



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

## **EFFECTOS DE LA NEURORRETROALIMENTACIÓN SOBRE LA MEMORIA DE TRABAJO EN NIÑOS CON TRASTORNO DE APRENDIZAJE: ANÁLISIS ELECTROENCEFALOGRÁFICO DEL ESPECTRO DE POTENCIAS**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**DOCTOR EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

**BENITO JAVIER MARTÍNEZ BRIONES**

TUTOR PRINCIPAL: DRA. THALÍA FERNÁNDEZ HARMONY

*INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM*

COMITÉ TUTOR: DR. JORGE FRANCISCO BOSCH BAYARD

*INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM*

DR. JUAN FELIPE SILVA PEREYRA

*FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM*

DR. JOSÉ ROLANDO BISCAY LIRIO

*CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS*

†DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL

*INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM*

JURIQUILLA, QRO., NOVIEMBRE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

*A la memoria de Hortensia Briones Galindo*

# TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	1
EPÍGRAFE .....	2
RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
PARTE 1: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	5
INTRODUCCIÓN .....	5
CAPÍTULO 1. PSICOLOGÍA DEL NIÑO CON TRASTORNO DE APRENDIZAJE.....	9
1.1. El Trastorno de Aprendizaje y sus Subtipos .....	10
1.2. La Cognición del Niño con Trastorno de Aprendizaje.....	14
1.3. El Aprendizaje, el Juego y la Enseñanza.....	16
CAPÍTULO 2. NEUROCIENCIA DEL TRASTORNO DE APRENDIZAJE.....	22
2.1. Neuroimagen del Niño con Trastorno de Aprendizaje .....	23
2.2. Electricidad Cerebral y Electroencefalografía.....	27
2.2.1. Limitaciones del Electroencefalograma y Algunas Soluciones .....	32
2.2.2. Electroencefalograma del Niño con Trastorno de Aprendizaje.....	34
CAPÍTULO 3. ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTOS DEL TRASTORNO DE APRENDIZAJE.....	37
3.1. Causas del Trastorno de Aprendizaje.....	38
3.2. Tratamientos Psicológicos y Pedagógicos del Trastorno de Aprendizaje.....	41
3.3. Tratamientos de Neuroestimulación y Neuroretroalimentación.....	45
3.3.1. Una Breve Historia de la Neuroretroalimentación .....	47
3.3.2. Problemas Generales de la Neuroretroalimentación.....	51
PARTE 2: OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y MÉTODO .....	55
CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	55
4.1. Objetivos.....	55
4.1.1. Objetivo Principal.....	55

4.1.2. Objetivos Específicos .....	55
4.2. Hipótesis.....	56
CAPÍTULO 5. MÉTODO .....	56
5.1. Lineamientos de Ética .....	56
5.2. Participantes.....	56
5.2.1. Criterios de Inclusión.....	56
5.2.2. Criterios de Exclusión.....	57
5.2.3. Criterios de Eliminación.....	57
5.3. Electroencefalograma en Reposo y Obtención del Cociente $\theta/\alpha$ .....	58
5.4. Tratamientos de Neuroretroalimentación y Sham .....	59
5.5. Tarea de Memoria de Trabajo.....	60
5.6. Electroencefalograma Durante Tarea y Preprocesamiento de Datos.....	61
5.7. Análisis Estadístico.....	64
PARTE 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	66
CAPÍTULO 6. RESULTADOS .....	66
6.1. Resultados Descriptivos: Subtipos del Trastorno de Aprendizaje, Cociente Intelectual y Cociente $\theta/\alpha$ .....	66
6.2. Resultados Conductuales.....	67
6.3. Resultados del Electroencefalograma Durante Tarea.....	69
CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN .....	74
7.1. Limitaciones .....	78
7.2. Conclusiones.....	80
APÉNDICE: Carátula de un Artículo Publicado .....	81
REFERENCIAS.....	82

## AGRADECIMIENTOS

A los niños y padres que formaron parte de la muestra recabada para este proyecto.

A mis tutores: *Thalía Fernández Harmony, Juan Silva Pereyra y Jorge Bosch Bayard*; por su paciencia y grandes enseñanzas.

A las siguientes personas (en orden alfabético inverso), ya sea por sus contribuciones intelectuales, técnicas, o en la obtención de datos:

*Thalía Harmony, Sonia Cárdenas Sánchez, Saulo Hernández, Rolando Biscay Lirio, Rodrigo Flores Gallegos, Paulina Rodríguez Leis, Nuri Aranda López, Monserrat Palacios, Milene Roca Stappung, María Elena Juárez, Lucero Albarrán Cárdenas, †Josefina Ricardo-Garcell, Héctor Belmont, Gina Lorena Quirarte y Bertha Barrera Díaz.*

A *Karen Verónica Castañeda Castillo* por su adorable compañía; a *Jerónimo Ramos Mendivil* por su valiosa amistad; y a *Aarón Martínez Andrade* por su gran apoyo paternal.

A mis queridos amigos de 'FAPsi' (UANL): *Hugo Tirado Medina, Javier "Chino" Talamantes, Juventino "Juve" Cortez y Edgar "Concho" Vázquez*; por haberme acompañado durante mis primeros acercamientos con la psicología, la investigación y el rock clásico. (Y si no hemos coincidido tanto últimamente—culpo al hecho de que ahora prefiero el pop: <https://www.youtube.com/watch?v=rfFEhd7mk7c>)

Al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)* por otorgarme la Beca Nacional No. 477474 (CVU: 289423) para estudios de posgrado. Gran parte del trabajo experimental de esta Tesis se financió con un proyecto de CONACYT (CB-2015-1-251309); y con dos proyectos del *Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT, UNAM: IA201417, IN207520)*.

Por último, tanto a la población mexicana contribuyente como a la *UNAM* les agradezco haberme permitido estudiar este posgrado. (Entre mis planes futuros incluyo: regresarle todo lo posible a la gente de México.)

## ΕΠΙΓΡΑΦΕ

In *Phaedrus*, Plato imagines an exchange between the Egyptian king Thamus and Theuth, the Ibis-headed god who gave mankind the gift of writing: “This invention,” said Theuth, “will make the Egyptians wiser and give them better memories; it is a specific both for the memory and for the wit.” King Thamus, barely convinced, retorts:

*This discovery of yours will create forgetfulness in the learners' souls, because they will not use their memories; they will trust to the external written characters and not remember of themselves. The specific which you have discovered is an aid not to memory, but to reminiscence, and you give your disciples not truth, but only the semblance of truth; they will be hearers of many things and will have learned nothing; they will appear to be omniscient and will generally know nothing; they will be tiresome company, having the show of wisdom without the reality.*

Four thousand years later, psychological studies of illiteracy have decided in Theuth's favor, and refute both Thamus's and Plato's arguments—learning to read clearly improves verbal memory. Illiterates can remember the gist of stories and poems, but their verbal working memory—the temporary buffer that stores instructions, recipes, names or phone numbers over short periods of time—is vastly inferior to ours. . . . Education inoculates us with the reading virus. It spreads quickly to our language system and enhances our verbal memory. When children learn to read, they return from school “literally changed”. Their brains will never be the same again.

—Stanislas Dehaene, *Reading in the Brain*

*‘What do you get when you cross an insomniac, an unwilling agnostic, and a dyslexic’ . . . ‘You get somebody who stays up all night torturing himself mentally over the question of whether or not there's a dog.’*

—David Foster Wallace, *Infinite Jest*

## RESUMEN

El trastorno de aprendizaje (TA) se diagnostica en niños con alteraciones en las habilidades académicas básicas de lectura, escritura y/o aritmética. Un niño con TA suele tener un electroencefalograma (EEG) en reposo anormal, con mayor actividad lenta que puede indicar un retraso en la maduración cerebral. En el TA también suele haber una memoria de trabajo (MT) deficiente y acompañada de anomalías en el EEG durante tarea como mayor potencia generalizada tipo delta y theta, y menor potencia gamma en áreas posteriores del cerebro; patrones del EEG que indican un manejo ineficiente de recursos neurales. Un tratamiento de neuroretroalimentación (NRA) dirigido a reducir la actividad lenta del EEG en reposo ha mostrado mejorar el desempeño cognitivo y reducir lo anormal del EEG (en reposo) de niños con TA. Tomando en cuenta lo anterior, el objetivo de esta Tesis Doctoral fue explorar los efectos de la NRA sobre la MT de niños con TA, con un análisis del espectro de potencias del EEG durante una tarea de MT. Una muestra de 18 niños con TA (8-10 años) se dividió en dos grupos: un grupo experimental (n= 10) recibió 30 sesiones de NRA, y un grupo control (n= 8) recibió 30 sesiones placebo de NRA simulada (Sham-NRA). Se analizó la diferencia entre grupos (pre versus post tratamiento) en el desempeño conductual y en el espectro de potencias del EEG durante la tarea de MT. El grupo NRA mostró mejores tiempos de respuesta post-tratamiento, así como menor potencia theta y mayor potencia beta y gamma en áreas frontales y posteriores del cerebro. Estos resultados sugieren que la NRA podría inducir mejoras en: la eficiencia en el manejo de recursos neurales, el mantenimiento de representaciones en la memoria, y la capacidad del ensayo subvocal.

## ABSTRACT

Learning disorders (LD) are diagnosed in children impaired in the academic skills of reading, writing and/or mathematics. Children with LD often show a slower resting-state electroencephalogram (EEG) that could indicate a neurodevelopmental lag. Also, these children usually have a working memory (WM) impairment, coupled with an abnormally slower task-related EEG, with more delta and theta power globally, and less gamma power at posterior brain areas.; task-related EEG patterns that signal an inefficient neural resource management. Neurofeedback (NFB) treatments aimed at normalizing the resting-state EEG of children with LD appear to improve the cognitive performance and diminish resting-state EEG abnormalities. Given the typical findings of an impaired WM in LD, the aim of this PhD Thesis was to explore the effects of a NFB treatment in the WM of children with LD, by analyzing the WM-related EEG power spectrum. Eighteen children with LD (8-10 years old) were recruited. They performed a WM task (synchronized with an EEG), twice in a pre-versus-post treatment fashion. They went through either 30 sessions of a NFB treatment (NFB-group, n= 10), or 30 sessions of a placebo-sham treatment (Sham-group, n= 8). We analyzed the pre-versus post-treatment group differences for the behavioral performance and the WM-related power spectrum. The NFB-group showed faster response times in the WM task post-treatment; they also exhibited a decreased theta power and increased beta and gamma power at frontal and posterior brain areas post-treatment. We explain these findings as the NFB treatment improving: the efficiency of neural resource management, the maintenance of memory representations, and an improved subvocal memory rehearsal.

# PARTE 1: INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

## INTRODUCCIÓN

Los niños con trastorno de aprendizaje (TA) tienen dificultades para adquirir las habilidades académicas básicas de lectura, escritura y/o aritmética; habilidades sustancialmente afectadas en relación con su edad y escolaridad (American Psychiatric Association 2013). La prevalencia del TA es de 10-20% en niños y adolescentes de entre 5-16 años, así que el TA puede encontrarse hasta en 1 de cada 5 niños—siendo éste uno de los trastornos mentales más comunes de la niñez (Altarac and Saroha 2007; Lagae 2008; American Psychiatric Association 2013; Shaywitz et al. 1999; National Reading Panel 2000). Los subtipos del TA más típicamente encontrados son tanto la dislexia como el trastorno específico de la lectura, apareciendo ya sea solos o en combinación con otros subtipos (e.g., trastornos específicos de escritura y matemáticas) en un 40% de los casos del TA, por lo que una comorbilidad entre subtipos del TA es bastante común de aparecer en la población infantil con problemas escolares (Willcutt et al. 2013; American Psychiatric Association 2013; Landerl and Moll 2010; Wilson et al. 2015). El sufrir de dificultades escolares desde la educación básica a su vez tiene un fuerte impacto en el estado emocional y en las oportunidades laborales de la persona afectada—por lo que es importante que se destinen recursos económicos e intelectuales hacia la investigación de las causas, características y tratamientos del TA, entre otros problemas educativos socialmente relevantes (Knopik et al. 2017; National Reading Panel 2000; Contreras-Hernández 2020; Nelson and Gregg 2012).

El TA suele ser un trastorno heterogéneo que puede estar acompañado por desórdenes a nivel afectivo, cognitivo y cerebral en que se afecta tanto la esfera emocional y motivacional del niño como su capacidad de procesar información, donde se han identificado déficits principalmente en procesos cognitivos como la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo (MT) (Willcutt et al. 2013; Cárdenas et al. 2021). Una fuente importante de heterogeneidad del TA es precisamente la MT (Willcutt et al. 2013; Schuchardt, Maehler, and Hasselhorn 2008). La MT es un componente de la memoria que permite sostener y manipular información en tiempo real y que actúa como un flujo de actividad mental de capacidad limitada dirigido al cumplimiento de

metas (Baddeley 2000). La MT está usualmente afectada en el niño con TA (De Weerd, Desoete, and Roeyers 2013; Siegel and Ryan 1989; Swanson 2015; Dehaene 2010), es un proceso predictor de dificultades académicas actuales y futuras (Alloway 2009; Schuchardt et al. 2013), y está aún más alterada en niños con TA de tipo combinado (con alteraciones en más de una habilidad académica) (Willcutt et al. 2013). Un niño con una MT deficiente muestra capacidades disminuidas para codificar, retener, y/o evocar información durante lapsos cortos de tiempo; es decir, puede tener problemas en alguna de las tres fases de la MT: la codificación o acceso, la retención o mantenimiento, y la evocación o recuperación de la información—incluso con mayores dificultades para manipular información de tipo verbal o fonológico (Baddeley and Hitch 1974; Schuchardt et al. 2013). Una MT íntegra es fundamental para tener un adecuado desempeño académico—ya que este proceso subyace a toda actividad escolar básica como la lectura comprensiva, la escritura creativa o al dictado, así como a la realización de operaciones aritméticas—por lo que el niño con TA se beneficiaría de programas remediales o terapéuticos que tomen en cuenta no sólo el estado de sus habilidades académicas básicas sino su integridad cognitiva y cerebral (Schuchardt et al. 2013; Peng et al. 2018). Los niños con TA también son una población con riesgo de sufrir trastornos emocionales tras afrontar sus problemas escolares (Francis et al. 2019; Stanley, Dai, and Nolan 1997; Carroll et al. 2005). Los trastornos afectivos que aquejan a estos niños suelen aparecer en forma de problemas de ansiedad, depresión y baja autoestima; perturbaciones que podrían extenderse hacia la adolescencia y adultez (Nelson and Gregg 2012; Willcutt and Pennington 2000).

El niño con TA también puede mostrar alteraciones a nivel cerebral, donde un hallazgo recurrente es la identificación de anormalidades neurales con la técnica del electroencefalograma (EEG) (Roca-Stappung et al. 2017; John 1981; Harmony et al. 1990; Fonseca et al. 2006). El EEG es una de varias herramientas para adquirir información sobre el cerebro funcional; éste permite examinar la dimensión electrofisiológica de la actividad neural al detectar la electricidad sincrónica de la corteza cerebral durante varios estados conductuales: en el sueño o en estados de conciencia alterada, en la vigilia en un estado de reposo, o durante un estado mental atento como al ejecutar tareas cognitivas (Schomer and Da Silva 2011; Paszkiel 2020). Al analizar el *espectro de potencias* del EEG (técnica descrita en la Sección 2.2) se ha encontrado que los niños con TA suelen mostrar un EEG en reposo con un exceso de actividad lenta generalizada de tipo theta, así como insuficiente actividad alfa en áreas posteriores del cerebro (en comparación con

niños con un desarrollo típico). La mayor actividad lenta del niño con TA se asemeja a estadios previos en el desarrollo del niño típico—por lo que surgió la hipótesis del TA como un trastorno del neurodesarrollo en que hay un retraso en la maduración del EEG con afectación de habilidades para el cumplimiento escolar (Fonseca et al. 2006; Chabot et al. 2001; Becker et al. 1987; Harmony et al. 1990; John et al. 1983).

También se ha estudiado el EEG del niño con TA durante tareas cognitivas: se han comparado niños con TA versus niños control (con desarrollo típico) mediante análisis de *potenciales relacionados con eventos*, los cuales son respuestas cerebrales eléctricas ante eventos sensoriales o cognitivos—y en los niños con TA se encontró un mayor y más tardío componente de ondas eléctricas positivas tipo *P300* (ondas cuyo máximo valor aparece alrededor de 300 ms tras un estímulo) (Diniz et al. 1997; Silva-Pereyra et al. 2001). Atributos del componente P300 como amplitud y latencia se asocian con el monto de recursos atencionales requeridos para responder ante situaciones demandantes—por lo que se ha propuesto que el niño con TA es ineficiente en procesar información y requiere de un mayor esfuerzo para responder tareas cognitivas. Esto a su vez fue apoyado por otro estudio en niños con TA (Martínez-Briones et al. 2020) en que se analizó el espectro de potencias del EEG durante una tarea de MT: se encontró que los niños con TA (durante una fase de retención) tuvieron una mayor actividad lenta generalizada tipo delta y theta, y menor actividad rápida tipo gamma en áreas posteriores; patrones del EEG también considerados como indicadores de un manejo ineficiente de recursos neurales durante el esfuerzo mental. En el EEG durante tareas cognitivas: **(1)** la actividad delta se ha implicado en estados sostenidos de concentración o inhibición (Dimitriadis et al. 2010; Fernandez et al. 2002; Harmony 2013; Schapkin et al. 2020); **(2)** una mayor potencia theta se relaciona con el desempeño de individuos inmaduros o menos aptos, ya sea en situaciones más difíciles o en condiciones que requieren de mayor atención enfocada o mayor carga de memoria (con más ítems para memorizar)—así que la potencia theta se recluta de manera creciente según los recursos neurales requeridos por la persona (Cavanagh and Frank 2014; Eschmann, Bader, and Mecklinger 2018; Fuentes-García et al. 2020; Gevins et al. 1997; Maurer, Brem, and Liechti 2015); y **(3)** en cuanto a la potencia gamma, su incremento sostenido en áreas posteriores se ha relacionado con la retención de información, o en una síntesis de representaciones durante el proceso de memorización (Honkanen et al. 2015; Jensen, Kaiser, and Lachaux 2007; Jokisch and Jensen 2007; Tallon-Baudry et al. 1998). Por lo tanto, los hallazgos en tareas de MT sobre la mayor potencia delta y theta y la menor potencia gamma indican que el niño con TA

suele tener: problemas de concentración/inhibición, una atención enfocada deficiente, y una capacidad de retención debilitada.

