica sólo se haya utilizado principalmente como prueba de concepto (*proof of concept*) y nunca se haya utilizado en una población clínica como la nuestra, representa una debilidad de esta tesis, ya que podría no estar lo suficientemente depurada con datos de personas reales. Además, actualmente no existe una comprensión cabal de la significancia fisiológica

funcional de la direccionalidad de las conexiones (una tendencia que refleja esto, y que consideramos insatisfactoria, es el recurrir a los conceptos de *arriba-abajo* [*top-down*] y *abajo-arriba* [*bottom-up*] como formas de procesamiento [Miller y D'Esposito, 2005]). Por último, en nuestro análisis particular, la distinción entre bandas de frecuencias implicadas en la tarea parece no ser tan clara — a diferencia de una delimitación aparentemente más precisa de bandas como *theta* y *gamma*, reportada por otros estudios de *coherencia* y MT (Sarnthein et al., 1998; Sauseng et al., 2005b).

Una vez consideradas las aclaraciones mencionadas, en nuestro análisis de conectividad, con la medida *ICOH* (para responder a nuestro *objetivo específico 2*), a continuación, se discuten las conexiones más significativas tras la comparación de las condiciones en cada grupo por separado, así como lo encontrado en la comparación entre grupos. Como se mencionó anteriormente, un hallazgo general encontrado fue una considerable variabilidad en cuanto a las bandas de frecuencias en que aparecieron las diferencias significativas (apreciándose la predominancia de diferencias en alguna banda como *theta*, *alfa*, *beta* y *gamma*, así como una superposición de bandas); por lo que el análisis fue enfocado a las relaciones en sí y en independencia de las bandas en que se expresaron las conexiones.

En cuanto a las diferencias entre condiciones (*alta-carga vs. baja-carga*) en cada grupo por separado — lo primero que se encontró en el grupo Ctrl fueron menos conexiones en la *alta-carga* respecto a la *baja-carga*: en la *baja-carga* se encontraron más conexiones desde el hemisferio derecho, éstas fueron principalmente desde áreas prefrontales derechas en dirección antero-posterior (desde áreas prefrontales hacia áreas parietales y occipitales), así como conexiones desde el giro angular parietal derecho en dirección postero-anterior hacia áreas frontales. En cambio, en la *alta-carga* aparecieron influencias desde el área prefrontal medial izquierda hacia áreas parietales superiores, y relaciones del giro temporal medio izquierdo hacia áreas prefrontales y áreas parietales posteriores. Por otro lado, en el grupo TAI se apreció una menor diferencia entre condiciones respecto al grupo Ctrl — hallazgo que se asemeja a lo encontrado en el análisis del espectro de potencias — y en este grupo además se

encontró un patrón de diferencias similar al grupo Ctrl en cuanto a mayores conexiones en la *alta-carga* respecto a la *baja-carga*.

En la comparación de los grupos entre sí (Ctrl vs. TAI), se encontraron menos diferencias entre grupos en la *baja-carga*, y los grupos se distinguieron más entre sí en la *alta-carga*. Además, en ambas condiciones se identificó un patrón de diferencias similar entre los grupos, donde, enfocándonos en la *alta-carga*, el grupo Ctrl mostró menos conexiones que el grupo TAI, tuvo más relaciones desde áreas prefrontales y parietales hacia áreas prefrontales superiores, más influencias antero-posteriores desde áreas prefrontales hacia áreas parietales y occipitales; así como mayores relaciones desde el giro temporal medio izquierdo hacia áreas prefrontales. Por otro lado, el grupo TAI mostró más conexiones prefrontales en dirección postero-anterior hacia áreas frontales más anteriores, más relaciones antero-posteriores desde áreas prefrontales derechas hacia áreas temporales y occipitales; así como más influencias provenientes de los giros angulares y del polo occipital derecho en dirección postero-anterior hacia áreas frontales, temporales y parietales.