En cuanto al tratamiento del TA, si bien las formas principales de abordarlo son las intervenciones directas de asesoría escolar y los programas remediales de lectura, escritura y matemáticas (Swanson and Hoskyn 1998; Shaywitz and Shaywitz 2020; National Reading Panel 2000); desde el campo de estudio del EEG ha surgido una implementación terapéutica relevante: el tratamiento de neuroretroalimentación (NRA), un entrenamiento (por condicionamiento operante) dirigido a modificar la actividad cerebral ya sea con fines curativos o buscando inducir un alto rendimiento físico o mental (Sitaram et al. 2017; Budzynski et al. 2009; Gruzelier 2014a). La NRA posee un estatus de tratamiento experimental que goza de gran exploración actual sobre sus efectos en varios desórdenes como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno de ansiedad, la epilepsia, entre otros—e incluyendo el TA (Breteler et al. 2010; Fernández et al. 2003; Nazari et al. 2012; Thibault and Raz 2016). Tras investigar los efectos de un tratamiento de NRA dirigido a reducir la proporción entre theta y alfa (o cociente  $\theta/\alpha$ ) del EEG en reposo en el niño con TA: la NRA parece mejorar el desempeño cognitivo y disminuir anomalías en el EEG en reposo, con efectos incluso conservados hasta en un seguimiento de dos años (Becerra et al. 2006). Por lo que se ha sugerido que la NRA podría facilitar una maduración del EEG en reposo en el niño con TA; y otros dos estudios también reportaron efectos benéficos de la NRA, tales como mejoría en la ortografía del niño con incremento de la conectividad alfa en el EEG en reposo (con la técnica de la *coherencia*, descrita en la Sección 2.2) (Breteler et al. 2010); así como mejoría en habilidades de lectura y en normalizar la conectividad del EEG en reposo (Nazari et al. 2012).

Dado que la MT suele estar afectada en el TA, y la NRA parece mejorar el estado cognitivo y normalizar el EEG en reposo en el niño con TA—en esta Tesis Doctoral se buscó responder a la siguiente pregunta: ¿La NRA será capaz de modificar la MT y sus correlatos neurales en el EEG de niños con TA? El objetivo específico de esta tesis fue explorar el espectro de potencias del EEG asociado a la MT, en una comparación pre versus post tratamiento entre dos grupos: un grupo experimental de NRA contra un grupo control tipo placebo de NRA simulada (Sham-NRA). La hipótesis principal es que el tratamiento de NRA inducirá una tendencia a normalizar el EEG durante una tarea de MT—disminuyendo un exceso de actividad lenta tipo delta y theta e incrementando la

actividad rápida tipo gamma, como patrones del EEG durante tarea que indican un mejor desempeño cognitivo (Martínez-Briones et al. 2020).

Antes de revelar la aproximación metodológica (descrita en la Parte 2 de esta tesis), y antes de discutir los resultados obtenidos (Parte 3)—es necesario explorar tres grandes áreas de conocimiento sobre el TA: **(1)** la psicología del niño con TA, **(2)** la neurociencia del TA, y **(3)** la etiología y los tratamientos del TA.

## **CAPÍTULO 1. PSICOLOGÍA DEL NIÑO CON TRASTORNO DE APRENDIZAJE**

La mente y la conducta son el objeto de estudio de la *psicología*. La mente emerge de la actividad cerebral y permite procesar información sensorial, recombinar esta información, y se encarga de la toma de decisiones para actuar sobre el entorno. La mente en sí abarca un conjunto de habilidades: **(1)** la capacidad de percibir el mundo a través de los sentidos; **(2)** la cognición, compuesta a su vez de capacidades como la atención, la memoria, el razonamiento, la inteligencia y la conciencia; **(3)** la capacidad de aprendizaje; **(4)** la capacidad de emplear un lenguaje, que incluye habilidades como el habla y otras que implican un aprendizaje más prolongado como la lectura y escritura; y **(5)** la mente también permite experimentar diferentes inclinaciones, aversiones y emociones como la tristeza y la alegría. En cuanto a la conducta, ésta consiste en toda acción voluntaria, involuntaria o instintiva desde salivar y expresar emociones hasta hablar, leer, escribir y resolver problemas matemáticos. La mente y la conducta tienen una relación directa, donde la conducta surge del funcionamiento de la mente, y la mente y la conducta dependen de la integridad del cerebro o del sistema nervioso en general (Gray and Bjorklund 2018).

La psicología a su vez se divide en profesiones y subdisciplinas (Gray and Bjorklund 2018). El psicólogo como profesional suele laborar en una de cuatro grandes áreas de la psicología: **(1)** en clínica y asesoría, donde se tratan problemas mentales ya sea en hospitales, clínicas o sitios de orientación; **(2)** en ambientes académicos como universidades, donde el psicólogo se puede dedicar a la investigación o enseñanza de la ciencia; **(3)** el psicólogo escolar ayuda a niños con problemas académicos o necesidades especiales, y también apoya a maestros para mejorar la enseñanza; y **(4)** el psicólogo puede trabajar en empresas o puestos de gobierno, donde examina y elige trabajadores,

facilita ambientes de trabajo más agradables y eficientes, y ofrece orientación ante problemas relacionados con el trabajo; y asimismo—en todas las áreas mencionadas el psicólogo también puede laborar como investigador para generar nuevo conocimiento científico.

La psicología además se divide en varias subdisciplinas de mayor especialización, algunas incluso en interdisciplina con otras ciencias como la *neurociencia*. A modo de ejemplo, a continuación se mencionan algunas subdisciplinas relevantes para esta tesis, y desde donde se hará un bosquejo general del niño con TA: **(1)** la *psicología cognitiva* (véase un poco de esta subdisciplina en la Sección 1.2), **(2)** la *psicología del aprendizaje* (Sección 1.3), **(3)** la *neurociencia de la conducta* (Capítulo 2), **(4)** la *psicología del desarrollo* (Sección 3.1), y **(5)** la *psicología clínica* (Sección 3.2).

### **1.1. El Trastorno de Aprendizaje y sus Subtipos**

Padecer de un *trastorno específico de aprendizaje* (TA) implica tener dificultades crónicas para desarrollar una o más de las habilidades escolares básicas que son: leer, escribir, y manejar números o realizar cálculos, esto último agrupado bajo la noción de “habilidades matemáticas” (American Psychiatric Association 2013). El término “específico” implica que el TA no se debe a causas primarias que expliquen mejor las dificultades académicas—tales como un *déficit intelectual* o un *retraso global del desarrollo* (con/sin problemas perceptuales, motores o neurológicos); o que las dificultades tampoco sean tras sufrir grandes desventajas económicas o ambientales (incluyendo un absentismo escolar por razones extraordinarias). Las habilidades escolares básicas mencionadas, a diferencia de una habilidad relacionada como lo es el instinto de hablar, requieren de una instrucción formal explícita para su desarrollo (Pinker 1994); y la educación obligatoria de la población infantil ha permitido encontrar consistentemente un porcentaje notable de esta población (hasta un 20%) que se queda rezagada en desarrollar las habilidades de leer y escribir, lo cual a su vez podría impactar en el desarrollo de las habilidades matemáticas. Hoy en día se habla mucho sobre el TDAH, cuya prevalencia es del 5%; pero también se debería hablar más del TA por ser un trastorno más común, donde incluso la comorbilidad entre TA y TDAH es relativamente elevada, ya que entre 25-40% de niños con un trastorno también cumplen con el criterio de padecer el otro (Shaywitz and Shaywitz 2020; Willcutt and Pennington 2000). No obstante, el hecho de que el TA sea tan común podría dificultar más el tomar en serio el

problema, provocando que las dificultades se den por sentadas y que no se busquen alternativas para su solución; por lo que se requiere de concientizar más a la población y de un mejor apoyo económico a la educación desde el gobierno (“Bill Gates: ‘Para México, La Educación Sería Más Importante Que Sacar Petróleo’” 2021)—justo como recientemente se está dando en Estados Unidos, donde un reconocimiento legal de las implicaciones del TA se implementó desde el 2018 por el Senado, eligiendo a octubre como el *mes nacional de concientización de la dislexia* (*National Dyslexia Awareness Month*) (Shaywitz and Shaywitz 2020). La dislexia de hecho es un término muy conocido, y con justa razón ya que es un TA bastante común con una prevalencia de 5-17%; aunque desde la cultura popular no se entiende muy bien la dislexia ya que se suele asumir que ésta implica problemas visuales de volteretas de letras o su intercambio en orden dentro de las palabras (e.g., el confundir la “d” con la “b”, o leer “persona” en lugar de “persiana”), pero esas no serían características distintivas de la dislexia—sino que todo niño durante el desarrollo puede tener esos problemas mientras aprende a leer, y la dislexia si acaso sería un rezago en donde no se supera muy bien esa etapa de aprendizaje (Lilienfeld et al. 2010).

En cuanto a la delimitación de los subtipos que conforman al TA: **(1)** El *trastorno específico de lectura* implica problemas en la precisión, fluidez y en la comprensión lectora. El concepto “dislexia” se ha usado alternativamente para referirse a este trastorno, sin embargo ésta se distingue en que el afectado tiene una comprensión lectora superior, en comparación con problemas en las otras habilidades de precisión y fluidez, donde incluso un niño con dislexia podría llegar a tener una inteligencia por arriba del promedio, y sus dificultades se deberían más bien a alteraciones en procesos básicos de *conciencia fonémica* (véase la Sección 1.2). **(2)** Otro subtipo es el *trastorno específico de escritura*, que involucra problemas de ortografía, gramática y puntuación, así como de claridad y organización de la expresión escrita (trastorno también conocido como *disgrafía*). **(3)** Por último, un *trastorno específico de matemáticas* implica problemas en el *sentido numérico* (véase la Sección 1.2), en la memorización de elementos aritméticos, en el cálculo preciso y fluido, así como en el razonamiento matemático; donde un nombre alternativo de este trastorno sería la *discalculia*, el cual estrictamente hablando incluye las alteraciones mencionadas pero con un razonamiento matemático que podría estar intacto.

Es importante aclarar que en la práctica los subtipos mencionados pueden aparecer combinados en un mismo niño en más de un 40% de los casos de TA (Willcutt et al. 2013;

American Psychiatric Association 2013; Wilson et al. 2015); donde por ejemplo se puede padecer a la vez de un trastorno de lectura con escritura, o de lectura con matemáticas. Asimismo, también se pueden distinguir tres niveles de gravedad de este trastorno: **(1)** un nivel de gravedad *leve* implica un TA con alteración en una o dos de las habilidades académicas básicas, pero el individuo podría compensar parcialmente su trastorno ya sea por sí mismo o con algo de asesoría escolar; **(2)** un TA de gravedad *moderada* también implica alteración en una o dos habilidades, pero el niño requiere de un apoyo más intenso en más de un ambiente, como en la casa además de la escuela o recibiendo algún tratamiento personalizado; y **(3)** el TA de gravedad *severa* implica alteración en dos o tres de las habilidades académicas, y el niño no podría aprender lo suficiente sin un apoyo escolar exhaustivo o de educación especial, donde incluso con suficiente apoyo y adecuados acomodados en casa, escuela, o tras asistir a un tratamiento—ello podría no ser suficiente. Un concepto relacionado con el TA de gravedad severa es el *analfabetismo funcional*, que no es exactamente lo mismo pero comparte atributos, donde en éste se enfatizan problemas en la adultez en que la persona podría conducirse bien en actividades de la vida diaria; pero los problemas surgirían en el uso de tecnologías o por tener una restricción considerable de oportunidades laborales hacia trabajos más de tipo manual, donde quedaría excluido un amplio rango de profesiones propias del *trabajador del conocimiento* (Wikipedia contributors 2021a; 2021b). Por último, es necesario aclarar que el diagnóstico del TA se debe hacer por un psicólogo o psiquiatra en base a una combinación de fuentes de información como entrevistas clínicas hacia el niño o adulto (incluyendo a los padres del niño y maestros), así como en base a pruebas (de preferencia estandarizadas) que indiquen anormalidad en el estado de las habilidades del niño, donde a su vez se debería obtener un cociente intelectual (CI) por arriba de 65 para excluir discapacidades intelectuales. En sí en esta tesis se examinan aspectos de funcionamiento cerebral con la técnica del EEG, pero es importante recordar que el diagnóstico de TA *no* requiere de anormalidades cerebrales (ni genéticas) comprobadas con técnicas de neuroimagen o de electroencefalografía, ya que estas técnicas suelen detectar los trastornos sólo a nivel grupal o muestral—pero hay amplias diferencias individuales donde un sujeto fácilmente podría no tener patrones de anormalidad cerebral o genética detectables por técnicas estadísticas; y aun así el diagnóstico del TA sería apropiado y confiable *sólo* en base a la información fundamental sobre su vida diaria y según su desempeño escolar/laboral y en pruebas de habilidades académicas (American Psychiatric Association 2013).

El padecer de un TA puede propiciar que la persona sufra de varias consecuencias (algunas bastante severas) en su vida, tales como: **(1)** problemas afectivos, principalmente de ansiedad, depresión y autoestima (Carroll et al. 2005; Stanley, Dai, and Nolan 1997; Nelson and Gregg 2012; Willcutt and Pennington 2000), encontrándose 3 veces más casos de suicidio en personas con TA respecto a personas típicas, donde incluso un 89% de las notas de suicidio se han visto con patrones ortográficos disléxicos (McBride and Siegel 1997; Daniel et al. 2006); **(2)** en cuanto a cifras de encarcelamiento: un 60% de los adultos en prisiones leen en un nivel de 4to de primaria o menos, y un 85% de los delincuentes juveniles padecen de analfabetismo funcional (Kutner et al. 2006; Wikipedia contributors 2021a); y **(3)** ninguna descripción sobre las consecuencias de algún trastorno o enfermedad está completa sin considerar su impacto en la vida laboral; pero primero hay que mencionar que las consecuencias del TA sobre el desempeño escolar se observan tanto en menores calificaciones obtenidas como en un mayor abandono escolar adolescente de 30% en comparación con un 5% en adolescentes con desarrollo típico (Daniel et al. 2006)—y esto a su vez impactaría en las oportunidades laborales posibles para la persona. A grandes rasgos se puede hablar de dos categorías de empleos, los trabajos manuales y los trabajos de información. Ejemplos de los primeros serían la manufactura, la construcción, y servicios básicos como el transporte terrestre; y ejemplos de los segundos serían desde servicios como contaduría, trabajos de ingeniería, en leyes, y hasta profesiones académicas/científicas. En general se asume que estamos en la *época de la información*, donde hay grandes cambios en curso cuya tendencia es una desaparición de trabajos manuales por la automatización tecnológica, y su reemplazo por aquellos trabajos relacionados con la manipulación de información abstracta (en cambio en otra época como la revolución industrial dominaban los trabajos manuales) (Wikipedia contributors 2021e; 2021d; 2021b; Bailey and Tupy 2020). El TA afecta las oportunidades laborales sobre todo para adquirir trabajos de información, los cuales suelen recibir mayor remuneración económica y se conservarán más que los trabajos manuales; y estrechamente ligado con lo anterior: se ha encontrado que un 43% de adultos con el menor nivel de alfabetismo se ubican bajo el umbral de pobreza, en comparación con un 4% de adultos con alfabetismo típico bajo ese umbral de pobreza (Kutner et al. 2006; Wikipedia contributors 2021a).

## 1.2. La Cognición del Niño con Trastorno de Aprendizaje

La dislexia y la discalculia se consideran como los subtipos más puros del TA en cuanto a alteraciones focalizadas a nivel cognitivo y cerebral (el aspecto cerebral del TA se explora en el Capítulo 2). Por un lado la dislexia implica un déficit específico de la *conciencia fonémica*, una capacidad de discriminar fonemas como unidades básicas de las palabras que en el desarrollo de la lectura subyace a la *etapa fonológica* de relacionar fonemas con grafemas (letras), etapa a su vez necesaria para llegar a la *etapa ortográfica* de lectura fluida de enunciados (Dehaene 2011; 2010; Landerl et al. 2009; Shaywitz and Shaywitz 2020). Por otro lado, se asume que una habilidad subyacente al aprendizaje matemático es el *sentido numérico* como instinto de estimación de relaciones y cantidades, y la discalculia implicaría un déficit de este proceso en su interacción con el desarrollo del entendimiento aritmético (Landerl et al. 2009; Dehaene 2011). Pero en la práctica no se suele encontrar tanta pureza o aislamiento de alteraciones cognitivas, y se asume una causalidad bidireccional (en “espiral”) donde un proceso como la conciencia fonémica durante la maduración y enseñanza impactaría en el desarrollo de otros procesos como la MT, y ésta a su vez impulsaría el desarrollo ulterior de las etapas fonológica y ortográfica de la lectura; por lo que una alteración ya sea de la conciencia fonémica o del sentido numérico limitaría la MT y el entendimiento aritmético en un círculo vicioso donde el niño podría desarrollar otras deficiencias como en la comprensión lectora y el razonamiento matemático (Dehaene 2011; 2010; Kosmidis, Zafiri, and Politimou 2011; Landerl, Vogel, and Grabner 2021; Lee et al. 2004).

Los diferentes subtipos del TA—incluyendo los casos combinados donde un mismo niño podría sufrir los trastornos específicos de lectura, escritura y matemáticas—de hecho de manera típica pueden tener alteraciones en procesos comunes para varias capacidades además de las actividades específicas de leer, escribir o realizar operaciones matemáticas—procesos como la MT y otras *funciones ejecutivas* como la *inhibición* y la *flexibilidad cognitiva* (Johnson et al. 2010; Willcutt et al. 2013; Semrud-Clikeman 2005; Zelazo, Blair, and Willoughby 2016). Para darle un mayor sentido al espectro de limitaciones cognitivas de estos niños, se han planteado dos hipótesis sobre los factores cognitivos subyacentes al TA: **(1)** la hipótesis del *déficit de dominios específicos* propone que el TA se explica mejor por alteraciones específicas como en la conciencia fonémica o el sentido numérico (Landerl et al. 2009; Landerl, Vogel, and Grabner 2021); y **(2)** desde la hipótesis del *déficit de factores comunes* se consideran como necesarias las alteraciones

de procesos más generales, con especial énfasis en la MT como proceso subyacente, donde incluso se ha llegado a concebir al “TA como déficit de la MT” (Swanson 2020; Zelazo, Blair, and Willoughby 2016). De momento se pueden obtener cuatro conclusiones tras confrontar ambas hipótesis: **(1)** Actualmente se considera al TA como un trastorno heterogéneo en el sentido de incluir alteraciones tanto específicas como comunes; y hasta podría asumirse que hay subtipos del TA que se explican mejor por la hipótesis de dominios específicos (e.g., la dislexia), y otros subtipos serían mejor explicados por déficits comunes, tales como los casos combinados del TA con más de una habilidad académica afectada (Landerl, Vogel, and Grabner 2021; Dehaene 2010; American Psychiatric Association 2013; Wilson et al. 2015). **(2)** No obstante, se reconoce cierta falta de claridad sobre los factores cognitivos del TA, y se insiste en continuar la investigación de sus mecanismos cognitivos, donde nuevos estudios deberían controlar mejor el CI, el cual por su amplio rango dentro de la normalidad aun así podría tener la variabilidad suficiente como para ser un fuerte factor explicativo sobre todo de los subtipos combinados del TA (American Psychiatric Association 2013; Landerl, Vogel, and Grabner 2021; Swanson 2020; Wilson et al. 2015). (Lamentablemente, la muestra de esta tesis [descrita en la Sección 6.1] podría considerarse algo pequeña y heterogénea como para poder contribuir en este importante tema sobre los factores cognitivos del TA.) **(3)** Una predicción derivada de la hipótesis de los factores comunes es que los niños se beneficiarían de entrenamientos de MT (*working memory training*); sin embargo, como se mencionará en la Sección 3.2, éstos tratamientos no han tenido éxito (Sala and Gobet 2020), y las principales aproximaciones para aminorar síntomas del TA son programas de enseñanza de mayor validez ecológica para mejorar aspectos de lectura, escritura o matemáticas, donde se tratan déficits específicos con instrucción fonémica exhaustiva y ejercicios/juegos educativos matemáticos basados en evidencias (Shaywitz and Shaywitz 2020; Dehaene 2011; National Reading Panel 2000); y **(4)** como se mencionará justo a continuación: la MT es un proceso que comoquiera suele estar afectado en los diferentes subtipos del TA.

La MT es un proceso cognitivo multimodal que se ha visto mayormente implicado en el TA; ya que se encuentra consistentemente afectado, cuenta con gran poder de discriminación entre niños con TA y niños con desarrollo típico, y es un adecuado predictor de dificultades académicas futuras (Alloway 2009; Dehaene 2010; Lee et al. 2004; Willcutt et al. 2013); por otro lado, tanto un déficit fonémico como un menor nivel de alfabetización a su vez limitan las posibilidades de desarrollo de la MT (Kosmidis,

Zafiri, and Politimou 2011). La MT se define como la capacidad de almacenar, retener y manipular información durante períodos cortos de tiempo para el cumplimiento de metas. En la introducción de esta tesis se habló de tres fases básicas en las que se puede descomponer este proceso: codificación, retención y evocación—y otra conceptualización de la MT sería a nivel de modalidad, donde según un modelo de Baddeley y Hitch (1974) este proceso tiene tres componentes: el *ejecutivo central*, con un rol de control atencional, supervisión y administración de dos componentes cognitivos subordinados—el *componente fonológico* y el *componente visoespacial*. El componente fonológico permite retener y evocar información de tipo audio-verbal; y el componente visoespacial permite la manipulación y evocación de información de la modalidad visual en un plano espacial. Tras una revisión al modelo original, Baddeley (2000) también 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*. Sin embargo, las investigaciones actuales sobre la MT y el TA se enfocan principalmente en los tres componentes originales, ya que el componente episódico es más difícil de estudiar, y además los niños no cuentan con grandes experiencias a largo plazo debido a su corto desarrollo (Schuchardt et al. 2013). Componentes específicos de la MT se han encontrado afectados en diferentes subtipos del TA: en niños con trastornos de dislexia, lectura o escritura se ha encontrado afectación del componente fonológico (Schuchardt, Maehler, and Hasselhorn 2008) y alteración de este componente junto con el ejecutivo central (Jeffries and Everatt 2004; Schuchardt et al. 2013; Swanson 1999). En el caso de niños con trastornos de matemáticas o discalculia, el componente visoespacial es el mayormente afectado (Schuchardt, Maehler, and Hasselhorn 2008; Landerl, Vogel, and Grabner 2021), y otros estudios reportan afectación de este componente junto con el ejecutivo central (Mammarella, Lucangeli, and Cornoldi 2010; McLean and Hitch 1999) y el componente fonológico (Lee et al. 2004; Swanson and Sachse-Lee 2001). Por último, para el caso de los trastornos combinados, el hallazgo central es la afectación de los tres componentes de MT, principalmente el componente fonológico (Schuchardt, Maehler, and Hasselhorn 2008; Schuchardt et al. 2013; Willcutt et al. 2013).

### **1.3. El Aprendizaje, el Juego y la Enseñanza**

El estudio del aprendizaje es toda un área del saber que se ha beneficiado de la contribución de grandes disciplinas como la pedagogía, la psicología, la biología, la

neurociencia y las ciencias de la computación. El aprendizaje es la capacidad de un ser vivo para modificar sus respuestas ante las presiones y cambios en el ambiente, donde el ambiente se considera en un sentido amplio—desde el mundo físico que incluye estímulos irritativos, hasta experiencias complicadas en el contacto con otras personas/culturas que rodean al individuo y que éste podría asimilar para generar nuevas conductas, nuevo conocimiento y nuevos valores. La interacción entre los cambios ambientales y la conducta permiten consolidar lo aprendido en la memoria a largo plazo y así se ajustan los *modelos/mapas mentales* en el cerebro para que éstos representen mejor la información ambiental. Hay diferentes formas de aprender, y a continuación se hace una clasificación general de tres formas de concebir el aprendizaje, desde lo más simple que el humano comparte con organismos inferiores como las bacterias, pasando por formas elaboradas de aprendizaje compartidas con animales superiores como los mamíferos, y hasta las formas más sofisticadas de aprendizaje exclusivas del humano (Dehaene 2020; Gray and Bjorklund 2018):

- (1) Aprendizaje por habituación y sensibilización:** Estas formas de aprender implican cambios de carácter básico y pasivo ante la exposición repetida de estímulos. En la habituación se disminuye la tasa o intensidad de las respuestas ante estímulos usualmente inofensivos (e.g., cuando un niño que percibe el ruido de un aula de clases con el tiempo se distrae cada vez menos). En cambio, en la sensibilización se intensifican las respuestas ante estímulos informativos ya sea atractivos o desagradables (e.g., un niño podría detectar mejor la alarma que anuncia la salida en la escuela, o podría sensibilizarse hacia la voz de un maestro y percibir mejor su regaño entre el ruido ambiental).
- (2) Aprendizaje por condicionamiento clásico y condicionamiento operante:** El condicionamiento clásico es el proceso de relacionar un *estímulo neutro* que (usualmente) no induce respuestas con un *estímulo incondicionado* que provoca una *respuesta refleja*, de modo que tras varias repeticiones el estímulo neutro ahora sería capaz de inducir por sí solo la respuesta, y así pasaría a ser un *estímulo condicionado* que ahora provoca una *respuesta condicionada* (e.g., un niño que es regañado tras fallar un examen de aritmética y sufre de tristeza, ahora podría desarrollar miedo ante las matemáticas las cuales ya no serían un estímulo neutro). Por otro lado, el condicionamiento operante se considera como un aprendizaje más activo, e implica que una *consecuencia*—en forma de *reforzador* o *castigo* tras una respuesta—luego puede cambiar la tasa de respuestas, donde si un reforzador induce más respuestas,

en cambio el castigo disminuiría las respuestas. Un ejemplo de reforzador sería el darle un juguete a un niño que obtuvo un buen puntaje en un examen, donde el juguete sería un *reforzador positivo* que podría facilitar conductas que conduzcan a lograr mejores puntajes. En cambio, un *reforzador negativo* sería el *no* darle tareas de casa a un niño que se esfuerza en el aula, lo cual motivaría al niño a trabajar aún más para evitar las tareas. (En cuanto a los castigos: un *castigo positivo* sería regañar a un niño para que deje de lastimar a una mascota, y un *castigo negativo* sería quitarle esa mascota.) Cabe mencionarse que el condicionamiento también es autoadministrable y está presente en muchas conductas cotidianas (e.g., una alarma para despertar es un reforzador negativo que induce la conducta de remover el sonido desagradable); y todo aprendizaje además es susceptible de *extinción*, fenómeno en que la conducta desaparece algún tiempo después de que las respuestas condicionadas se dejan de reforzar. El condicionamiento operante es especialmente relevante en esta tesis, ya que como se menciona en la Sección 3.3, un entrenamiento de NRA implica administrar un estímulo reforzador después de que la actividad cerebral emite una respuesta deseada. Y el condicionamiento también puede ocurrir de modo que la persona que está siendo condicionada no es consciente de ello (e.g., los sujetos que pasan por la NRA suelen no saber qué respuesta emite su cerebro ante el reforzador).

**(3) La exploración, el juego y el aprendizaje social:** La exploración es una actividad de aprendizaje que implica una curiosidad motivante hacia explorar nuevos lugares para buscar conocer el entorno, donde una especie como el ratón se beneficia de entender su ambiente para localizar comida o buscar salidas de escape ante depredadores, y una forma de exploración típicamente moderna del humano sería el leer noticias o navegar por internet. Además, para terminar de responder la pregunta de cómo aprende una persona se deben mencionar formas cruciales de aprendizaje como el juego y el aprendizaje social, este último abarcando la enseñanza formal y la observación de personas hábiles que ejecutan acciones complicadas (e.g., alguien conduciendo una bicicleta o tocando un instrumento musical). El juego se define como una actividad típica de especie inherentemente placentera y sin ningún fin en particular, y tiene la función evolutiva de ejercitar las habilidades que suelen servir en la vida adulta, incluyendo aquellas aptitudes para la cultura en la que está inserto el niño. De hecho, se sabe que las especies que juegan más son aquellas que tienen más por aprender (e.g., los mamíferos), donde por ejemplo un depredador bebé dedica mucho tiempo a realizar acciones que simulan el

atacar o acechar—y el humano sería la especie con la infancia más extendida y la que más aprende durante su vida. Además, sólo en el humano existe el *juego simbólico* que implica pretender y asumir diferentes roles y escenarios; y se ha encontrado que entre más se realizan actividades de juego simbólico hay un mejor desarrollo en habilidades de lenguaje y funciones ejecutivas (Gray and Bjorklund 2018). También se han encontrado diferencias sexuales en la elección de juegos, donde por ejemplo los niños suelen ser más competitivos y prefieren jugar con juguetes como vehículos, figuras de acción, piezas armables y videojuegos; y las niñas suelen ser más cooperativas y optan por jugar con muñecas, bebés y casas de juguete—diferencias sexuales también identificadas en los países con mayor igualdad de género, razón por la que a estas diferentes inclinaciones para jugar se les atribuye un origen instintivo biológico y no debido a razones culturales (Todd et al. 2018; Buss 2019). Por último, en cuanto a la enseñanza como forma de aprendizaje social, ésta es una creación sofisticada y única de la especie humana, e incluye la educación escolar como pieza clave para adquirir las habilidades centrales de adaptación cultural—y el niño con TA sufriría en sus capacidades cognitivas cuya integridad es necesaria para hacer florecer las tres habilidades académicas subyacentes al entendimiento del mundo moderno: la lectura, la escritura y las matemáticas.

En cuanto a las razones de porqué el niño con TA tiene afectadas sus capacidades cognitivas para el aprendizaje escolar, éstas se elaboran en la Sección 3.1 sobre las causas y factores de riesgo del TA. De momento, a continuación se mencionan algunas buenas y malas prácticas para la enseñanza del niño; así como los principios que rigen un mejor aprendizaje.

Buenas prácticas de enseñanza: **(1) Enseñanza inicial fonética de la lectura:** Este tipo de enseñanza implica enfatizar el desarrollo de la conciencia fonética al ejercitar la relación fonema/grafema yendo de lo simple a lo complejo: desde la letra individual hacia la sílaba, de ahí a la rima y la palabra con su significado para expandir el léxico, y luego hacia al enunciado buscando desarrollar la fluidez lectora y la comprensión de relaciones sintácticas más complicadas; y esta aproximación ha demostrado tener una superioridad contundente para la enseñanza de la lectura en comparación con técnicas que priorizan la enseñanza inicial directa del significado de palabras completas (Dehaene 2010). **(2) Promover el juego no-estructurado y la enseñanza con principios de ludificación (gamification):** Se ha encontrado que el designar más tiempo de recreo en la escuela (de por lo menos 40-60 minutos) para fomentar el juego no-estructurado—

induce beneficios en el estado de ánimo y en mejorar habilidades atencionales, sociales y de cooperación (Parrott and Cohen 2020). Además, ya que a las personas en general les gusta jugar o presenciar juegos (e.g., al observar competencias deportivas)—los principios de ludificación implican usar elementos de juego para que las actividades se vuelvan más entretenidas, tales como: que haya una progresión sensata de dificultad con indicadores del grado de avance y lo que falta, que se refuercen logros con la obtención de insignias o premios, el aprovechar tendencias cooperativas para la formación de equipos o competitivas para la formación de jerarquías; así como buscar envolver lo que se desea enseñar entre historias/cuentos con elementos fantásticos que estimulen la imaginación y la integración del conocimiento de forma narrativa, lo cual es instintivamente atractivo para el humano (Wikipedia contributors 2021g; Gottschall 2012). (De hecho, las aplicaciones de celular cada vez usan más elementos de diseño de juegos, donde incluso un conductor de *Uber* recibe insignias como incentivos para motivarlo a proveer un mejor servicio). No obstante, en toda enseñanza se debe cuidar el *efecto de sobrejustificación* (*overjustification effect*), el cual implica cuidar los incentivos y recompensas en el diseño de actividades didácticas para que la persona no desarrolle sólo una *motivación extrínseca* hacia los premios a costa de una nula *motivación intrínseca* de experimentar un goce en las actividades—donde en cuanto no se reciben premios desaparece el interés de seguir aprendiendo—situación que ocurre cuando las recompensas proveen una innecesaria/defectuosa justificación para realizar una actividad (Gray and Bjorklund 2018); y en el caso de enseñar una habilidad tan importante como leer, este efecto podría hacer que la persona *no* busque leer libros por sí misma.

Prácticas desacreditadas de enseñanza: **(1) Enseñanza inicial de lectura de palabras completas (*whole language*)**: Este tipo de enseñanza asume que la lectura se puede adquirir de manera tan espontánea como el habla y en base a pura inmersión con el material escrito—e implica presentar palabras enteras o hasta enunciados rodeados de imágenes para buscar que el niño se enfoque en su significado; y en cambio las actividades propias de discriminación fonética se desprecian con ejercicios muy sencillos. Pero al priorizar la relación palabra-significado sobre lo fonético se limita el desarrollo de las bases lectoras que maximizan la comprensión de las palabras en primer lugar. Y si bien esta aproximación ya está desacreditada, no obstante se siguen empleando malas prácticas de esta postura tales como: el uso de libros de educación inicial con muchas imágenes que aparean palabras con un contexto visual, usar ejercicios

de reconocer el contorno de palabras, o inducir un reconocimiento global de palabras antes de aislar los grafemas los cuales también suelen estar saturados de detalles visuales distractores; y cuando se llegan a atender los grafemas esto abarca mucho menos tiempo de instrucción del recomendado, y los ejercicios se simplifica como al sólo señalar la letra inicial de las palabras—cometiendo así la *falacia del punto medio (middle ground fallacy)* donde se asume equivocadamente que lo mejor es mezclar ambas estrategias: la enseñanza fónica y la de palabras enteras—cuando más bien la evidencia apoya totalmente la primera y el potencial natural del niño se desaprovecha tras diluirse tanto su enseñanza (Dehaene 2010; Wikipedia contributors 2021h). **(2) Enseñanza según estilos de aprendizaje (learning styles):** Desde esta postura se asume que las personas se distinguen en su estilo de aprender, donde habría estudiantes visuales, auditivos o cinestésicos; y se busca educar al estudiante según su modalidad favorita de aprendizaje. Esta idea fue muy popular, pero tal popularidad nunca tuvo un soporte adecuado de evidencia—y actualmente se sabe que *no* existen diferencias individuales significativas en la modalidad de aprender sino que todo niño aprende mejor ante información multimodal—y las diferencias individuales relevantes serían en el nivel de habilidad en cuanto a qué tanto y qué tan rápido puede aprender un niño según su estado cognitivo e inteligencia (Lilienfeld et al. 2010; Dehaene 2020).

Desde la investigación del proceso de aprendizaje se pueden extraer fundamentos que facilitan toda enseñanza o actividad autodidáctica; y a continuación se mencionan cuatro principios involucrados en todo aprendizaje exitoso según Dehaene (Dehaene 2020): **(1) El facilitar la atención:** La información se consolida mejor tras haber sido amplificada con una adecuada atención y conciencia; donde si bien las personas varían mucho en sus niveles de concentración, no obstante todo maestro debe: ser sensible hacia el alumno, controlar su ambiente, y señalar lo que sea más importante de manera serial y con la menor cantidad de distracciones. **(2) Involucramiento activo:** Esto implica buscar que la persona sea lo más activa al aprender, procurando desarrollar la curiosidad, el goce por aprender y el uso del cuerpo y los sentidos. Aquí se recomienda aplicar los principios de ludificación mencionados con énfasis en cuidar el nivel de dificultad, ya que las actividades no deben ser ni muy fáciles ni difíciles para un aprendizaje más efectivo y placentero. **(3) Retroalimentación de errores:** Un error representa una fuente de información crucial para actualizar los modelos mentales sobre el ambiente; por lo que es importante que el alumno logre ser consciente de sus errores específicos, y para ello las calificaciones podrían no bastar; en cambio se podría dedicar

más tiempo analizando cada error, aplicando más exámenes, o con actividades de calificar a otros—y entre más rápido se corrige un error cometido es mejor. Y para fomentar un goce hacia corregir los propios errores se recomienda evitar prácticas como el castigo—y en cambio buenas estrategias para este fin serían el uso de reforzadores positivos/negativos y elementos de juego. **(4) Facilitar la consolidación:** Una adecuada consolidación de lo aprendido en la memoria a largo plazo es algo central que se debe buscar en toda enseñanza, y para optimizar la consolidación se recomienda la *repetición espaciada* de lo que se desea transmitir—donde el material *no* se imparte de golpe con muchas horas de instrucción continua sino que se distribuye en momentos más cortos y entre varios días; buscando así cultivar un hábito de práctica regular para que las ideas y actos se automaticen y no consuman tanto recurso mental. Y una recomendación estrechamente ligada con esto es priorizar un sueño sano y suficiente, ya que al dormir en el cerebro se organiza y estabiliza la información adquirida en días anteriores (y la repetición espaciada precisamente funciona gracias al sueño entre sesiones de aprendizaje).

## CAPÍTULO 2. NEUROCIENCIA DEL TRASTORNO DE APRENDIZAJE

La actividad neural en su relación con la conducta es el objeto de estudio de la neurociencia. La neurociencia incluye un gran conocimiento acumulado desde varios niveles de estudio, como la investigación del gen y la neurona individual hasta el entendimiento de cómo grandes poblaciones neuronales trabajan de manera coordinada (Purves et al. 2018).