Una comparación adicional realizada fue mediante un procedimiento de *sustracción cognitiva*: operación de uso estándar en estudios en que se comparan dos condiciones entre sí (sin embargo, los supuestos de este método han sido criticados anteriormente, e incluso se han planteado alternativas [Friston et al., 1996; Sartori y Umiltá, 2000]; y por nuestra parte, consideramos muy valiosas las exploraciones inter-condiciones e inter-grupales realizadas en esta tesis). Se realizó una *sustracción* de valores de *ICOH* — *alta-carga* menos *baja-carga* para cada grupo por separado — y posteriormente ambos grupos se compararon entre sí. El objetivo de este procedimiento es resaltar las diferencias grupales en el componente de retención de la memoria fonológica, específicamente en cuanto al correlato electroencefalográfico de la retención de una mayor cantidad de ítems, y así permitir un relativo aislamiento de este proceso de MT y la eliminación parcial de procesos más básicos de tipo perceptual o atencional (sin embargo, no estamos del todo conformes con este tipo de análisis, ya que una mayor carga de memoria también requiere de mayores recursos de otros procesos como la

atención). Lo encontrado tras esta comparación fueron más conexiones en el grupo Ctrl respecto al grupo TAI, principalmente desde áreas del hemisferio izquierdo; más influencias antero-posteriores desde áreas frontales mediales izquierdas hacia áreas parietales superiores y giros angulares. Conexiones desde el giro temporal medio izquierdo hacia áreas frontales y parietales (éstas conexiones fueron más notorias en esta comparación respecto a la comparación en la condición de *alta-carga* entre grupos). Más relaciones postero-anteriores desde áreas parietales superiores hacia áreas prefrontales, así como desde el giro angular derecho hacia áreas frontales y temporales. En cambio, el grupo TAI mostró más influencias desde áreas prefrontales del hemisferio derecho, así como relaciones postero-anteriores desde giros angulares y polos occipitales (principalmente desde el polo occipital derecho hacia áreas prefrontales y parietales).

En estudios de *resonancia magnética funcional (IRMf)* en adultos sanos, se ha encontrado que ante mayores cargas de memoria aparece una mayor activación de áreas prefrontales y del área parietal posterior, así como mayores conexiones fronto-parietales y prefronto-prefrontales; se ha propuesto que las primeras conexiones corresponden a un mayor reclutamiento específico del componente de retención de la memoria y que las segundas a un mayor reclutamiento de procesos ejecutivos-atencionales (Fletcher y Henson, 2001; Honey et al., 2002). Asimismo, en estudios de *coherencia* en el EEG durante tareas de MT, se ha encontrado un patrón similar al observado en estudios de *IRMf*, pero implicando áreas más extensas debido a la baja resolución espacial inherente al EEG; sin embargo, una ventaja de la *coherencia* del EEG, es el establecimiento de relaciones en frecuencias específicas del espectro de potencias. Donde en particular se ha encontrado una alta sincronización en las bandas *theta* y *gamma* entre áreas prefrontales y áreas corticales posteriores (Sarnthein et al., 1998); así como mayor *coherencia* fronto-parietal y fronto-frontal en la banda *theta* ante mayores cargas de memoria (Sauseng et al., 2005b). En una tarea específicamente de MT fonológica, en mayores cargas de memoria se encontró mayor *coherencia* entre el área frontal medial y áreas temporales y parietales izquierdas (Payne y Kounios, 2009). Además, en un estudio de *coherencia* en niños, se examinó la MT a los 8 meses de

edad, y más adelante a los 4 años, encontrándose una reducción en la *coherencia* del EEG a los 4 años, donde a los 8 meses se observaron relaciones entre todos los sensores, y a los 4 años se encontraron relaciones entre áreas frontales mediales y áreas temporales posteriores, así como entre áreas frontales mediales y áreas occipitales posteriores; lo cual fue interpretado como una focalización y especialización del correlato electroencefalográfico de la MT durante el desarrollo (Bell y Wolfe, 2007).

En cuanto a antecedentes de conectividad efectiva, y como se mencionó anteriormente (sección 1.3), ésta se ha analizado en el contexto de los procesos llamados de *arriba-abajo* (*top-down*) y de *abajo-arriba* (*bottom-up*) en la cognición (Miller y D'Esposito, 2005). Donde al proceso de *arriba-abajo* se le reconoce como un mecanismo de orientación dirigida a metas (implica un control atencional o un reclutamiento del *ejecutivo central*), y subyace a una orientación consciente hacia los estímulos relevantes de la situación; y en el proceso de *abajo-arriba* el estímulo es el que guía la atención y pone en marcha la codificación de información (Beck y Kastner, 2009; Miller y D'Esposito, 2005). Desde líneas adicionales de investigación con técnicas de neuroimagen, se ha planteado que las áreas prefrontales ejercen una influencia *top-down* hacia áreas parietales posteriores y occipitales ante mayores demandas de control atencional; que en toda tarea cognitiva también están presentes influencias *bottom-up* principalmente desde áreas parietales y occipitales hacia áreas anteriores del cerebro; además, los *campos oculares frontales* (*frontal eye fields*) ubicados en las áreas frontales superiores-mediales son un área reconocida con un rol en la orientación *top-down* de la atención (Miller y D'Esposito, 2005); y por último, se ha planteado la existencia de un desarrollo *top-down* estructural y de conectividad en áreas prefrontales y áreas posteriores del cerebro durante el desarrollo, especialmente de la niñez hacia la adolescencia (Bitan, Cheon, Lu, Burman y Booth, 2008; Sowell, Delis, Stiles y Jernigan, 2001).