La actividad de ensambles neuronales se puede identificar especialmente con técnicas de *neuroimagen* que permiten visualizar la estructura y el funcionamiento del cerebro usualmente *vivo*. De hecho hay aplicaciones clínicas de neuroimagen para detectar tanto anomalías estructurales del cerebro (e.g., tumores o lesiones) como anormalidades en su modo de funcionamiento (e.g., trastornos como epilepsia, esquizofrenia o TDAH). El sistema nervioso sufre de muchos cambios durante el desarrollo del niño, y esto se puede estudiar precisamente con varias técnicas neuroimagen que arrojan información sobre la maduración cerebral; a modo de ejemplo: **(1)** una técnica para identificar cambios morfológicos del tejido cerebral es la *imagen por resonancia magnética* (RM); **(2)** se pueden reconocer cambios de activación cerebral con la modalidad *funcional* de la imagen por

resonancia magnética (RMf); **(3)** hay técnicas que permiten identificar patrones de mielinización y conectividad (e.g. *imagen por tensor de difusión*); y **(4)** es posible examinar la maduración de la actividad electrofisiológica, esto usualmente con el EEG o el *Magnetoencefalograma* (MEG) (Schomer and Da Silva 2011; Stiles and Jernigan 2010; Purves et al. 2018; Geuter, Lindquist, and Wager 2016).

Las técnicas más usadas de neuroimagen son la RMf, que identifica la actividad hemodinámica asociada a la activación neuronal; y el EEG, que registra la actividad eléctrica resultante de los potenciales postsinápticos implicados en la comunicación neural (Nunez and Srinivasan 2009; Purves et al. 2018). Toda técnica cuenta con sus respectivas fortalezas y debilidades, e incluso desde la última década se han intentado usar la RMf y el EEG de manera simultánea (Herrmann and Debener 2008; Huster et al. 2012). El sustrato neural de la cognición también se estudia con técnicas de neuroimagen (entre otros abordajes como los estudios de trastornos o lesiones cerebrales desde la *Neuropsicología*)—y a continuación se hará un bosquejo de los correlatos neurales del TA y de la MT principalmente desde tres técnicas: la RM, la RMf y el EEG.

## **2.1. Neuroimagen del Niño con Trastorno de Aprendizaje**

El cerebro en general se compone de células como neuronas, moléculas de agua, y las neuronas se comunican entre sí por medio de electricidad y sustancias químicas (e.g., *neurotransmisores*) en un medio acuoso, para lo cual dependen de nutrientes y oxígeno proporcionados desde la sangre que fluye dentro del cerebro—y estas diferentes moléculas, sustancias o aspectos de comunicación neural se pueden visualizar con diferentes técnicas de neuroimagen, siendo la RM y la RMf particularmente relevantes (Purves et al. 2018; Geuter, Lindquist, and Wager 2016). La RM permite identificar tejidos cerebrales según la respuesta de moléculas de agua ante pulsos magnéticos artificialmente generados por un *resonador*, lo cual permite capturar un mapa del cerebro de alta resolución espacial, así como sus desviaciones estructurales en caso de patologías como lesiones o trastornos. No obstante, el TA no implica anomalías estructurales tan obvias como otras condiciones patológicas, por lo que *no* la forma del cerebro sino las desviaciones en su modo de funcionamiento pueden ser lo más relevante, sobre todo al estudiar los correlatos neurales de la MT (Rotzer et al. 2009; Beneventi et al. 2010). La RMf precisamente permite detectar cambios funcionales en patrones de consumo de oxígeno de la sangre por las neuronas, y este consumo ocurre

después de la actividad cerebral electroquímica, momento en que se reponen las sustancias previamente usadas en la comunicación neural. Una fortaleza de la RMf es que permite identificar, con alta resolución espacial en un orden de milímetros (mm), las áreas cerebrales relacionadas con procesos sensoriales, cognitivos y con un funcionamiento basal (como un estado de reposo). Sin embargo, la RMf es una técnica que sufre de insuficiente resolución temporal—al ser de naturaleza indirecta tras detectar la actividad *hemodinámica* posteriormente asociada a la actividad neural y no la comunicación neural en sí—por lo que no puede identificar tan finamente el orden de activación de diferentes áreas cerebrales relacionadas con algún proceso cognitivo; y sí podría perder de vista alguna huella cerebral implicada en procesos como la lectura fluida, la realización de cálculos matemáticos o la manipulación de información propia de la MT, procesos que ocurren de manera veloz (Herrmann and Debener 2008; Purves et al. 2018; Geuter, Lindquist, and Wager 2016). La técnica que permite detectar la actividad neural de manera más directa y en su dimensión eléctrica es el EEG, cuyas propias ventajas y desventajas se exploran en la Sección 2.2; y otras ventajas notables del EEG serían de tipo práctico y económico: las técnicas RM/RMf sufren más ante movimientos de sujetos vivos, especialmente niños que suelen ser más inquietos que los adultos, y estas técnicas también son mucho más costosas y menos portables que un EEG (Dehaene 2010; Geuter, Lindquist, and Wager 2016).

Habiendo dicho lo anterior, es necesario aclarar y desarrollar cuatro ideas sobre la neurociencia de las habilidades académicas y la MT del niño típico o con TA: **(1)** En la literatura de RM/RMf sobre el TA, los únicos trastornos que han sido estudiados son la dislexia y discalculia, así como los casos combinados de dislexia con discalculia; por lo que más abajo se reportarán los principales hallazgos sobre estos dos trastornos con las técnicas mencionadas. **(2)** Desde la neuroimagen se habla de la activación de áreas cerebrales consideradas ya sea de manera aislada, o sobre la *conectividad* entre áreas como partes de una *red* (incluyendo una *conectividad estructural* con la *RM por tensor de difusión*). Donde por ejemplo si la conducta se separa ya sea en un estado basal de reposo o en un estado de actividad cognitiva: en relación con el reposo se ha identificado la *red neuronal por defecto (default mode network)*; y en toda actividad cognitiva actuaría la *red de prominencia (salience network)*, ambas incluyendo diferentes áreas cerebrales (la primera abarca la corteza prefrontal medial, el precuneus, el giro angular y la corteza cingular posterior; y la segunda incluye la ínsula anterior y la corteza del cíngulo anterior) (Geuter, Lindquist, and Wager 2016). **(3)** Si bien en personas típicas se han

identificado correlatos neurales de procesos como la MT, la lectura y el cálculo. No obstante, el reconocer mecanismos cerebrales típicos no implica directamente que el cerebro del TA revela alteración de estos mecanismos, ya que en los correlatos anormales de los trastornos suele haber otros factores como los mecanismos compensatorios o un desplome extendido de alteraciones: donde por ejemplo si para la lectura típica se ha identificado una *red de la lectura* en el hemisferio izquierdo—en que el *surco temporo-occipital* le envía información al *lóbulo temporal anterior* (bajo el área de Broca) por medio del *fascículo longitudinal inferior*; pues resulta que en la dislexia sí se ha encontrado menor activación de estas áreas junto con otras más del hemisferio izquierdo, así como mayor activación de áreas equivalentes del hemisferio derecho que parecen revelar compensación. Asimismo, también se puede hablar del *surco intraparietal inferior* izquierdo como subyacente al cálculo mental; y de una *red de la MT* en personas típicas, y sobre cómo estas áreas y redes pueden estar inmersas en una constelación mayor de desviaciones cerebrales en la discalculia o en niños con TA mientras responden tareas de MT (Dehaene 2010; Butterworth and Kovas 2013; Dehaene 2011; Beneventi et al. 2010; Rotzer et al. 2009). **(4)** Otra aclaración importante es que el reportar áreas cerebrales más/menos activas en el TA *no* equivale a reportar las causas de dicho trastorno. Todo lo relacionado con las causas del TA—incluyendo sus factores de riesgo y la razón de porqué hay alteraciones en áreas/redes de lectura y matemáticas—se tratará aparte en la Sección 3.1. Aquí de momento se puede decir que: el hecho de identificar correlatos cerebrales de las habilidades académicas básicas es como una paradoja, la *paradoja de la lectura* es que este proceso es muy históricamente nuevo como para haber sido un producto de la evolución de la especie humana; y este enigma se ha intentado resolver desde la *hipótesis del reciclaje neuronal*, que plantea que la lectura y el cálculo son como *instrumentos culturales cognitivos* que han ocupado áreas cerebrales originalmente dedicadas a procesar otro tipo de información relativamente similar—ello gracias a la plasticidad que subyace al aprendizaje de un individuo ubicado en un ambiente que fomenta estos instrumentos—y un TA podría considerarse como en un extremo inferior de una distribución normal del nivel de habilidad de lectura, escritura o matemáticas (Dehaene 2010; 2011; Knopik et al. 2017).

En cuanto a los correlatos neurales de la dislexia y discalculia con técnicas de neuroimagen: **(1)** Como se mencionó anteriormente, en la dislexia hay alteraciones en la red de la lectura, pero cabe aclarar que el área central de esta red es el surco temporo-occipital izquierdo (o *área de la forma visual de las palabras*), el cual permite la

integración de grafemas con fonemas y se activa ante la presentación de palabras (o pseudopalabras); y las principales alteraciones en la dislexia son una menor activación de esa área, menor volumen cortical en el *giro temporal medio izquierdo*, mayor volumen en el *giro post-temporal medio izquierdo* (esto parece indicar menor especialización de esta área), y menor volumen del *fascículo arqueado izquierdo*; es decir, toda una constelación de áreas implicadas tanto en el procesamiento fonológico como en procesar lo visual de la forma de las palabras (Butterworth and Kovas 2013; Dehaene 2010; Huang et al. 2004). **(2)** Respecto a la discalculia, cabe mencionar que este trastorno ha sido menos estudiado que la dislexia, y las alteraciones encontradas están más focalizadas en el surco intraparietal inferior izquierdo—área que se activa durante tareas aritméticas como sumar, restar o comparar números—encontrándose menor activación y volumen cortical de este surco, así como menor volumen en el *fascículo longitudinal superior* que lo conecta con el lóbulo frontal izquierdo, conexión que parece facilitar la manipulación y memorización de números (Dehaene 2011; Butterworth and Kovas 2013; Tsang et al. 2009).

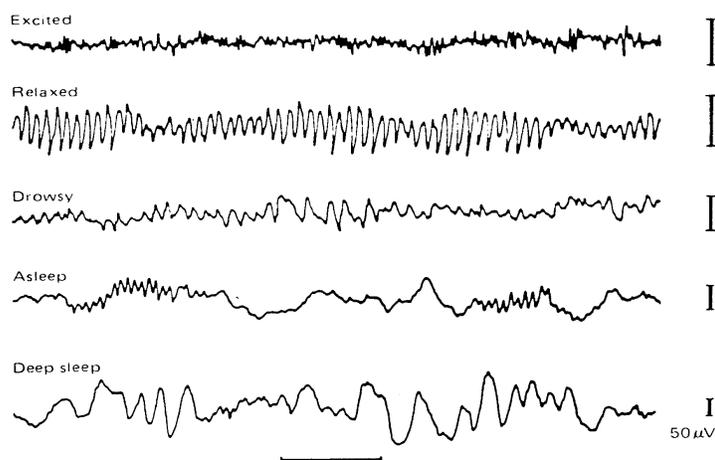
Por último, antes de explorar los correlatos neurales de la MT con la técnica RMf, hay que aclarar que este proceso se suele estudiar comparando la retención de varias cantidades de ítems, donde una mayor cantidad de ítems requiere de una alta-carga de memoria y la menor cantidad requiere de una baja-carga; y a continuación se hace una distinción general de los correlatos neurales de la MT entre la persona típica y en el TA: **(1)** Un hallazgo consistente en la literatura es que la MT depende de una red de áreas prefrontales y parietales posteriores, donde hay mayor activación de áreas ante mayores cargas de memoria, y esta activación a su vez se incrementa durante el desarrollo del niño hacia la adolescencia y adultez. Además, los tres componentes básicos de la MT se pueden distinguir en su representación cerebral, donde el ejecutivo central se relaciona con áreas prefrontales de ambos hemisferios; el componente fonológico (identificado con tareas verbales de MT) implicaría activación asimétrica de áreas prefrontales y parietales posteriores del hemisferio izquierdo; y el componente visoespacial (en tareas de MT visual) en cambio implica la activación hemisférica derecha de áreas prefrontales, áreas parietales posteriores y áreas occipitales (Thomason et al. 2009; Rosenberg et al. 2020). **(2)** En personas con dislexia que respondieron una tarea verbal de MT se encontró menor activación (en comparación con un grupo control) de áreas del hemisferio izquierdo como el *giro prefrontal inferior* y el *lóbulo parietal superior* (Beneventi et al. 2010). Y en cuanto a personas con discalculia que respondieron una tarea visoespacial de MT: se

encontró menor activación hemisférica derecha en áreas como el *lóbulo frontal inferior*, la *ínsula* y el surco intraparietal (Rotzer et al. 2009).

## 2.2. Electricidad Cerebral y Electroencefalografía

El tejido cerebral incluye grupos de neuronas que se comunican a través de impulsos eléctricos, éstos se transmiten a lo largo de axones, son recibidos por otros grupos neurales, y la actividad sincronizada resultante genera un potencial eléctrico detectable con electrodos ubicados (usualmente de modo no invasivo) sobre el cuero cabelludo. La actividad eléctrica identificada por electrodos constituye la información que se puede analizar con técnicas del EEG; y diferentes patrones de actividad a su vez se relacionan con diferentes estados conductuales, es decir: cuando la persona realiza alguna conducta como dormir, prestar atención o realizar cálculos—su actividad neural se modifica y se pueden reconocer biomarcadores como patrones de actividad eléctrica distintiva (Luck and Kappenman 2017; Lopes da Silva 2013). A modo de ilustración, véase en la Figura 1 que en diferentes estados conductuales (excitación, relajación, somnolencia, sueño ligero y sueño profundo), los parámetros principales del EEG en cuanto a frecuencia y amplitud se comportan de manera distinta. La principal cualidad del EEG es precisamente su capacidad para detectar cambios temporales rápidos que suceden en el cerebro, es decir, el EEG se distingue por tener una alta resolución temporal (atributo compartido con el MEG), detectando cambios de corriente en un orden de milisegundos (ms)—lo cual posibilita reconocer eventos que se desenvuelven velozmente, tales como el procesamiento de imágenes visuales, la identificación de sonidos, e incluso correlatos de procesos cognitivos superiores como la memoria o la capacidad de resolución de problemas. Sin embargo, una debilidad del EEG es que (a diferencia de las técnicas RM e RMf)—éste 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 principalmente se identifica es una suma espacial y temporal de *potenciales postsinápticos* de grandes grupos de *neuronas piramidales* provenientes de áreas distantes de la corteza; y a esto se añade que el número de electrodos de registro es poco (usualmente entre 19 y 256) en comparación con el número de áreas cerebrales activas que pueden generar corriente eléctrica. Asimismo, el voltaje registrado es una mezcla de corrientes transmitidas por vía sináptica y corrientes esparcidas a través del medio conductor que es el cerebro. Estas últimas obedeciendo no a eventos de comunicación sináptica, sino a una propiedad pasiva de esparcimiento de corriente conocida como el

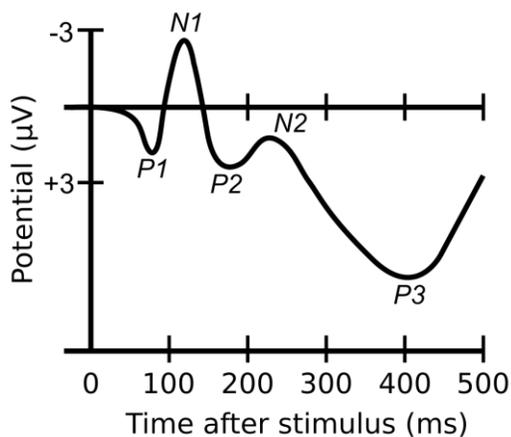
*volumen conductor*. Por lo que este último tipo de corriente no ofrece información de actividad neuronal, sino que obstaculiza la interpretación de la verdadera comunicación sináptica. Finalmente, otra desventaja es que el EEG es aún menos preciso en identificar la actividad de regiones profundas (subcorticales) del cerebro, detectando principalmente lo que ocurre en áreas más cercanas del cráneo como la corteza cerebral. Debido a las razones mencionadas, el EEG sufre de poca precisión espacial para identificar las estructuras cerebrales directamente implicadas en la conducta (Herrmann and Debener 2008; Srinivasan, Winter, and Nunez 2006; Nunez and Srinivasan 2009); pero pese a estas limitaciones, actualmente hay técnicas que ayudan a solucionar parcialmente sus defectos y así permiten maximizar las posibilidades del EEG (más limitaciones y algunas soluciones del EEG se abordan en las secciones 2.2.1 y 5.6).



**Figura 1.** Ilustración de la actividad eléctrica implicada en diferentes estados conductuales: excitación, relajación, somnolencia, sueño ligero y sueño profundo. La diferencia entre estados obedece a cambios en dos propiedades de las señales—la frecuencia (velocidad de repetición de las oscilaciones en el tiempo, representada en ciclos por segundo o Hertzios [Hz]) y la amplitud (fuerza de la señal en cuanto a la distancia entre los puntos inferior y superior de las oscilaciones, representada en Microvolts [ $\mu\text{V}$ ] usualmente en un rango de 0 a 200  $\mu\text{V}$ ). Nótese que en el transcurso de los estados conductuales, desde la vigilia hasta el sueño profundo—disminuye la frecuencia y aumenta la amplitud de las señales.

Cada electrodo principalmente registra un potencial eléctrico generado por una suma de miles de corrientes postsinápticas provenientes de neuronas piramidales corticales. El potencial eléctrico detectado es informativo por sí mismo; pero con análisis adicionales se toma la información en bruto que arroja el EEG y se representa de otros modos para aislar elementos informativos específicos. Por ejemplo: tras promediar señales sincronizadas con estímulos o respuestas se pueden examinar cambios en el *dominio del tiempo* (Luck and Kappenman 2017); esto se realiza con la técnica de potenciales

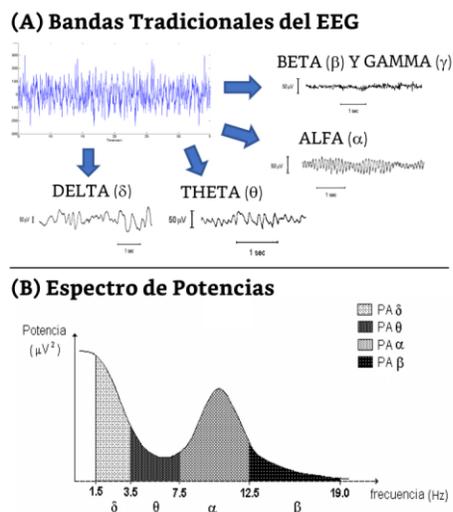
relacionados con eventos (PREs) cuyo fin es separar (del trasfondo eléctrico) los atributos notables de las señales que estarían implicados en el procesamiento de información sensorial, motora o cognitiva (Figura 2). A las señales del EEG a su vez se les puede dar un tratamiento adicional con un análisis de sus ondas principales en el *dominio de la frecuencia*; y ambas aproximaciones incluso se pueden combinar con el análisis *tiempo-frecuencia* (Schomer and Da Silva 2011). Los PREs tienen características temporales específicas que se pueden resaltar tras promediar varios segmentos que incluyen la repetición de un mismo evento. Las ondas resultantes se describen en términos de latencia (característica de onda en función del tiempo tras un estímulo o respuesta) y amplitud (distancia de cresta a valle que se mide en  $\mu\text{V}$ ), donde mayores amplitudes suelen indicar un mayor reclutamiento de poblaciones neurales o una mayor sincronía neural. Sin embargo, una limitación de los PREs al estudiar la cognición es 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. Por lo que aquellos eventos cognitivos sin un patrón temporal claro, pero con atributos en frecuencias específicas, requieren de un análisis especial en el dominio de la frecuencia; y un ejemplo de esto es precisamente la capacidad de retención de la MT, que depende de una manipulación, mantenimiento y repetición de ítems sin una temporalidad estricta (Schomer and Da Silva 2011; Zamora, Corina, and Ojemann 2016).



**Figura 2.** Ilustración de potenciales relacionados con eventos (PREs). En esta imagen se representa un promedio (entre varios ensayos) de los 500 ms de señal que le siguen a la presentación de un estímulo. Las letras P o N con su respectivo número 1-3 representan componentes de PREs como cambios de potencial eléctrico: la P indica cambios de polaridad positiva y la N indica cambios de polaridad negativa (el cambio positivo se puede representar hacia abajo y lo negativo hacia arriba, o viceversa). Como ejemplo del significado funcional de un componente: el elemento P3 (o P300) indica el tercer cambio positivo de polaridad tras la

presentación de un estímulo, y suele tener una mayor amplitud ante estímulos de carácter inesperado.

El análisis de frecuencia—que de hecho ocupa un lugar central en la NRA (véase la Sección 3.3)—parte del descubrimiento de que cualquier señal, por más complicada que sea, se puede descomponer en las subseñales o frecuencias fundamentales que la componen (Schomer and Da Silva 2011). En el EEG tradicionalmente se han identificado cinco bandas de frecuencia (delta, theta, alfa, beta y gamma), donde cada una abarca un rango de frecuencias con su respectivo significado funcional (Figura 3). El análisis de frecuencia es de gran utilidad tanto en el estudio del estado de reposo—siendo ésta la técnica central del EEG *cuantitativo* (QEEG), donde se establecen normas del *espectro de potencias* para la persona según su edad y sexo (John et al. 1977)—así como en el estudio de la conducta y cognición. La técnica más usada en un análisis de frecuencia es la *transformada rápida de Fourier* (FFT), cuyo supuesto central es que la señal de origen sea estacionaria, e implica transformar una señal en el dominio del tiempo hacia las subseñales o frecuencias individuales que la componen, en el dominio de la frecuencia. La dominancia relativa de las diferentes frecuencias del EEG humano se representa con el espectro de potencias, el cual posee una predominancia de ondas lentas y se suele dividir en varios rangos de frecuencias como las bandas lentas delta y theta, la banda alfa, y las bandas rápidas beta y gamma. Las diferentes bandas de frecuencia—que a su vez se pueden subdividir aún más (e.g., alfa-inferior de 8-10 Hz y alfa-superior de 11-12 Hz)—aparecen con una predominancia y topografía específicas dependiendo del estado de la persona: con características particulares ya sea durante la vigilia relajada, durante el sueño (y sus fases), durante la vigilia activa (acompañada de actividad perceptual, motora, emocional o cognitiva), así como dependiendo de la edad. A modo de ejemplo se hace una breve descripción de una banda: la actividad alfa, de 8-12 Hz (o 7.5-12.5 Hz), se observa usualmente desde los 5 años principalmente en áreas posteriores, con un gradiente postero-anterior de mayor potencia en áreas occipitales del cerebro. Esta actividad se aprecia mejor en un estado de relajación con ojos cerrados, y se puede atenuar o bloquear con la apertura de ojos, al focalizar la atención, o durante el esfuerzo mental (Schomer and Da Silva 2011). Ya que el EEG en reposo representa un estado de calma, a la actividad alfa inicialmente se le consideró como un mero indicador de “inactividad” (Pfurtscheller, Stancák Jr., and Neuper 1996); sin embargo, actualmente a esta banda se le atribuye un rol de inhibir estímulos o procesamientos innecesarios (Klimesch, Sauseng, and Hanslmayr 2007).



**Figura 3. Panel A:** La actividad del EEG en bruto se puede descomponer en las bandas de frecuencias delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (12-30 Hz) y gamma (30-100 Hz). **Panel B:** La predominancia relativa de cada frecuencia en el EEG de la persona se representa como un *espectro de potencias*. Esta ilustración corresponde al espectro de potencias del adulto sano en estado de reposo (con ojos cerrados), y se puede apreciar una predominancia de potencias en las bandas delta y alfa.

Los PREs y el análisis de frecuencia son formas importantes de analizar el EEG. Sin embargo, una crítica hacia estas técnicas (y hacia la RMf en que se estudia la activación de áreas consideradas de manera aislada), es que los correlatos neurales del reposo y la cognición no funcionan de manera independiente sino que involucran un ensamble de actividad coordinada entre varios sitios y con grados variables de relación o *conectividad* (Cavanagh, Cohen, and Allen 2009; Kucyi 2018). Se han planteado tres tipos de conectividad cerebral (Lee, Harrison, and Mechelli 2003; Geuter, Lindquist, and Wager 2016): la *conectividad estructural*, la *conectividad funcional* y la *conectividad efectiva*. Un objetivo de la conectividad estructural es el proveer restricciones biológicas estructurales que informen a los otros tipos de conectividad (esta conectividad no se puede estudiar con el EEG). La conectividad funcional se suele estudiar con el EEG, el MEG y la RMf—e implica establecer relaciones estadísticas entre medidas de actividad provenientes de diferentes regiones, asumiéndose que las relaciones indican interacciones funcionales entre las áreas del cerebro. Por último, en la conectividad efectiva se estima una relación de influencia desde un área hacia otra, ya sea de manera directa o indirecta (pudiendo pasar por otros sitios intermedios); por lo que, si en la conectividad funcional se describen patrones de actividad neural, la conectividad efectiva va más allá y busca establecer relaciones de dirección y causalidad al tratar de explicar la procedencia de las

conexiones (Sakkalis 2011; Valdes-Sosa et al. 2011). Se ha planteado que la conectividad efectiva es particularmente útil de estudiar con técnicas de alta resolución temporal como el EEG y el MEG, ya que el estimar influencias y relaciones de causalidad depende de modelar el instante de una señal como la suma de valores ponderados de otros instantes anteriores dentro de la serie temporal de esa señal u otras; por lo que técnicas de baja resolución temporal como la RMf sufren por su mayor lentitud en la recogida de señales (Seth, Barrett, and Barnett 2015; Sakkalis 2011). La conectividad específicamente en el EEG se considera como una relación entre señales, donde se asume que una alta correlación, por ejemplo, entre dos electrodos ubicados sobre el cuero cabelludo—implica que ambos están conectados. Tal conexión corresponde a grados de similitud entre pares de valores, obtenidos ya sea por análisis en el dominio del tiempo o frecuencia. El estudio de la conectividad funcional inicialmente se hacía con la técnica de la *correlación*, y ésta se reemplazó por la técnica de la *coherencia*. Ambas permiten analizar el grado de similitud entre dos señales, y se distinguen en que la correlación se analiza en el dominio del tiempo (el valor de correlación depende de relaciones de fase y polaridad entre pares de señales en segmentos de tiempo); 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 entre mayor coherencia hay mayor conectividad (Thatcher, North, and Biver 2008). La coherencia es el principal método para estudiar la conectividad en el EEG; pero las técnicas de conectividad efectiva están siendo cada vez más usadas tanto en el EEG como en el MEG y la RMf (Hassan et al. 2015; Seth, Barrett, and Barnett 2015; Stephan and Friston 2010; Sakkalis 2011).

### **2.2.1. Limitaciones del Electroencefalograma y Algunas Soluciones**

Los PREs, el espectro de potencias y la conectividad tienen limitaciones comunes 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 2007; Nunez et al. 1997). El volumen conductor afecta en que la actividad eléctrica registrada por cada electrodo es la suma espacial y temporal de grandes grupos de neuronas, donde sólo el 50% de la actividad identificada por cada electrodo se origina justo debajo de él; y esto representa un obstáculo para analizar las señales, identificándose una activación y relación entre regiones no sólo por comunicación sináptica sino por un efecto adicional de propagación pasiva de la corriente (Buzsáki, Anastassiou, and Koch 2012; Nunez and Srinivasan 2009). Por otro

lado, el electrodo de referencia afecta la interpretación del EEG ya que el valor de todos los electrodos activos obedece a una diferencia de potencial entre estos electrodos y la referencia. Es un ideal que la referencia sea lo más eléctricamente inactiva para obtener un valor de EEG absoluto; sin embargo, en la práctica la referencia no es inerte, y dependiendo de su ubicación ésta contribuye con artefactos específicos en la forma de las ondas del EEG. Nótese además que, con las limitaciones mencionadas, es impropio hablar de áreas cerebrales cuando se interpreta la información que arrojan los electrodos, donde por ejemplo los electrodos sobre áreas posteriores de la cabeza no sólo registran la actividad de áreas occipitales.

No obstante, actualmente hay técnicas en el EEG que le otorgan una mayor resolución espacial, permitiendo analizar el espectro de potencias y la conectividad no en los electrodos—sino al nivel de las fuentes cerebrales generadoras de corriente—con técnicas de localización conocidas como *soluciones inversas*. Estas técnicas parten del voltaje de los electrodos ubicados sobre el cuero cabelludo y buscan deducir los generadores de corriente, tomando en cuenta información adicional como las propiedades físicas de conducción, la forma, posición y modo de funcionamiento de grupos neurales, y excluyendo soluciones físicamente improbables tras identificar estructuras que no generan corriente eléctrica como los ventrículos (Grech et al. 2008; Pascual-Marqui 1999). En la práctica, las consideraciones mencionadas se recaban en una red volumétrica que pretende estimar la conducción de la corriente desde áreas cerebrales hasta el voltaje registrado en los electrodos. Sin embargo, debido al limitado número de observaciones obtenidas, provenientes de entre 19 a 256 electrodos, las soluciones inversas aún muestran una pobre resolución espacial (en comparación con otras técnicas de neuroimagen), y pueden resolver sólo parcialmente el problema del volumen conductor. Asimismo, debido a la gran cantidad de fuentes en comparación con los pocos electrodos sobre el cuero cabelludo, las soluciones inversas muestran un grave efecto de mezclado de fuentes; por lo que se debe tomar en cuenta la resolución de una solución inversa para la selección de fuentes independientes, pues dos fuentes cercanas cuyas áreas se superpongan *no* se pueden estimar de manera independiente (Biscay, Bosch-Bayard, and Pascual-Marqui 2018). Por otro lado, en cuanto al electrodo de referencia, se ha demostrado que si previamente se corrigen el voltaje con un procedimiento de aplicación de la *referencia promedio*, en las corrientes estimadas en las fuentes *sí* es posible eliminar la influencia de la referencia (Pascual-Marqui 2007).

Tomando en cuenta lo anterior, se asume que el usar técnicas de solución inversa para localizar fuentes generadoras de corriente es una mejora valiosa de la información que arroja el EEG (Haufe et al. 2013); y para buscar controlar los problemas mencionados, en esta tesis se propone analizar el espectro de potencias (del EEG durante tarea) sobre las fuentes, aplicando una referencia promedio y con una técnica de solución inversa—y así llevar el análisis desde los electrodos hacia las áreas cerebrales usando además un *algoritmo de desmezclado* de fuentes para atenuar el problema del volumen conductor (Martínez-Briones et al. 2020; Biscay, Bosch-Bayard, and Pascual-Marqui 2018) (véase la Sección 5.6).

### ***2.2.2. Electroencefalograma del Niño con Trastorno de Aprendizaje***

El EEG en reposo se ha usado para estudiar el desarrollo cerebral del niño típico, encontrándose cambios de la niñez hacia la adolescencia que se pueden resumir de la siguiente manera: en el EEG hay un aumento de actividad alfa y disminución de bandas lentas tipo delta y theta, cambios progresivos que alcanzan una estabilidad hasta los 16 años de edad y manteniéndose en la adultez (Klimesch 1999a; Schomer and Da Silva 2011). Los aumentos de alfa en particular se acentúan entre los 5 a 7 años, y de 7 a 12 años su incremento es menor. También hay un aumento en la frecuencia del pico alfa dominante, donde en niños de 7 años este pico es usualmente en los 9 Hz, y luego aumenta hasta 10 Hz para establecerse como el pico dominante desde los 12 años hasta la adultez (Klimesch 1999a). En cambio, en comparación con el niño típico—el EEG en reposo del niño con TA tiene mayor actividad theta y menor alfa posterior—patrones de actividad similar a estadios previos del desarrollo típico y que han conducido a plantear que el TA implica un retraso en la maduración electroencefalográfica (Chabot et al. 2001; Harmony et al. 1990); donde niños con un TA más severo además tienen un exceso de actividad delta en el hemisferio izquierdo, mayor actividad beta bilateral, y menor gamma en el hemisferio izquierdo (Roca-Stappung et al. 2017).

La MT se ha estudiado con técnicas de EEG como PREs, análisis del espectro de potencias y medidas de conectividad (e.g., coherencia)—técnicas que poseen la ventaja de estudiar la actividad neural de manera bastante directa (a diferencia de la RMf que observa índices más indirectos como la respuesta hemodinámica). Con la técnica de PREs, un incremento de amplitud con una latencia cercana a los 300 ms (componente P300) aparece con mayor notoriedad tras la presentación de ítems exitosamente recordados—por lo que a este componente originalmente se le asignó un rol de

"actualización de la memoria" (Picton 1992). En una tarea de MT en particular se encontró que los niños con peor capacidad lectora tenían un componente P300 de mayor amplitud y latencia en áreas frontales (Silva-Pereyra et al. 2001); y ya que este componente aparece ante estímulos de naturaleza novedosa más allá de la memoria (reconocidos claramente en tareas tipo *oddball* de inhibición cognitiva)—éste parece tener un rol más general, donde la amplitud P300 se considera un marcador de los recursos atencionales destinados a una tarea cognitiva y la latencia se asocia a la velocidad de procesamiento (Cacioppo 2016). No obstante, los PREs en el estudio de la MT tienen la limitación de que los correlatos neurales de sus fases (especialmente la fase de retención)—no poseen una relación temporal estricta con los estímulos; por lo que para estudiar la MT parece ser más apropiado analizar el espectro de potencias o la conectividad entre electrodos o fuentes de corriente.

En adultos sanos, los hallazgos en el espectro de potencias durante tareas cognitivas están bien delimitados entre las diferentes bandas tradicionales del EEG: **(1)** la actividad delta se ha implicado en estados de concentración sostenida junto con inhibición de información sensorial irrelevante (Schapkin et al. 2020; Fernandez et al. 2002; Dimitriadis et al. 2010; Harmony 2013); **(2)** un hallazgo principal en la banda theta es el aumento de esta actividad en sitios frontales acoplada con disminución de alfa global en comparación con el estado de reposo (Schapkin et al. 2020; Klimesch 1999b; Gevins et al. 1997; Brzezicka et al. 2018), y el aumento de theta está incluso más pronunciado ante mayores cargas de MT, con más ítems para memorizar (Maurer, Brem, and Liechti 2015; Jensen et al. 2002); aunque esta banda se considera más bien un mecanismo de control atencional no específicamente vinculado con la MT, estando más pronunciada en individuos menos aptos, con mayores dificultades para responder tareas, y en condiciones en que el enfoque de atención requiere de mayor esfuerzo; por lo que la banda theta se considera más afectada ante un mayor requerimiento de recursos neurales para responder tareas cognitivas (Gevins et al. 1997; Maurer, Brem, and Liechti 2015; Eschmann, Bader, and Mecklinger 2018; Cavanagh and Frank 2014). **(3)** En cuanto a la actividad alfa, el rol de esta banda en la cognición ha sido más equívoco, con su reconocimiento inicial como un simple estado inactivo esperando a ser suprimido durante esfuerzo mental (Pfurtscheller, Stancák Jr., and Neuper 1996). Sin embargo, se encontró que tanto la banda theta como la actividad alfa-inferior aumentan durante la realización de tareas de MT (Singh et al. 2015), y una mayor potencia alfa-superior (10-12 Hz) se ha implicado en un rol inhibitorio de bloquear el procesamiento de estímulos

irrelevantes (Jensen et al. 2002; Klimesch, Sauseng, and Hanslmayr 2007; Michels et al. 2008; Wang et al. 2017); en cambio, la disminución de la potencia alfa-superior (también conocida como *desincronización relacionada con eventos*) se ha identificado como indicadora de activación cortical en lugar de inhibición (Klimesch 2018; Stipacek et al. 2003). Esta disminución de alfa-superior también se ha relacionado con la hipótesis de la *eficiencia neural*, que establece que un funcionamiento cerebral más eficiente implica una menor y más enfocada activación cerebral; ya que se ha encontrado una relación entre un mayor CI (con mejor rendimiento en tareas) y menor actividad neural, incluyendo una respuesta hemodinámica disminuida (Rypma, Berger, and D'Esposito 2002; Neubauer and Fink 2009); y específicamente en tareas de MT un mejor desempeño se ha relacionado con mayor potencia alfa-superior, lo cual indicaría menor activación cortical (Grabner et al. 2004; Nussbaumer, Grabner, and Stern 2015). (Pero hay resultados que no apoyan la hipótesis de la eficiencia neural, mostrando el patrón opuesto de menor potencia alfa-superior (Doppelmayr et al. 2005) con incluso mayor potencia theta en sujetos más brillantes (Capotosto et al. 2009).) **(4)** En cuanto a las bandas rápidas beta y gamma: una mayor potencia beta (14-28 Hz) se ha implicado en la capacidad del ensayo subvocal durante la retención de ítems (Hwang et al. 2005), y una beta aún más alta (20-30 Hz) se relaciona con la preparación de respuestas motoras (Schapkin et al. 2020); y por último, un aumento sostenido de gamma sobre sitios posteriores se asocia con el mantenimiento de representaciones en la memoria, así como con la unión (*binding*) de representaciones perceptuales, esto último específicamente en rangos de gamma-superior (de más de 40 Hz) (Jokisch and Jensen 2007; Jensen, Kaiser, and Lachaux 2007; Popov et al. 2018; Honkanen et al. 2015; Tallon-Baudry et al. 1998).