Ahora algunos hallazgos con técnicas de conectividad efectiva (en IRMf): durante una tarea de MT en adultos jóvenes que fueron comparados con adultos mayores (Heinzel, Lorenz, Duong y Rapp, 2017), en los adultos mayores se encontró una reducción en

conexiones desde áreas prefrontales hacia áreas parietales ante mayores cargas de memoria, hallazgo que los autores atribuyen a una modulación deficiente de control *top-down* durante la vejez. Por otro lado, en dos estudios de conectividad efectiva en IRMf durante tareas de análisis lingüístico (discriminación fonológica y ortográfica) por un mismo grupo de investigación (Bitan et al., 2006; Bitan et al., 2007), primero se analizaron cambios de conectividad efectiva con IRMf comparando a niños de 9-12 años con adultos, y en niños respecto a adultos encontraron menos influencias desde el giro frontal inferior izquierdo hacia áreas temporales, adjudicándole al área frontal inferior izquierda un rol de control *top-down* lingüístico en el reclutamiento de áreas temporales para el procesamiento fonológico. En el segundo trabajo se estudiaron sólo a niños entre edades de 9 a 15 años y se analizaron comparaciones entre activación de áreas y en la conectividad efectiva; un primer hallazgo fue que la conectividad desde el giro frontal inferior izquierdo aumenta con la edad; y otro hallazgo fue que la activación y la conectividad no necesariamente van a la par, ya que encuentran más activación del área parietal posterior izquierda en mayores edades, pero no encuentran cambios de conectividad entre ésta y otras regiones; y los autores plantean que los cambios de maduración dentro de una región cortical no necesariamente implican un incremento en su interacción con otras regiones.

Ahora pasaremos a analizar los resultados de conectividad obtenidos — ello en el contexto de los hallazgos del espectro de potencias (tomando en cuenta que la activación de áreas y los patrones de conectividad no necesariamente coinciden [Bitan et al., 2007]), así como los antecedentes mencionados de conectividad. El primer hallazgo es que ambos grupos, de manera separada, mostraron menos conexiones en la condición de *alta-carga* respecto a la *baja-carga*, y el grupo TAI de hecho mostró menos diferencias entre sus condiciones: estas menores conexiones en la *alta-carga* parecen obedecer a una supresión de conexiones irrelevantes que subyace a una focalización de los procesos cognitivos necesarios para atender las demandas de la tarea; y el grupo TAI sería menos exitoso en lograr esta supresión, hallazgo interpretable en el contexto de una menor especialización de la actividad correlativa a la MT, propia de la inmadurez electroencefalográfica (Bell y Wolfe, 2007). Por otro lado,

el grupo Ctrl, como modelo de niño sano, muestra más conexiones del hemisferio izquierdo (respecto al grupo TAI), principalmente de áreas prefrontales izquierdas, así como más conexiones fronto-frontales de áreas prefrontales superiores hacia áreas prefrontales más anteriores, lo cual podría obedecer a mayores demandas de control atencional, y esto en la literatura se ha interpretado precisamente como indicador de un mayor control *top-down*, donde nótese que áreas implicadas con este control son los *campos oculares frontales* (Miller y D'Esposito, 2005), ubicados en las áreas frontales superiores-mediales (sitios identificados precisamente como *ROIs* en esta tesis). Asimismo, la mayor implicación del hemisferio izquierdo por el grupo Ctrl, incluyendo áreas prefrontales y temporales, y sus influencias hacia áreas parietales posteriores (parietales superiores y giros angulares), en particular coincide con lo reportado en cuanto a un mayor reclutamiento del hemisferio izquierdo y conexiones fronto-temporales y fronto-parietales en tareas de MT fonológica (Paulesu, Frith y Frackowiak, 1993; Payne y Kounios, 2009; Sarnthein et al., 1998). El grupo TAI en cambio parece mostrar características de compensación (posiblemente por la falta de un insuficiente reclutamiento selectivo del hemisferio izquierdo), ello con mayores conexiones desde el hemisferio derecho, así como conexiones (aparentemente *bottom-up*) desde áreas angulares y occipitales derechas hacia áreas prefrontales. Las influencias provenientes del polo occipital consideramos que en particular podrían relacionarse con lo encontrado en el análisis del espectro en cuanto a mayores frecuencias *gamma* de este sitio (en el grupo TAI respecto al grupo Ctrl), y podrían interpretarse análogamente como una insuficiente supresión necesaria de conexiones postero-anteriores desde estas áreas.

Otro hallazgo es que el grupo Ctrl recluta más conexiones desde el giro temporal medial izquierdo, y esto podría indicar aportaciones de análisis fonológico de los ítems retenidos, ya que además nótese que en la comparación de la *sustracción cognitiva* (*alta-carga* menos *baja-carga*) entre los grupos, para aislar parcialmente el componente de MT fonológica de la influencia de otros procesos, se resaltaron las diferencias grupales desde esta área respecto a la comparación grupal en cada condición de manera separada. Por último, en la comparación de la *sustracción cognitiva*, nótese

que el grupo Ctrl muestra más conexiones (posiblemente *bottom-up*) desde el giro angular parietal derecho hacia áreas prefrontales respecto al grupo TAI; sin embargo, en la comparación individual entre las condiciones del grupo Ctrl, éste mostró más de estas influencias en la *baja-carga* respecto a la *alta-carga*, por lo que esta relación postero-anterior sería suprimida en la *alta-carga* para atender las demandas de la tarea; no obstante, ésta parece seguir siendo una influencia relevante (aunque desconocemos su rol específico), que el grupo TAI no es capaz de reclutar eficientemente.

A modo de síntesis de los hallazgos de conectividad efectiva: El grupo TAI (en comparación con el grupo Ctrl) mostró un un insuficiente reclutamiento de conexiones desde áreas prefrontales izquierdas y el giro temporal medio izquierdo, lo cual parece indicar una insuficiente especialización y focalización de conexiones (posiblemente por inmadurez electroencefalográfica); así como características de compensación como la presencia de mayores influencias desde el hemisferio derecho, incluyendo conexiones postero-anteriores desde el polo occipital derecho hacia áreas anteriores del cerebro.

## **7.2 Conclusiones**

Para concluir, queremos reafirmar que la aportación principal de esta tesis es en cuanto a ofrecer información sobre el correlato electrofisiológico de la MT de niños con TAI — ello mediante un análisis del espectro de potencias; así como en el establecimiento de patrones de conectividad con la medida *ICOH*, como técnica de conectividad efectiva que hasta este momento no había sido empleada en poblaciones clínicas. Nuestro análisis del EEG además fue realizado en las fuentes generadoras de corriente (con una selección de *ROIs* guiada por los mismos datos), lo cual es una metodología que ofrece grandes ventajas respecto al EEG tradicional en el espacio de los sensores, y que aún no ha sido suficientemente empleada en los estudios con EEG. Los hallazgos encontrados con el análisis del espectro de potencias y el análisis de conectividad efectiva, revelaron características de inmadurez electroencefalográfica, características



de déficits, así como de compensación en el niño con TAI. La MT es un proceso cognitivo básico y fundamental para el aprendizaje escolar; y estos resultados encontrados en el EEG correlativo a la MT del niño con TAI, podrían contribuir a explicar la afectación de la MT que impacta en el bajo desempeño de habilidades académicas de lectura, escritura y/o matemáticas.

### **7.3 Limitaciones y recomendaciones**

- Se utilizó un EEG de 19 electrodos, por lo que hay una muy poca cantidad de mediciones del cerebro contra el gran número posible de fuentes generadoras de corriente. Actualmente existen arreglos del EEG con mayor cantidad de electrodos, y esta mayor cantidad de hecho impacta positivamente en incrementar la resolución espacial del EEG, por lo que sería muy valiosa la indagación de más de 18 *ROIs* en futuros estudios de este tipo.
- En nuestro análisis, no se consideraron regiones subcorticales que están implicadas en la cognición y la memoria (como la corteza cingulada anterior y el hipocampo), y cuya inclusión sería recomendada para futuros estudios (este punto está estrechamente ligado con el anterior, ya que se requieren de arreglos con mayores electrodos para identificar más regiones, incluyendo áreas subcorticales).
- Los resultados de conectividad arrojados por la técnica *ICOH* mostraron cierta variabilidad y superposición en cuanto a las bandas de frecuencias implicadas en las diferencias de conexiones, por lo que decidimos simplificar nuestro análisis al enfocarnos únicamente en las conexiones en sí, independientemente de las frecuencias en que aparecieron. Para el futuro inmediato recomendamos analizar e interpretar a detalle las bandas de frecuencias en que se expresaron las relaciones encontradas.
- En relación con el punto anterior, la técnica de conectividad empleada (*ICOH*) ofrece ventajas respecto a otras técnicas comunes de conectividad