En cuanto al espectro de potencias durante tareas cognitivas en niños: **(1)** en un estudio de niños con dislexia que respondieron una tarea de discriminación fonológica se encontró mayor potencia theta frontal en comparación con niños control, un hallazgo entendido como compensación ante un control atencional ineficiente debido a inmadurez cortical (Rippon and Brunswick 2000); **(2)** Spironelli (Spironelli et al. 2006) también encontró mayor potencia theta, específicamente en el hemisferio derecho de niños con dislexia (en comparación con niños control). Asimismo, **(3)** Klimesch (2001) examinó a niños disléxicos en una tarea de lectura y encontró que tenían menor actividad theta frontal, y en cambio el grupo control selectivamente reclutó mayor potencia theta en sitios posteriores del hemisferio izquierdo. En cuanto a niños que realizaron tareas de MT: **(4)** un estudio comparó el espectro de potencias de niños típicos

versus adultos y encontró a los niños con más delta y theta y menos alfa, hallazgos también interpretados como mecanismos compensatorios debido a inmadurez neural (Fernandez et al. 2002). Los trabajos anteriores generalmente apuntan hacia un mayor reclutamiento de las potencias delta y theta en condiciones más difíciles de tareas o en poblaciones inmaduras o menos aptas para responder tareas cognitivas. Además, de acuerdo con los hallazgos en adultos sanos, los indicadores electroencefalográficos de un buen funcionamiento de la MT implicarían el reclutamiento de frecuencias rápidas tipo beta y gamma. Esto último ha sido apoyado por un trabajo más reciente (5) de niños con TA (versus niños control) donde se analizó el espectro de potencias durante tarea de MT y se encontró mayor actividad lenta tipo delta y theta global y menor actividad rápida gamma en áreas posteriores de niños con TA—patrones indicadores de un manejo ineficiente de recursos neurales durante el esfuerzo mental (Martínez-Briones et al. 2020).

### **CAPÍTULO 3. ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTOS DEL TRASTORNO DE APRENDIZAJE**

La etiología es el estudio de las causas u origen de las enfermedades y trastornos. Si bien en los capítulos anteriores se intentó caracterizar tanto la dimensión psicológica como los correlatos neurales del TA—es decir, las *causas proximales* del TA; en cambio en la Sección 3.1 de este capítulo se elaboran las causas identificadas como responsables de que estos niños tengan sus problemas escolares en primera instancia—es decir, las causas distales (*ultimate causes*) del TA (Wikipedia contributors 2021c; Neese and Williams 1996); y se asume que toda investigación sobre el origen de una enfermedad (con su respectiva caracterización proximal) a su vez podría apuntar hacia direcciones que faciliten su abordaje o tratamiento (Neese 2019).

El tratamiento del TA se aborda tanto en la Sección 3.2 sobre las principales estrategias en cuanto a enfoques psicológicos y pedagógicos de atenderlo; así como en la Sección 3.3 sobre la NRA como tratamiento experimental nacido desde la técnica del EEG.

### 3.1. Causas del Trastorno de Aprendizaje

El estudio de las causas del TA ha revelado que éste es un trastorno resultante de una combinación de factores genéticos y ambientales, estos últimos en forma de factores de riesgo (que se mencionan más abajo). Si bien anteriormente se habló de la hipótesis del TA como un trastorno de inmadurez cerebral electroencefalográfica (Chabot et al. 2001; Harmony et al. 1990); no obstante, desde estudios genéticos con muestras masivas (de más de mil sujetos)—la postura dominante es que este trastorno no implica inmadurez, y el hallazgo de anormalidad en el EEG en reposo sería más bien un factor de riesgo del TA o una consecuencia de causas distales como variaciones genéticamente determinadas en la configuración de conexiones cerebrales debido a la acumulación masiva de cambios en muchos genes; cada uno aportando con efectos pequeños por la variación azarosa de nucleótidos propia de la distribución normal del genoma—y las alteraciones resultantes en las habilidades académicas se explicarían mejor por la *hipótesis de genes generalistas* (*generalist genes hypothesis*) (Plomin and Kovas 2005; Knopik et al. 2017). Esta hipótesis parte de que las capacidades cognitivas verbales, espaciales, la velocidad de procesamiento y la MT tienen una alta correlación (de 90%) con las habilidades escolares, y estas últimas su vez tienen una gran *heredabilidad* como medida estadística de variación fenotípica debido a diferencias individuales genéticas, donde las habilidades cognitivas y escolares tienen una heredabilidad de alrededor de un 50%, encontrándose incluso que el nivel de capacidades cognitivas como la conciencia fonética, el sentido numérico y la MT fonológica tienen una fuerte influencia genética que se puede detectar en los primeros años antes de la enseñanza formal de la lectura. Además, se ha encontrado una alta comorbilidad genética de 53-67% entre la dislexia y la discalculia; por lo que se asume que muchos genes que afectan la habilidad lectora también afectan las habilidades matemáticas. (Y varios de los genes explicativos del TA a su vez se relacionan fuertemente con otros que contribuyen a determinar el CI además de síntomas del TDAH como la hiperactividad e inatención). De acuerdo con lo anterior, las variaciones pequeñas de muchos genes tienen un fuerte impacto en la distribución de habilidades cognitivas/académicas, y desde esta postura el TA representa meramente un extremo bajo de una distribución poblacional en el nivel de habilidades cognitivas humanas—pero no tan bajo como para considerarse como una discapacidad intelectual. Y se asume que estas contribuciones genéticas impactan en la organización de redes neurales que soportan capacidades de conciencia fonética, de lectura y MT fonológica del

hemisferio izquierdo; así como en redes del sentido numérico, del cálculo y la MT visoespacial que incluyen áreas parietales y frontales, donde los genes afectarían las pautas de las neuronas para migrar hacia sus áreas corticales finales en el desarrollo desde el embarazo y durante el crecimiento del niño (Knopik et al. 2017; Plomin and Kovas 2005).

Pero la expresión genética a su vez tiene considerables variaciones en su impacto según su interacción con el ambiente del individuo, y a continuación se indican dos grandes factores de riesgo que contribuyen a que un niño sufra de problemas escolares:

**(1) Ser prematuro, tener un bajo peso al nacer y ser el más joven en un aula de clase:**

Un hallazgo consistente es que el ser prematuro y tener un bajo peso al nacer son factores de riesgo para tener problemas escolares, donde los bebés de bajo peso tienen 3 veces más posibilidad de desarrollar problemas de lectura o matemáticas (29% contra un 10% en niños con peso normal) (American Psychiatric Association 2013; Litt et al. 2005); y cabe mencionarse que el consumo de alcohol o drogas durante el embarazo también sería un fuerte determinante de problemas escolares en el niño. Además, se ha encontrado que los niños de 7 años que fueron prematuros cometen un 25% más de errores en tareas de MT visoespacial que los niños nacidos a término, con un desempeño similar al de niños típicos de 5 años (Luciana et al. 1999; Jongbloed-Pereboom et al. 2012). De hecho, se ha visto que los bebés prematuros son especialmente sensibles de desarrollar alteraciones en la *zona periventricular posterior* bajo la corteza parietal, lo cual resulta en la desorganización de esta última—y por tal motivo se plantea que los prematuros son particularmente susceptibles de sufrir discalculia, entre otros déficits parietales como la desorientación espacial y la dispraxia (i.e., torpeza de movimientos) (Dehaene 2011; Jongbloed-Pereboom et al. 2012). Por último, también un factor tan aparentemente irrelevante como el momento del año en que nace un niño se ha considerado como un factor de riesgo, ya que un estudio que comparó a niños de 10 años nacidos en enero contra aquellos nacidos en diferentes meses del año—encontró que los nacidos entre septiembre-diciembre, por ser desde 7 meses más jóvenes, tenían una probabilidad significativamente mayor de ser diagnosticados con TA (y este patrón también se ha encontrado en el TDAH, que se diagnostica más en los niños más jóvenes del ciclo escolar), y los autores del estudio sugieren que haya mayor flexibilidad en la edad en que el niño entra al ciclo escolar hasta retardando un año su ingreso (Arrhenius et al. 2021).

**(2) Deprivación ambiental:** Las condiciones desfavorables o una insuficiente estimulación afectan el desarrollo cerebral/mental, encontrándose que: el sufrir de malnutrición, sufrir de abusos durante la infancia, una relación de apego defectuosa entre el hijo y la madre (esta última con/sin depresión posparto), la privación de sueño, el provenir de un bajo nivel socioeconómico, y el tener padres de baja escolaridad (con/sin analfabetismo funcional)—todos estos son los principales tipos de deprivación ambiental durante la infancia que tienden a potenciar los problemas escolares (Dehaene 2020; American Psychiatric Association 2013). Además, se ha encontrado que los niños con TDAH pueden sufrir de malnutrición en cuanto a menores niveles de hierro en sangre, con hasta 4 veces menos hierro que el niño típico (Konofal et al. 2004); y otro estudio sobre niños anémicos con EEG anormal (con patrones de retraso en la maduración), encontró que después de un tratamiento dietético de hierro estos niños tendieron a normalizar su EEG (Otero et al. 2019); y esto último tiene implicaciones en los niños con TA y EEG anormal, donde podría ser importante revisar sus niveles de hierro y adoptar posibles estrategias nutricionales entre las formas de tratar estos trastornos (Otero et al. 2004). Por otro lado, para fomentar un aprendizaje óptimo, lo contrario de la deprivación ambiental sería un ambiente enriquecido, el cual debería incluir los siguientes factores: una adecuada nutrición, un buen soporte emocional con un apego sano entre el niño y los padres (y tener padres bilingües se relaciona con un mejor desempeño escolar), así como un adecuado entorno que facilite el juego no-estructurado y el contacto social con otros niños (Dehaene 2020).

Por último, dado que desde los últimos años (2019-2021) ha transcurrido una pandemia de coronavirus (COVID-19) acompañada de medidas internacionales de cierres de emergencia y donde gran parte de la enseñanza pasó del aula hacia la casa, y si bien las intenciones de esto fueron buenas: esto ha tenido implicaciones que se están empezando a observar y que se seguirán estudiando más adelante—ya que los niños estuvieron mayormente encerrados, con menos contacto social y sin salir tanto al aire libre, y el impacto de una *enseñanza a distancia* no había sido tan explorado y ésta de momento es subóptima. Secuelas encontradas a nivel educativo son el hecho de que los niños disminuyeron su capacidad de lectura en por lo menos 3-6 puntos percentiles en comparación con niveles pre-pandemia; y en matemáticas la disminución fue de 8-12 puntos percentiles (Lewis et al. 2021). Y fuera de las habilidades escolares, otras implicaciones de los encierros podrían ser las propias de la deprivación, donde muchas

familias sufrieron de una reducción drástica en sus ingresos para cubrir las necesidades básicas, y los niños a su vez pudieron estar menos expuestos al entorno, exposición que de hecho es benéfica para fortalecer al sistema inmune; por lo que podría haber una mayor incidencia de alergias debido a sobrerreacción inmune ante agentes extraños fuera del COVID-19—y otro tipo de pandemia que podría intensificarse es una de miopía, ya que el pasar mucho tiempo en áreas interiores induce una plasticidad cerebral en que se prioriza la visión cercana a costa de la capacidad de ver a distancia (Seitz et al. 2020; Wong et al. 2021; Dolgin 2015).

### **3.2. Tratamientos Psicológicos y Pedagógicos del Trastorno de Aprendizaje**

La principal forma de abordar al TA es mediante estrategias pedagógicas que parten de principios psicológicos. Pero antes de llegar a lo pedagógico de intervención directa sobre las habilidades de lectura, escritura o aritmética—hay que aclarar que también hay alternativas psicológicas para aliviar síntomas emocionales asociados, o para buscar mejorar el estado de procesos cognitivos superiores como la MT.

Tratamientos psicológicos: **(1) Tratamientos afectivos y conductuales** : Ya que el TA suele incluir problemas emocionales como ansiedad, tristeza, depresión, así como posibles problemas de conducta como actitudes desafiantes; estos niños podrían necesitar de apoyo psicológico o psiquiátrico en forma de *terapia conductual* o *cognitivo-conductual*, y hasta requerir de fármacos antidepresivos o ansiolíticos ante síntomas emocionales particularmente acentuados; además, ya que el TA puede tener comorbilidad con el TDAH: los síntomas de hiperactividad/inatención podrían aliviarse con el tratamiento farmacológico propio del TDAH junto con estrategias conductuales. **(2) Entrenamiento cognitivo**: Este entrenamiento implica implementar programas estructurados de actividades o juegos para ejercitar capacidades cognitivas como la atención y las funciones ejecutivas (incluyendo la MT)—cuyo objetivo es que al entrenar estas capacidades se mejoren lo más posible otras áreas de la vida (i.e., el desempeño en la vida diaria, en la escuela y/o el trabajo). De hecho, toda aproximación terapéutica o pedagógica varía en su impacto hacia otras esferas, y todas parten del supuesto de *transferencia*; es decir, el asumir que tras ejercitar alguna capacidad como la atención, usualmente mediante tareas atencionales—ello debería mejorar el desempeño en otras tareas atencionales así como en otras condiciones que requieren de una adecuada

atención como la escuela/trabajo. Se han planteado dos tipos generales de transferencia, la *transferencia corta* (*near transfer*) y la *transferencia lejana* (*far transfer*), la primera induciendo efectos en actividades similares a aquella que fue ejercitada, y la segunda impactando en otros procesos cognitivos y otros entornos (escuela/trabajo), siendo ésta la forma de transferencia más deseable de lograr. No obstante, debe aclararse que los entrenamientos de MT, tras publicaciones iniciales promisorias—según metaanálisis más rigurosos ya no se reconocen como tratamientos exitosos más que en la transferencia corta hacia otras tareas de MT; encontrándose que este entrenamiento *no* es capaz de inducir mejoría en otros contextos o dominios como las habilidades verbales, la decodificación de palabras, la comprensión de la lectura, la aritmética o las habilidades visoespaciales (Sala and Gobet 2020; Melby-Lervåg, Redick, and Hulme 2016). Pero este problema de falta de transferencia lejana va más allá de los entrenamientos de MT, y esta ausencia de resultados positivos también se ha visto en la industria del *entrenamiento cerebral/cognitivo* (*brain/cognitive training*) de aplicaciones para celular, ya que se encontró que éstas actividades no impactan en la inteligencia, en la escuela o el trabajo (Simons et al. 2016). Asimismo, la falta de transferencia lejana no se encontró tras la práctica de otras actividades como jugar ajedrez, tocar un instrumento musical o jugar videojuegos (Sala and Gobet 2017). Lo anterior parece contradecir hallazgos sobre una alta correlación entre el nivel de capacidades cognitivas superiores y la práctica de actividades como el ajedrez o la ejecución de instrumentos musicales. Pero como nueva explicación se ha propuesto meramente que la “correlación no es causalidad”, y que la relación en sí podría ser al revés: donde *no* es que las actividades mencionadas desarrollen la cognición, sino que las personas con mejores habilidades cognitivas suelen tener facilidad para realizar actividades más cognitivamente demandantes, y en general aprenden más tras procesar la información mejor y más rápido (Sala et al. 2019). Lo anterior tiene la implicación de que la mejor estrategia para mejorar el desempeño en alguna actividad sería el ejercitar la actividad en condiciones más parecidas con la meta deseada; y esto conduce directamente a los tratamientos pedagógicos específicos para mejorar la lectura, escritura y matemáticas.

Tratamientos pedagógicos: **(1) Acomodos para apoyar la enseñanza:** Todo programa de lectoescritura y matemáticas debe estar basado en evidencias. Lamentablemente, el programa de enseñanza nacional de educación primaria en México parte principalmente de supuestos de relacionar palabras completas con su significado, en lugar de hacer un énfasis sustancial en buscar que el niño domine el principio alfabético de relacionar

fonemas con grafemas. Por lo que esto podría contribuir al hecho de que la población mexicana tiene una lectura por debajo del promedio entre los países de la *Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos* (OECD 2019); y un estudio precisamente señaló que los problemas educativos podrían deberse a la ausencia de un entrenamiento, preparación y apoyo al maestro que esté basado en evidencias (Stone et al. 2020). Haciendo a un lado lo anterior, recomendaciones importantes para las escuelas tras identificar a niños con problemas de lectura son de proveer acomodos para estos niños tales como: otorgar más tiempo para presentar exámenes, aislarlos hacia ambientes más silenciosos, evitar exámenes de respuestas múltiples, así como otorgar audiolibros de apoyo y permitir que el niño pueda escribir por computadora/*tablet* en lugar de tener que escribir a mano (Shaywitz and Shaywitz 2020).

**(2) Intervención pedagógica del TA:** En cuanto a los tratamientos pedagógicos del TA, éstos serían aquellos enfoques estructurados que vayan desde ejercitar la conciencia fonémica para reforzar el principio alfabético, y pasando por actividades para ejercitar dominios de lectura como la fluidez y la comprensión (National Reading Panel 2000; Shaywitz and Shaywitz 2020). Por otro lado, en cuanto a la instrucción de matemáticas, se recomienda ejercitar el sentido numérico con actividades que estimulen la capacidad de comparar y estimar probabilidades, así como incorporar juegos que impliquen el uso de habilidades aritméticas (Dehaene 2011). Además, y en sintonía con los principios de enseñanza mencionados en la Sección 1.3—se recomienda aplicar estrategias de ludificación, donde al hacer todo más como un juego se facilitaría el aprendizaje y mejoraría la calidad de la enseñanza. Otras recomendaciones generales son: fomentar una mejor comunicación entre el maestro y el padre, dándole recursos al padre ya que el niño pasa la mayor parte del tiempo en casa; y un ambiente enriquecido—que incluya estímulos sociales, estímulos de lectura, matemáticas, arte y libertad de juego—impactaría mucho en el desarrollo del niño. También se recomienda que los padres le lean historias o cuentos al niño, y que procuren responder más y mejor las preguntas que suele hacer todo niño, con un léxico de lo más normal y sin simplificar tanto el habla; así como priorizar el buen dormir y la repetición espaciada lo que se quiera enseñar. De acuerdo con lo anterior, parecería que se está concluyendo que las estrategias mencionadas deberían ser una prioridad como tratamiento del TA, y podría ser inmoral el no haber implementado estas aproximaciones en primer lugar en un estudio como el de esta tesis; pero hay razones prácticas de que esto no haya sido así: una revisión cada vez más completa y sistemática se realizó posteriormente años después de la implementación de este estudio; y el

objetivo de esta tesis fue investigar los efectos de una intervención experimental de neuroestimulación (descrita en la Sección 3.3), donde se busca inducir cambios directos sobre los correlatos neurales que soportan un buen funcionamiento en estados de reposo y durante tareas cognitivas—un área interesante de explorar dentro de la neurociencia y con implicaciones importantes. Y de ahora en adelante se recomienda que: a todo padre (tras otorgar su valioso tiempo en intervenciones experimentales como la NRA) se le dé una orientación más consistente sobre las mejores estrategias basadas en la mejor evidencia para la enseñanza de sus niños.