electroencefalográfica. Sin embargo, el hecho de que esta técnica se haya empleado principalmente como *prueba de concepto (proof of concept)* y que no se haya utilizado en una muestra clínica como niños con TA, lo consideramos como una debilidad de esta tesis; ya que podría no estar lo suficientemente corroborada o corregida con datos de personas reales. Para contribuir a superar esta limitante, en el futuro inmediato sugerimos realizar análisis comparativos *offline* entre esta y varias técnicas de conectividad cuyo uso es más común en el EEG (ej. *correlación, coherencia, coherencia parcial y partial directed coherence*, etc.).

- Únicamente se examinó el EEG durante una tarea de MT fonológica, y en el niño con TAI es necesario indagar en el correlato neurofisiológico de otros componentes de la MT como el visoespacial, ya que éste también muestra una consistente afectación.
- No se analizó el EEG durante los errores cometidos en la tarea, lo cual podría dar información del correlato neurofisiológico que subyace al fallo en el reclutamiento del proceso de MT.
- No se analizó el EEG en reposo, lo cual sería informativo por sí mismo, ya que el niño con TAI suele mostrar un patrón característico de actividad electroencefalográfica en esta condición tónica, y el tener estos datos del reposo le daría una mayor fuerza a nuestros hallazgos del EEG durante la tarea de MT.
- No se analizaron los *potenciales relacionados a eventos (PREs)* durante la ejecución de la tarea, lo cual podría ser informativo por sí mismo ya que se han identificado correlatos de la MT en medidas de *PREs* (como latencia y amplitud) en otro tipo de poblaciones o tareas. Consideramos que la tarea está diseñada para poder realizar este tipo de análisis, y recomendamos su ulterior exploración.

## 8. REFERENCIAS

- Akaike, H. (1968). On the use of a linear model for the identification of feedback systems. *Annals of the Institute of Statistical Mathematics*, 20, 425-439.
- Alloway, T. P. (2009). Working memory, but not IQ, predicts subsequent learning in children with learning difficulties. *European Journal of Psychological Assessment*, 25(2), 01-07.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4<sup>th</sup> ed., pp. 56-64), Text Revision (DSM-IV-TR).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5<sup>th</sup> ed., pp. 66-74). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Baccalá, L. A., Sameshima, K., y Takahashi, D. (2007). Generalized partial directed coherence. En *15th International Conference on Digital Signal Processing IEEE (Wales)*, 163-166.
- Baccalá, L. A. y Sameshima, K. (2001). Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biological Cybernetics*, 84, 463-474.
- Baddeley, A. D. y Hitch, G. J. (1974). Working memory. En *The Psychology of Learning and Motivation* (Bower, G. H., Ed.), 8, pp. 47-89. Academic Press.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-422.
- Bitan, T., Burman, D. D., Lu, D., Cone, N. E., Gitelman, D. R., Mesulam, M-M. y Booth, J. R. (2006). Weaker top-down modulation from the left inferior frontal gyrus in children. *Neuroimage*, 33(3), 991-998.
- Bitan, T., Cheon, J., Lu, D., Burman, D. D., Gitelman, D. R., Mesulam, M-M. y Booth, J. R. (2007). Developmental changes in activation and effective connectivity in phonological processing. *Neuroimage*, 38(3), 564-575.

- Beck, D. M. y Kastner, S. (2009). Top-down and bottom-up mechanisms in biasing competition in the human brain. *Vision Research*, 49(10), 1154-1165.
- Bell, M. A. y Wolfe, C. D. (2007). Changes in brain functioning from infancy to early childhood: Evidence from EEG power and coherence during working memory tasks. *Developmental Neuropsychology*, 31(1), 21-38.
- Bitan, T., Cheon, J., Lu, D., Burman, D. D. y Booth, J. R. (2008). Developmental increase in top-down and bottom-up processing in a phonological task: an effective connectivity, fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(6), 1135-1145.
- Bosch-Bayard, J., Wong, K. F. K., Okazaki, S., Oshio, R., Galka, A., Ozaki, T. y Sadato, N. (2012). Directed causality for non-stationary time series based on Akaike's noise contribution ratio. *FORMATH*, 11, 121-131.
- Buschman, T. J. y Miller, E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science*, 315(5820), 1860-1862.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A. y Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews, Neuroscience*, 13, 407-420.
- Chabot, R. J., di Michele, F., Prichet, L. y John, E. R. (2001). The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13(2), 171-186.
- Chang, B. S., Schomer, D. L. y Niedermeyer, E. (2011). Normal EEG and sleep: Adults and elderly. En *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (Schomer, D. L., y da Silva, F. H. L., Eds.), 6, 183-214.
- da Silva, F. H. L. (2011a). Event-related potentials: General aspects of methodology and quantification. En *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles,*

- Clinical Applications, and Related Fields* (Schomer, D. L., y da Silva, F. H. L., Eds.), 6, 923-934.
- da Silva, F. H. L. (2011b). Neurocognitive processes and the EEG/MEG. En *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (Schomer, D. L., y da Silva, F. H. L., Eds.), 6, 1083-1112.
- De Weerd, F., Desoete, A. y Roeyers, H. (2012). Working memory in children with reading disabilities and/or mathematical disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 46(5), 461-472.
- Fernández, T., Harmony, T., Fernández-Bouzas, A., Silva, J., Herrera, W., Santiago-Rodríguez, E. y Sánchez, L. (2002). Sources of EEG activity in learning disabled children. *Clinical Electroencephalography*, 33(4), 160-164.
- Fernández, T., Herrera, W., Harmony, T., Díaz-Comas, L., Santiago, E., Sánchez, L., Bosch, J., Fernández-Bouzas, A., Otero, G., Ricardo-Garcell, J., Barraza, C., Aubert, E., Galán, L. y Valdés, R. (2003). EEG and Behavioral Changes following Neurofeedback Treatment in Learning Disabled Children. *Clinical Electroencephalography*, 34, 145-152.
- Fletcher, P. C. y Henson, R. N. A. (2001). Frontal lobes and human memory. Insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124, 849-881.
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56-78.
- Friston, K. J., Price, C. J., Fletcher, P., Moore, C., Frackowiak, R. S. J. y Dolan, R. J. (1996). The trouble with cognitive subtraction, *Neuroimage*, 4, 97-104.
- Gevins, A., Smith, M. E., McEvoy, L. y Yu, Daphne (1997). High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: Effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cerebral Cortex*, 7, 374-385.
- Guevara, M. A., Corsi-Cabrera, M. (1996). EEG coherence or EEG correlation? *International Journal of Psychophysiology*, 23, 145-153.

- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K., Fabri, S. G., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V. y Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5(25).
- Gruzelier, J. H. (2014). EEG-neurofeedback for optimizing performance. III: A review of methodological and theoretical considerations. *Neuroscience and Neurobehavioral Reviews*, 44, 159-182.
- Haufe, S., Nikulin, V. V., Müller, K-R. y Nolte, G. (2013). A critical assessment of connectivity measures for EEG data: A simulation study. *Neuroimage*, 64, 120-133.
- Heinzel, S., Lorenz, R. C., Duong, Q-L y Rapp, M. A. (2017). Prefrontal-parietal effective connectivity during working memory in older adults. *Neurobiology of Aging*, 57, 18-27.
- Herrmann, C.S. y Debener, S. (2008). Simultaneous recording of EEG and BOLD responses: A historical perspective. *International Journal of Psychophysiology*, 67, 161-168.
- Honey, G. D., Fu, C. H. Y., Brammer, M. J., Croudace, T. J., Suckling, J., Pich, E. M., Williams, S. C. R. y Bullmore, E. T. (2002). Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *NeuroImage*, 17, 573-582.
- Howard, M. W., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Madsen, J. R., Lisman, J., Aschenbrenner-Scheibe, R., Schulze-Bonhage, A. y Kahana, M. J. (2003). Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cerebral Cortex*, 13(12), 1369-1374.
- Huster, R.J., Debener, S., Eichele, T., Herrmann, C.S. (2012). Methods for Simultaneous EEG-fMRI: An Introductory Review. *The Journal of Neuroscience*, 32(18), 6053-6060.