Por último, ya que se ha mencionado repetidamente que todo programa se debe basar en evidencias—una implicación importante de esto es que además de implementar buenas medidas educativas: es necesario apoyar a la ciencia como institución capaz de formar el talento humano que puede aplicar todo tipo de programa basado en evidencias y evaluar objetivamente sus efectos; y también se debería incentivar la difusión de la ciencia para que haya un mayor contacto entre el científico y el maestro, el padre, el trabajador y el estudiante. A continuación, con tres ejemplos se ilustra el hecho de que no se debe asumir *a priori* que algún programa es efectivo y que no requiere de evaluación; y esto sería una advertencia de que las buenas intenciones no bastan, y que toda intervención debe partir de evidencia ya que podría haber consecuencias inadvertidas o adversas: **(1)** En una región pobre de Kenia se buscó elevar la asistencia escolar y mejorar las calificaciones de los estudiantes, y para ello se implementaron varias medidas sucesivas tales como: proporcionar más libros de texto ya que no había suficientes, otorgar rotafolios con información más simplificada, y después se buscó contratar más maestros para que los grupos fueran más pequeños. Pero ninguna de estas medidas tuvo un impacto significativo; y en cambio luego se decidió desparasitar a la población ya que solían sufrir de infecciones por lombrices intestinales—y esta medida (incluso mucho menos costosa que las anteriores) resultó tener un impacto masivo y duradero, encontrándose que hasta 10 años después aquellos niños tratados con desparasitante recibían un 20% extra de ingresos sobre los niños no tratados (MacAskill 2015). **(2)** En Australia se quiso combatir el embarazo/aborto adolescente, y para ello se implementó un programa en que a un grupo de mujeres se les asignó una experiencia de *simulación maternal* con un bebé artificial y una enseñanza de las implicaciones de tener un bebé; no obstante, éste programa fue un fracaso ya que se encontraron más embarazos en estas adolescentes en comparación con un grupo control—y se planteó que el programa más bien pudo reforzar el deseo en las adolescentes por tener bebés (Brinkman et al. 2016). **(3)**

Con el objetivo de disminuir la delincuencia juvenil, se ha usado un programa de visitas a cárceles (*Scared Straight*) para buscar desalentar al adolescente y de esa manera concientizarlo sobre la privación de la libertad que resulta tras cometer crímenes. No obstante, tras implementar este programa se encontró una mayor incidencia en delincuencia juvenil; y se planteó que los presos más bien inducían cierto respeto y admiración tras proyectar un estatus percibido como intimidatorio (Petrosino et al. 2013). Por lo tanto, al implementar programas no se puede confiar en el sentido común, tal como lo indican los hallazgos sobre el efecto tan limitado de actividades como jugar ajedrez, las aplicaciones de entrenamiento cognitivo, así como los últimos tres ejemplos mencionados. Por lo que ninguna intervención debe estar exenta de indagar en su impacto—especialmente los programas sociales de gobierno los cuales pretenden mejorar la vida de muchas más personas: las más afligidas/pobres de la población. Para apoyar en este campo de investigación han surgido iniciativas internacionales como el *altruismo efectivo* el cual permite examinar programas de donación para asegurar que haya evidencia clara en el impacto que tiene un gasto/donación específico hacia algún programa—usando medidas estadísticas importantes como el *tamaño del efecto*, el cual arroja información sobre qué tan efectiva es una intervención (e.g., el programa desparasitante en Kenia tuvo un gran tamaño del efecto); y así las personas y gobiernos bienintencionados—al estar más informados—podrían hacer un mejor uso de sus recursos económicos para apoyar la mejor causa (MacAskill 2015).

### **3.3. Tratamientos de Neuroestimulación y Neuroretroalimentación**

El EEG y la RMf son técnicas de naturaleza correlativa, es decir: los patrones de actividad cerebral que detectan se asocian a la conducta de un modo no estrictamente causal. En cambio, otro tipo de técnicas de estudio del cerebro son aquellas de neuroestimulación, donde se induce una activación (usualmente a través de corriente eléctrica) sobre diferentes áreas cerebrales—y se observan posibles cambios conductuales para establecer relaciones más estrictas de causalidad. Dentro del origen histórico de estas técnicas cabe destacarse tanto la terapia electroconvulsiva para tratar trastornos psiquiátricos; así como la neurocirugía de Wilder Penfield para tratar la epilepsia de crisis focales (Luber and Deng 2016). La neurocirugía implica remover una parte del cráneo, estimular eléctricamente varias áreas corticales, y observar cambios inmediatos mientras la persona está despierta—ello para delimitar áreas cerebrales que se podrían extraer y así evitar que se propague un exceso de actividad endógena dañina—

buscando proteger las áreas consideradas como las más importantes: aquellas implicadas en el lenguaje, la cognición y las funciones motoras (Diana, Rizvi, and Téllez-zenteno 2018). La neurocirugía con neuroestimulación de hecho permitió reconocer las áreas motoras y sensoriales primarias, además de funciones cognitivas superiores: desde áreas para percibir estímulos y evocar recuerdos, hasta alucinaciones y cambios emocionales (que desaparecían casi inmediatamente tras la estimulación). Más adelante dos técnicas de neuroestimulación no invasiva fueron perfeccionadas y actualmente se utilizan extensivamente con fines terapéuticos y de investigación: la *estimulación de corriente directa transcraneal* (tDCS) y la *estimulación magnética transcraneal* (TMS). Con la primera se induce una corriente constante de baja amplitud (vía electrodos sobre la cabeza) que permite modular *potenciales-transmembrana* corticales. Por otro lado, la TMS implica una bobina colocada cerca de la cabeza que emite pulsos de actividad magnética, y éstos inducen corrientes eléctricas sobre el tejido cortical más cercano a la superficie. La investigación sobre ambos métodos, tanto en poblaciones clínicas como en sujetos sanos, ha arrojado efectos promisorios en la esfera emocional, en la cognición y el aprendizaje (Dayan et al. 2013; Luber and Deng 2016).

Las técnicas anteriores son de neuroestimulación directa, es decir: la corriente o los pulsos magnéticos inducen cambios directos sobre el tejido cerebral y la conducta mientras el sujeto asume un rol más bien pasivo. En cambio, la NRA podría considerarse una técnica de neuroestimulación tanto indirecta como activa, ya que no se aplica una corriente eléctrica para inducir respuestas—sino que se busca entrenar la actividad neural de modo que el sujeto sea quien refuerce su propia actividad (estando consciente o no de ello) con el apoyo de una señal que indica un nivel de cambio neural (Sitaram et al. 2017). La NRA en sí es un entrenamiento por condicionamiento operante (no invasivo) en que a la persona se le da información de su propia actividad neural para que aprenda a modificarla. Ello se realiza a través de una señal (usualmente auditiva o visual) que indica la intensidad de algún correlato neural implicado en un funcionamiento normal u óptimo de la persona; por lo que en la NRA se busca modificar la intensidad del correlato neural por medio de una señal que actúa como reforzador positivo, tras alguna instrucción como “tratar de mantener presente la señal lo más posible” (Reiner et al. 2018; Sitaram et al. 2017). Por ejemplo, si se identifica cierta actividad anormal en el EEG en reposo—como un exceso de actividad lenta tipo theta—un protocolo de NRA buscaría disminuir el exceso de anormalidad para intentar aproximar el funcionamiento cerebral del sujeto hacia un estado más sano (Arns, Heinrich, and Strehl 2014). El exceso de theta

de hecho se ha identificado como indicador de varias patologías; por tal motivo se desarrolló un protocolo de NRA de disminución de theta que se ha implementado en trastornos como el TDAH (Arns, Conners, and Kraemer 2013) y en casos de envejecimiento patológico (Ya et al. 2015; Becerra et al. 2012).

También existen protocolos basados en otros supuestos y cuyo objetivo sería mejorar la cognición, tales como: la NRA de *potenciales corticales lentos*, que implica modular la corriente del EEG para inducir hiperpolarización o despolarización cortical; así como protocolos de aumento de la actividad theta fronto-medial, la actividad alfa-superior, y el ritmo sensoriomor (12-15 Hz) (Gruzelier 2014a). El uso de cada protocolo se basa en supuestos como la relación de la conducta con alguna banda de frecuencias de ciertas áreas del EEG en reposo o durante tarea. Por ejemplo: un aumento de la potencia theta fronto-medial durante tareas cognitivas se ha implicado en funciones ejecutivas, incluyendo la MT; una mayor actividad alfa-superior durante el reposo se ha relacionado con una adecuada inteligencia, un buen desempeño cognitivo y con el proceso de memoria; y el ritmo sensoriomotor en áreas centrales se asocia con adecuada excitabilidad cortical y buen desempeño en tareas de atención (Gruzelier 2014a; Klimesch 1999a). Trabajos de NRA con diferentes protocolos en adultos sanos han reportado resultados positivos como: **(1)** la NRA de potenciales corticales lentos podría mejorar la capacidad de atención (Gevensleben et al. 2014); **(2)** el aumento de la potencia theta fronto-medial—asumiendo que durante tareas demandantes hay un incremento de theta en áreas frontales (Mitchell et al. 2008)—ha arrojado mejoría en tareas de atención, MT, y en la flexibilidad cognitiva (Enriquez-Geppert, Huster, Scharfenort, et al. 2014; Wang and Hsieh 2013); **(3)** la NRA de alfa-superior ha arrojado mejoría en tareas de rotación visoespacial y memoria (Hanslmayr et al. 2005; Zoefel, Huster, and Herrmann 2011); y **(4)** el aumento del ritmo sensoriomotor parece mejorar la memoria semántica, y la capacidad de atención al incrementar el componente P300 (dentro de los PREs) (Kober et al. 2015; Gruzelier 2014a).

### ***3.3.1. Una Breve Historia de la Neuroretroalimentación***

La NRA surgió en la década de los 60s desde la técnica del EEG. La NRA pasaría a establecerse como una terapia experimental de neuroestimulación para tratar personas con trastornos o incluso sanas—y ello después de pasar por una historia algo errática, con algunos problemas de credibilidad y de falta de rigor científico (Kropotov 2009; Thibault and Raz 2016). Dos grandes hallazgos en el EEG trazaron el camino para la NRA:

(1) Se estableció que la actividad eléctrica se relaciona con diferentes estados conductuales, es decir: cuando la persona se desenvuelve en alguna conducta como dormir, realizar cálculos, o prestarle atención a algún estímulo; su actividad neural cambia, y ello permite identificar patrones de actividad eléctrica reconocidos con la conducta en cuestión (Luck and Kappenman 2017). (2) La actividad eléctrica es capaz de ser modificada con entrenamiento—ya que se encontró que la persona es capaz de aprender a autorregular sus patrones de actividad electroencefalográfica. Esto fue demostrado inicialmente por Kamiya en 1962 (Kamiya 2011), quien reforzó al decir “correcto” ciertos cambios en el EEG de sujetos cada vez que ellos, sin saberlo, incrementaban la potencia alfa; y posteriormente, al pedirles que evocaran el estado asociado a la palabra “correcto”, los sujetos sí fueron capaces de generar la mayor actividad alfa. Esta capacidad de aprender a modificar la actividad eléctrica posteriormente se intentó replicar en animales como gatos y monos, pero ahora siendo instruidos en elevar un rango de frecuencias dentro de la banda beta llamado ritmo sensoriomotor (Wyrwicka and Serman 1968). Según ambos hallazgos—que la actividad eléctrica se relaciona con aspectos conductuales y que los patrones de actividad eléctrica se pueden entrenar y modificar—se podría pensar que así inició el entrenamiento deliberado de la actividad eléctrica como tratamiento de problemas conductuales. No obstante, este objetivo no surgió de manera natural, sino que ocupó la ayuda de una serendipia, dentro del estudio del aumento del ritmo sensoriomotor en gatos y monos.

Serman (Wyrwicka and Serman 1968) afirmó que los gatos son capaces de aprender a aumentar el ritmo sensoriomotor. En tales estudios, cada vez que los gatos lograban aumentar la potencia de este ritmo recibían leche como reforzador. Serman reportó que tras varias sesiones los gatos lograban mantener elevado el ritmo ahora sin la presencia de la leche, y dado que los gatos se mantenían quietos durante el entrenamiento—se asumió que el ritmo sensoriomotor está implicado en la inhibición del movimiento. Sin embargo, cabe aclararse que no está claro si los gatos modificaban directamente este ritmo, o si su cambio se derivó de un posible movimiento condicionado del gato. Serman insistió que el ritmo sensoriomotor fue lo que se condicionó y no el movimiento en sí; pero se basó en mera observación subjetiva, y en aquella época no había mediciones sofisticadas como el control de artefactos de hoy en día. De hecho, actualmente se reconoce que movimientos muy sutiles como el parpadeo, el movimiento de bigotes y ajustes posturales—se acompañan de cambios neurales identificables en áreas sensoriales y motoras (Drew, Winder, and Zhang 2018), por lo que Serman pudo

equivocarse en atribuirle al ritmo sensoriomotor el rol de la respuesta condicionada. No obstante, la investigación en humanos ha revelado que tanto ese ritmo como otras frecuencias sí son susceptibles de autorregulación y aprendizaje por cerca de un 75% de los sujetos que pasan por varias sesiones de NRA (Enriquez-Geppert, Huster, Figge, et al. 2014; Gruzelier 2014c; Reichert et al. 2015). Más adelante, Serman nota una similitud entre el ritmo sensoriomotor y los *husos de sueño* (oscilaciones de 12-14 Hz que aparecen durante el dormir), y tomó en cuenta el hallazgo de que el sueño es aparentemente más sano cuando hay mayor cantidad de husos de sueño, por lo que decidió investigar el efecto de entrenar el ritmo sensoriomotor sobre el dormir del gato—y reportó que los gatos sí aumentaron sus husos de sueño y mejoraron su dormir con menos despertares espontáneos (Serman, Howe, and Macdonald 1970). Tiempo después de estos experimentos a Serman se le encomendó establecer curvas dosis-respuesta del compuesto metilhidrazina, un combustible para avión que causaba crisis convulsivas en personal de la NASA expuesto a la sustancia. El estudio de la metilhidrazina se realizó en gatos, algunos intactos y otros previamente usados en los experimentos del ritmo sensoriomotor—y aquí Serman encontró algo interesante: los gatos que habían sido entrenados para elevar el ritmo sensoriomotor tuvieron menos convulsiones que los gatos intactos tras ser expuestos a la metilhidrazina (Serman, Lopresti, and Fairchild 2010). Este experimento a su vez fue replicado en monos Rhesus (Serman, Goodman, and Kovalsky 1978); y Serman planteó que el aumento del ritmo sensoriomotor induce un efecto protector anticonvulsivo, por un posible mecanismo de inhibición de la sobreexcitabilidad patológica que caracteriza a las convulsiones—y así inició el entrenamiento del ritmo sensoriomotor en humanos con epilepsia resistente a tratamiento farmacológico.

La NRA como forma de terapia empezó con el tratamiento (aparentemente exitoso) de una persona con crisis epilépticas (Serman and Friar 1972), y poco más adelante también se empezó a usar para tratar el TDAH (Lubar 1984; van Doren et al. 2018). La epilepsia es una enfermedad del sistema nervioso en que se padece de crisis convulsivas recurrentes, y dado que se había identificado al ritmo sensoriomotor como implicado en una adecuada inhibición de la excitabilidad, el paciente epiléptico fue entrenado en varias sesiones que implicaban reforzar el aumento de este ritmo; y así una serie de investigaciones de Serman y más adelante de otros afirmaron que la NRA disminuye las crisis epilépticas resistentes a tratamiento farmacológico (Serman, Macdonald, and Stone 1974; Serman and Thompson 2013). Según un meta-análisis, la NRA posee una

adecuada efectividad para tratar la epilepsia (Tan et al. 2009); no obstante, cabe mencionarse que ese es el único meta-análisis existente sobre la epilepsia, en donde únicamente 10 de 63 publicaciones pudieron ser estadísticamente incluidas en el análisis por incluir criterios suficientes como pertenecer a publicaciones válidas (en revistas arbitradas con revisión por pares) y por presentar evidencia aceptable en cuanto a relacionar la disminución de las crisis con el aprendizaje de la NRA. Asimismo, la epilepsia es un trastorno particularmente grave, y eso dificulta realizar comparaciones serias con grupos control adecuados; por lo que, pese a tantas publicaciones de epilepsia, y por ser el trastorno que históricamente inició la investigación de la NRA, no es de extrañarse que esta opción de tratamiento para la epilepsia haya sido relegada hoy en día. En cuanto al tratamiento del TDAH con NRA, aquí hay un mayor optimismo—así como en la epilepsia, este trastorno también se considera con un tipo de interrupción de la excitabilidad neural (con evidencia adicional de hipoactividad prefrontal); y dada la aparente efectividad de la NRA para tratar la epilepsia, eso justificó la investigación del aumento del ritmo sensoriomotor para tratar el TDAH (Lubar 1984). Asimismo, casi en paralelo con los hallazgos mencionados, surgió el EEG cuantitativo como técnica de estandarización de los patrones de actividad del EEG en reposo, lo cual permitió establecer normas poblacionales del EEG para identificar anomalías y trastornos (John et al. 1977). Desde el EEG cuantitativo se identificaron desviaciones de las normas obtenidas para sujetos típicos en varios trastornos o condiciones patológicas. El TDAH fue de los trastornos inicialmente identificados con desviaciones en cuanto a un exceso de actividad lenta theta e insuficiente actividad rápida tipo beta (Chabot et al. 2001; John et al. 1977). Lubar tomó nota de los avances del EEG cuantitativo, y propuso un nuevo tratamiento de NRA en que al sujeto se le instruía en elevar su actividad beta (o ritmo sensoriomotor) mientras disminuía la actividad theta, ello para buscar aproximar el EEG de la persona hacia un estado más normal (Lubar 1991). A este tipo de NRA se le conoce como el protocolo de theta/beta NRA, y este tratamiento fue considerado viable y similar en efectividad que la terapia psicológica conductual (y actualmente hay quienes recomiendan el tratamiento farmacológico del TDAH junto con la NRA)—y así tras numerosas publicaciones, revisiones y meta-análisis, se le dio mayor peso a la idea de que la NRA sí es efectiva como tratamiento (Arns, Heinrich, and Strehl 2014; Arns et al. 2008).