- Hwang, G., Jacobs, J., Geller, A., Danker, J., Sekuler, R. y Kahana, M. J. (2005). EEG correlates of verbal and nonverbal working memory. *Behavioral and Brain Functions*, 1(20).
- Jeffries, S. y Everatt, J. (2004). Working memory: Its role in dyslexia and other specific learning difficulties. *Dyslexia*, 19, 196-214.
- Jensen, O. y Tesche, C. D. (2002). Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *European Journal of Neuroscience*, 15, 1395-1399.
- John, E. R., Prichep, L., Ahn, H., Easton, P., Fridman, J. y Kaye, H. (1983). Neurometric evaluation of cognitive dysfunctions and neurological disorders in children. *Progress in Neurobiology*, 21, 239-290.
- Johnson, E. S., Humphrey, M., Mellard, D. F., Woods, K. y Swanson, H. L. (2010). Cognitive processing deficits and students with specific learning disabilities: A selective meta-analysis of the literature. *Learning Disability Quarterly*, 33, 3-18.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S. y Mintun, M. A. (1993). Spatial working-memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 363, 623-625.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29, 169-195.
- Landerl, K., Fussenegger, B., Moll, K. y Willburger, E. (2009). Dyslexia and dyscalculia: Two learning disorders with different cognitive profiles. *Journal of Experimental Child Psychology*, 103, 309-324.
- Lee, L., Harrison, L. M. y Mechelli, A. (2003). A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *NeuroImage*, 19, 457-465.
- Leyva-Cárdenas, M. G. (2012). Guía Clínica de Dislexia. Secretaría de Salud. <http://iso9001.inr.gob.mx/Descargas/iso/doc/MG-SAF-41.pdf>

- Lundqvist, M., Rose, J., Herman, P., Brincat, S. L., Buschman, T. J. y Miller, E. K. (2016). Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron*, 90, 152-164.
- Mammarella, I. C., Lucangeli, D. y Cornoldi, C. (2010). Spatial working memory and arithmetic deficits in children with nonverbal learning difficulties. *Journal of Learning Disabilities*, 43(5), 455-468.
- Manelis, Anna y Reder, L. M. (2014). Effective connectivity among the working memory regions during preparation for and during performance of the n-back task. *Human Neuroscience*, 8(593).
- McLean, J. F. y Hitch, G. J. (1999). Working memory impairments in children with specific arithmetic learning difficulties. *Journal of Experimental Child Psychology*, 74, 240-260.
- Michels, L., Bucher, K., Lüchinger, R., Klaver, P., Martin, E., Jeanmonod, D. y Brandeis, D. (2010). Simultaneous EEG-fMRI during a working memory task: Modulations in low and high frequency bands. *PLoS ONE*, 5(4).
- Miller, B. T. y D'Esposito, M. (2005). Searching for "the top" in top-down control. *Neuron*, 48, 535-538.
- Nunez, P. L. y Srinivasan, R. (2006). *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG (2<sup>nd</sup> ed)*. NY: Oxford University Press.
- Pascual-Marqui, R. D. (1999). Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1(1), 75-86.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007a). Coherence and phase synchronization: Generalization to pairs of multivariate time series, and removal of zero-lag contributions. *arXiv*.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007b). Discrete, 3D distributed linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *arXiv*.



- Pascual-Marqui, R. D., Biscay, R. J., Valdes-Sosa, P. A., Bosch-Bayard, J. y Riera-Diaz, J. J. (2011). Cortical current source connectivity by means of partial coherence fields. *arXiv*.
- Pascual-Marqui, R. D., Biscay, R. J., Bosch-Bayard, J., Lehmann, D., Kochi, K., Kinoshita, T., Yamada, N. y Sadato, N. (2014). Assessing direct paths of intracortical causal information flow of oscillatory activity with the isolated effective coherence (iCoh). *frontiers in HUMAN NEUROSCIENCE*, 8(448).
- Paulesu, E., Frith, C. D. y Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362, 342-345.
- Payne, L. y Kounios, J. (2009). Coherent oscillatory networks supporting short-term memory retention. *Brain Research*, 1247, 126-132.
- Pesarin, F. y Salmaso, L. (2010). Permutation tests for complex data: Theory, applications and software. UK: John Wiley & Sons Inc.
- Pessoa, L., Gutierrez, E., Bandettini, P. A. y Ungerleider, L. G. (2002). Neural correlates of visual working memory: fMRI amplitude predicts task performance. *Neuron*, 35, 975-987.
- Pickering, S. J. (Ed.). (2006). *Working memory and education*. San Diego, CA: Academic Press.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456-479.
- Pizzagalli, D. A. (2007). Electroencephalography and high-density electrophysiological source localization. En *Handbook of Psychophysiology* (Cacioppo, J. T., Tassinari, L. G. y Berntson, G. G., Eds.), 3, pp. 56-84. Cambridge University Press.
- Rippon, G. y Brunswick, N. (2000). Trait and state EEG indices of information processing in developmental dyslexia. *International Journal of Psychophysiology*, 36, 251-265.

- Riviello, J. J., Jr., Nordli, D. R., Jr. y Niedermeyer, E. (2011). Normal EEG and Sleep: Infants to Adolescents. En *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (Schomer, D. L., y da Silva, F. H. L., Eds.), 6, 164-181.
- Sakkalis, V. (2011). Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Computers in Biology and Medicine*, 41,1110-1117.
- Sarnthein, J., Petsche, H., Rappelsberger, P., Shaw, G. L. y von Stein, A. (1998). Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 7092-7096.
- Sartori, G. y Umiltá, C. (2000). How to avoid the fallacies of cognitive subtraction in brain imaging. *Brain and Language*, 74, 191-212.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Doppelmayr, M., Pecherstorfer, T., Freunberger, R. y Hanslmayr, S. (2005a). EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Human Brain Mapping*, 26, 148-155.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Schabus, M. y Doppelmayr, M. (2005b). Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *International Journal of Psychophysiology*, 57, 97-103.
- Schuchardt, K., Bockman, A. K., Bornemann, G. y Maehler, C. (2013). Working memory functioning in children with learning disorders and specific language impairment. *Topics in Language Disorders*, 33(4), 298-312.
- Schuchardt, K., Maehler, C. y Hasselhorn, M. (2008). Working memory deficits in children with specific learning disorders. *Journal of Learning Disabilities*, 41(6), 514-523.

- Semrud-Clikeman, M. (2005). Neuropsychological aspects for evaluating learning disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 38(6), 563-568.
- Seth, A. K., Barrett, A. B. y Barnett, L. (2015). Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging. *The Journal of Neuroscience*, 35(8), 3293-3297.
- Siegel, L. S. y Ryan, E. B. (1989). The development of working memory in normally achieving and subtypes of learning disabled children. *Child Development*, 60, 973-980.
- Sitaram, R., Ros, T., Stoeckel, L., Haller, S., Scharnowski, F., Lewis-Peacock, J., Weiskopf, N., Blefari, M. L., Rana, M., Oblak, E., Birbaumer, L. y Sulzer, J. (2016). Closed-loop brain training: the science of neurofeedback. *Nature Reviews Neuroscience*.
- Stiles, J. y Jernigan, T. L. (2013). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20, 327-348.
- Smith, E. E. y Jonides, J. (1997). Working memory: A view from neuroimaging. *Cognitive Psychology*, 33, 05-42.
- Sowell, E. R., Delis, D., Stiles, J. y Jernigan, T. L. (2001). Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: a structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7, 312-322.
- Sternberg, S. (1969). Memory-scanning: Mental processes revealed by reaction-time experiments. *American Scientist*, 57(4), 421-457.
- Swanson, H. L. (1999). Reading comprehension and working memory in learning-disabled readers: Is the phonological loop more important than the executive system? *Journal of Experimental Child Psychology*, 72, 01-31.
- Swanson, H. L. y Sachse-Lee, C. (2001). Mathematical problem solving and working memory in children with learning disabilities: Both executive and phonological processes are important. *Journal of Experimental Child Psychology*, 79, 294-321.

- Swanson, H. L. y Siegel, L. (2001). Learning disabilities as a working memory deficit. *Issues in Education*, 7(1), 1-48.
- Tallon-Baudry, C., Kreiter, A. y Bertrand, O. (1999). Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Visual Neuroscience*, 16, 449-459.
- Thatcher, R. W., Biver, C. J. y North, D. M. (2009). EEG and brain connectivity: A tutorial [Unpublished Manuscript]. *University of South Florida College of Medicine and Applied Neuroscience Laboratories*.
- Thatcher, R. W. (2012). Coherence, phase differences, phase shift, and phase lock in EEG/ERP analyses. *Developmental Neuropsychology*, 37(6), 476-496.
- Vellutino, F. R., Fletcher, J. M., Snowling, M. J. y Scanlon, D. M. (2004). Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1), 02-40.
- Walker, J. E., y Norman, C. A. (2006). The neurophysiology of dyslexia: A selective review with implications for neurofeedback remediation and results of treatment in twelve consecutive patients. *Journal of Neurotherapy*, 10, 45-55.
- Willcutt, E. G., Petrill, S. A., Wu, S., Boada, R., DeFries, J. C., Olson, R. K. y Pennington, B. F. (2013). Comorbidity between reading disability and math disability: Concurrent psychopathology, functional impairment and neuropsychological functioning. *Journal of Learning Disabilities*, 46(6), 500-516.