La NRA más adelante se expandió para tratar otras condiciones como la depresión, la ansiedad, el envejecimiento patológico, el insomnio, el TA, etc. (Schabus, Griessenberger,

Gnjezda, Heib, et al. 2017; Thibault, Lifshitz, and Raz 2016; Thibault, Lifshitz, Birbaumer, Lifshitz, et al. 2015; Fernández et al. 2007)—así como para tratar a personas sanas buscando elevar ya sea su desempeño físico, artístico o cognitivo; esto último dentro del campo de la *mejora cognitiva (cognitive enhancement)* (Gruzelier 2014a; 2014b; Wikipedia contributors 2021f) junto con desarrollos en otras áreas como en la farmacología con los nootrópicos, en la neuroestimulación directa con las técnicas tDCS y TMS, y con el entrenamiento cognitivo o de MT (Farah et al. 2014; Langer et al. 2013; Sahakian et al. 2015; Melby-Lervåg and Hulme 2013).

### **3.3.2. Problemas Generales de la Neuroretroalimentación**

Si bien la NRA ocupa un lugar importante entre las técnicas terapéuticas de neuroestimulación; no obstante, por un considerable sector de las ciencias de la salud la NRA aún no se reconoce como una terapia válida y de primera línea para tratar patologías (Thibault and Raz 2016). Por ejemplo, el tratamiento principal para el TDAH y la epilepsia (los trastornos más estudiados con la NRA) es el farmacológico, y sólo después de que este tratamiento falla en aliviar, la NRA representa una de las alternativas. Además, actualmente no hay evidencia sólida sobre los mecanismos neurales por los que la NRA podría inducir sus supuestos efectos positivos en la persona (Sitaram et al. 2017). La historia de la NRA en sí está saturada de estudios que no pueden probar relaciones estrictas de causalidad entre índices neurales modulados y los respectivos cambios conductuales o cerebrales (Thibault, Lifshitz, Birbaumer, and Raz 2015); y de acuerdo con Kropotov, parece ser que la NRA saltó del laboratorio experimental hacia la práctica clínica de manera apresurada (Kropotov 2009), cuyos éxitos iniciales en la epilepsia y TDAH impulsaron su uso para otros trastornos, y así siguió expandiéndose, creándose estandarizaciones de la técnica, cursos, certificaciones, y revistas especializadas de variable calidad (Thibault, Lifshitz, Birbaumer, Lifshitz, et al. 2015). Recientemente, varios estudios más rigurosos de NRA—con experimentos aleatorizados con grupo control y diseños tipo *doble* o hasta *triple* ciego—han puesto en duda la efectividad de la NRA (Schabus, Griessenberger, Gnjezda, Heib, et al. 2017; Schönenberg et al. 2017). (*Doble-ciego* implica que ni el sujeto o experimentador saben cuál grupo es real o control, y en el *triple-ciego* quien evalúa los resultados tampoco sabe cuál es cuál.) Esta tendencia reciente ha sido apoyada con meta-análisis más estrictos que sugieren que la NRA no es diferente de un placebo (Cortese et al. 2016; Vollebregt et al. 2014). Aunque cabe mencionarse que un meta-análisis todavía más reciente sobre el

TDAH concluye que la NRA sí es efectiva para tratarlo, con niveles de efectividad similar a la terapia conductual, y con menor efectividad que el tratamiento farmacológico (Riesco-Matías et al. 2021). No obstante, las críticas mencionadas han tenido un impacto productivo, y una tendencia actual es la delimitación los problemas teórico-metodológicos más inmediatos de la NRA, incluyendo la insistencia en cubrir el rigor científico propio del estudio aleatorizado con grupo control, con estudios doble/triple ciego para controlar el rol del experimentador (Schönenberg et al. 2017; Ros et al. 2020)—y reconociéndose la necesidad adicional de investigar la especificidad de efectos de la NRA, entre otros problemas (Kober et al. 2017; Franchi and Fovet 2017; Ros et al. 2020).

Como se mencionó anteriormente, una aplicación relevante de la NRA es en personas sanas, donde el objetivo es mejorar el desempeño ya sea cognitivo, físico o artístico (Gruzelier 2014a; 2014b). La experimentación con sujetos sanos es de especial interés para abordar los problemas más urgentes de la NRA; ya que con ellos hay mayor libertad y facilidad de experimentar que en poblaciones clínicas; y se puede responder mejor a preguntas como: ¿el entrenamiento de una banda en un área específica que está implicada en la cognición tendrá más efectos en ese proceso cognitivo que en otros procesos no relacionados? Hay varios protocolos de NRA, cada uno basado en sus propios supuestos y razones por las cuales la NRA funciona, y todos ellos parten de dos hipótesis generales: **(1)** el cerebro tiene la plasticidad para mantener el estado neural entrenado con la NRA, ello en cuanto a efectos al menos a corto plazo (y actualmente no se sabe mucho sobre el alcance temporal de posibles efectos a largo plazo) (Sitaram et al. 2017); y **(2)** los efectos principales de la NRA se deben a efectos específicos tras modular correlatos neurales específicos (Kober et al. 2017; Gruzelier 2014c). Pero también se asume que junto con los efectos específicos: todo tratamiento de NRA (o toda intervención en general) incluye efectos de tipo inespecífico—como el rol de la sugestión o expectativas positivas (efecto placebo), estrategias metacognitivas y el esfuerzo mental del participante durante las sesiones de entrenamiento. Además, otro efecto de inespecificidad propio de la NRA es el hecho de autorregular la actividad cerebral en general sin importar la banda o región específica modulada. De acuerdo con esto último, un meta-análisis de NRA con RMf precisamente se dio a la tarea de investigar las áreas activas y comunes entre varios protocolos que estimularon diferentes áreas cerebrales (e.g. la amígdala, áreas prefrontales, ganglios basales, etc.). Se encontró que, sin importar las áreas específicamente reforzadas, todos los protocolos de NRA mostraron una mayor

activación de áreas comunes como: la ínsula anterior, con un rol de control atencional; el cíngulo anterior con un rol de auto-regulación; y el estriado (núcleo caudado y putamen) con un rol de aprendizaje instrumental asociativo (Emmert et al. 2016; Sitaram et al. 2017). Así que los efectos mencionados motivan a cuestionar qué tanto los cambios que ejerce la NRA se deben a factores específicos tras modular bandas en sitios específicos, y qué tanto se deben a factores de carácter inespecífico.

A la NRA de hecho se le ha criticado de ser tan inespecífica que podría ser sólo un placebo, ya que más de 10 trabajos (de mejor calidad que lo usualmente publicado en el campo) encontraron que *no* difiere de la NRA simulada (Sham-NRA), esta última como grupo control tipo placebo (Thibault 2016; Cortese et al. 2016; Vollebregt et al. 2014). El tema de la especificidad de efectos merece especial atención, y una buena manera de llevar a cabo su investigación es al reportar los efectos de la NRA tanto a nivel cognitivo, a nivel del EEG durante la NRA, y al nivel del EEG en reposo y durante tarea (Gruzelier 2014c; Kober et al. 2017; Ros et al. 2020). Asimismo, las estrategias para investigar la especificidad de la NRA son desde: **(1)** comparar un protocolo de NRA contra otro de Sham-NRA; **(2)** comparar un protocolo de NRA contra otro de alguna banda considerada irrelevante (como algún rango de frecuencias gamma); **(3)** comparar un protocolo contra otro que implique una modulación opuesta (e.g., NRA de aumento del ritmo sensoriomotor versus NRA de disminución del ritmo sensoriomotor); y **(4)** al comparar dos protocolos activos entre sí (e.g., NRA de aumento del ritmo sensoriomotor versus NRA de alfa-superior). La primera aproximación posee la desventaja de que los participantes del grupo sham-NRA podrían no esforzarse o concentrarse tanto, o podrían hasta sufrir de desesperanza aprendida (*learned helplessness*) (Enriquez-Geppert, Huster, and Herrmann 2017), y se ha encontrado que los sujetos pueden reconocer el engaño del tratamiento sham-NRA aunque no sean conscientes de ello (Davelaar et al. 2018). La segunda y tercera aproximación comparten la desventaja de que al contrastar un protocolo estándar contra otro de una banda irrelevante o inactiva, éste último podría no mostrar un aprendizaje de NRA por diferencias en susceptibilidad de modulación de la banda seleccionada. La cuarta aproximación en particular ofrece la forma más directa de estudiar la especificidad de efectos de NRA, donde se esperaría ver una disociación y especificidad de resultados para cada protocolo. De momento podría inferirse que, en esencia, la NRA sí parece ser capaz de mejorar la cognición, pero lo hace de una manera menos específica que la señalada por los supuestos de cada protocolo: induciendo una mayor auto-regulación y mejor control atencional subyacentes al buen desempeño

cognitivo. Como se mencionó anteriormente, estudios de NRA con RMf han mostrado una mayor activación post-tratamiento de áreas como la ínsula anterior, el cíngulo anterior y el estriado; áreas precisamente involucradas en el control atencional, la autorregulación y el aprendizaje asociativo (Emmert et al. 2016; Sitaram et al. 2017).

## PARTE 2: OBJETIVOS, HIPÓTESIS Y MÉTODO

### CAPÍTULO 4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Dado que:

- La memoria de trabajo (MT) suele estar afectada en el trastorno de aprendizaje (TA).
- La neuroretroalimentación (NRA) parece mejorar el desempeño cognitivo y el electroencefalograma (EEG) en reposo del niño con TA.

Entonces, la pregunta de investigación de esta Tesis Doctoral fue:

¿La NRA será capaz de modificar la MT y el espectro de potencias del EEG registrado durante una tarea de MT en niños con TA?

#### 4.1. Objetivos

##### 4.1.1. *Objetivo Principal*

Explorar los efectos de un tratamiento de NRA sobre la MT y sobre el espectro de potencias del EEG (durante tarea de MT) en niños con TA, en una comparación pre versus post tratamiento entre dos grupos: un grupo experimental de NRA (de reducción del cociente theta/alfa [ $\theta/\alpha$ ]) contra un grupo control de NRA simulada (Sham-NRA).

##### 4.1.2. *Objetivos Específicos*

- (1) Corroborar que en el grupo experimental hubo aprendizaje de la NRA, con disminución significativa del cociente  $\theta/\alpha$  en el EEG en reposo.
- (2) Corroborar mejoría en el desempeño cognitivo/conductual.
- (3) Explorar posibles cambios inducidos por la NRA tanto en la MT como en el espectro de potencias del EEG durante tarea de MT.

## 4.2. Hipótesis

Se espera que los niños con TA del grupo experimental de NRA mejoren después del tratamiento en los siguientes dominios: **(1)** en el desempeño cognitivo/conductual, incluyendo mejoría en la MT; y **(2)** en mostrar tendencia de maduración del espectro de potencias del EEG durante tarea de MT.

Específicamente, los cambios esperados en el espectro de potencias del EEG durante tarea serían en una dirección similar de normalización que en el EEG en reposo; ello de acuerdo con la evidencia actual (Martínez-Briones et al. 2020) sobre los patrones del EEG (durante tarea) que están implicados en un mejor desempeño cognitivo en el niño—una disminución del exceso de actividad lenta tipo delta y theta, y un incremento de la actividad rápida tipo gamma.

## CAPÍTULO 5. MÉTODO

### 5.1. Lineamientos de Ética

El contenido de esta Tesis Doctoral forma parte de un proyecto autorizado por el *Comité de Bioética* del *Instituto de Neurobiología* (INB) de la *Universidad Nacional Autónoma de México* (UNAM). El protocolo experimental se aprobó el 1ro de julio del 2015 (INEU/SA/CB/146) y cumple con los principios éticos para la investigación en sujetos humanos establecidos por la Declaración de Helsinki (Association 2013).

Todos los participantes de este proyecto—tanto los niños como el padre o tutor—firmaron una carta de consentimiento informado.

### 5.2. Participantes

Se seleccionaron 18 niños (de 8-10 años) diagnosticados con TA ,de una muestra mayor de niños referidos por trabajadores sociales desde varias escuelas de educación primaria en Querétaro, México.

#### 5.2.1. Criterios de Inclusión

Todos los niños cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- A. Obtener un diagnóstico de TA según tres principios: **(1)** tener un bajo desempeño académico reportado por padres y maestros; **(2)** obtener percentiles de 16 o menos en las subescalas de lectura, escritura y/o matemáticas en la *Evaluación Neuropsicológica Infantil* (ENI) (Matute et al. 2014); y **(3)** cumplir con los criterios diagnósticos del TA según la 5ta edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* (DSM-5) (American Psychiatric Association 2013).
- B. Tener un EEG en reposo anormal con un cociente  $\theta/\alpha$  significativamente elevado (un *valor z* por arriba de 1.645), en comparación con una base de datos normativa (Bosch-Bayard et al. 2020).
- C. Obtener resultados normales en evaluación neurológica y psiquiátrica; con excepción de los criterios diagnósticos del TA.
- D. Ser de lateralidad manual diestra.
- E. Que la madre (o tutor, en su ausencia) tuviera al menos una escolaridad mínima de primaria terminada.
- F. Provenir de un nivel socioeconómico de ingresos per cápita mayores al 50% del salario mínimo.
- G. Obtener un Cociente Intelectual global (CI global) de 75 o más en la *Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños* (WISC-IV) (Wechsler 2005); como criterio de exclusión de niños con discapacidad intelectual.

### **5.2.2. Criterios de Exclusión**

- Haber sufrido de trauma cráneo-encefálico con pérdida de conocimiento.

### **5.2.3. Criterios de Eliminación**

- No haber concluido la aplicación de pruebas pre o post tratamiento.
- Haber faltado a tres sesiones consecutivas de NRA.
- Presentar insuficientes segmentos del EEG (durante tarea de MT) para analizar. (Esto puede ocurrir tras problemas técnicos durante el registro del EEG o al haber demasiado artefacto motor.)

### 5.3. Electroencefalograma en Reposo y Obtención del Cociente $\theta/\alpha$

Para identificar anomalías del EEG en reposo, en una condición de ojos cerrados se registró un EEG en reposo de 19 canales (*Sistema Internacional 10-20*) referenciado con el promedio de las orejas—mientras los niños estaban sentados dentro una cámara semioscura, insonorizada y faradizada.

Características del equipo: se empleó el software *Track Walker* v2.0 con el sistema *Medicid IV (Neuronic Mexicana, Mexico)* y con gorros de 19 canales (*ElectroCap; Eaton, Ohio*). El ancho de banda del amplificador se configuró entre 0.5 y 50 Hz. Las señales del EEG se muestrearon con una frecuencia de 200 Hz, las impedancias de los canales fueron de un valor máximo de 10 k $\Omega$ , y la señal se amplificó por 20,000. Se seleccionaron segmentos de 2.56 s libres de artefactos de manera *offline* y por inspección visual—y en promedio se obtuvieron 24 segmentos que fueron tomados para un análisis del espectro de potencias.

Para obtener el cociente  $\theta/\alpha$  primero se calculó la potencia absoluta (AP) en el dominio de la frecuencia, y el cociente  $\theta/\alpha$  se definió como la proporción entre  $AP(\theta)$  y  $AP(\alpha)$  para cada derivación. Las bandas de frecuencia se asignaron según su definición tradicional: la banda theta abarcó las frecuencias de 3.5-7.5 Hz; y la banda alfa se asignó en el rango de 7.8-12.5 Hz (con una resolución de frecuencias de 0.39 Hz).

Para cada derivación  $\epsilon$ , la ecuación de su cociente  $\theta/\alpha$  se define como:

$$\left[ \frac{\theta}{\alpha} \right]_{\epsilon} = \frac{AP_{\epsilon}(\theta)}{AP_{\epsilon}(\alpha)}$$

$$\text{donde } AP_{\epsilon}(\theta) = \frac{1}{N_{\theta}} \sum_{f=1}^{N_{\theta}} Spec_{\epsilon}(\theta(f)), \theta = [3.5 : 0.39 : 7.5]$$

y  $Spec_{\epsilon}$  es el espectro de potencias del EEG en la derivación  $\epsilon$ , obtenida vía la *transformada rápida de Fourier* (FFT) para cada segmento seleccionado del EEG en reposo; y se usó una definición equivalente para  $AP(\alpha)$ .

Para obtener valores  $z$  del cociente  $\theta/\alpha$  se partió de promedios poblacionales y desviaciones estándar en cada canal del EEG en reposo para diferentes edades. Esto se tomó desde sujetos de una base cubana normativa en la que se ejecutaron regresiones polinomiales de 2do orden sobre los índices de  $\theta/\alpha$  para calcular su promedio y

desviación estándar por edad (Bosch-Bayard et al. 2020; Bosch-Bayard et al. 2020). Como criterio de anormalidad, todos los niños seleccionados en esta muestra tenían un cociente  $\theta/\alpha$  con valores  $z$  mayores a 1.645 en por lo menos un canal del EEG.

Tanto el EEG en reposo como el EEG durante tarea de MT (descrita en la Sección 5.5) se aplicaron en dos ocasiones para cada grupo (NRA y Sham)—antes del tratamiento y dos meses después del tratamiento.

#### **5.4. Tratamientos de Neuroretroalimentación y Sham**

Cada participante recibió un entrenamiento de 30 sesiones, de 30 minutos, tres veces por semana y durante 10-12 semanas. Para buscar motivar a los niños: antes de cada sesión se les dijo que según su desempeño podrían recibir un dulce al terminar, y al final de cada sesión se les mostró una representación de una curva de aprendizaje que indicaba el éxito alcanzado para “mejorar el funcionamiento del cerebro”.

El tratamiento de NRA se administró con un software adaptado por Díaz-Comas (Fernández et al. 2003) para el sistema Medicid IV. Durante el entrenamiento se seleccionaban segmentos de 1280 ms de manera automática sobre los que se hacía un cálculo del cociente  $\theta/\alpha$  en tiempo real. El valor del cociente a su vez se comparaba con un umbral previamente establecido por un terapeuta—y se emitía un sonido (de 500 Hz a 60 dB) como reforzador positivo *sólo* si el cociente era menor que el valor del umbral. En la primera sesión de NRA se estableció el umbral según el valor del cociente  $\theta/\alpha$  del EEG en reposo de cada participante; pero este umbral se ajustó por ensayo y error en sesiones sucesivas para que el reforzador se emitiera en un rango de 60-80% del tiempo de cada bloque de 3 minutos de tratamiento. En las sesiones podían ocurrir tres situaciones: **(1)** el terapeuta no modificaba el umbral *si* el tiempo de refuerzo se mantenía dentro del rango de 60-80%; **(2)** el valor del umbral se bajaba *si* el sonido ocurría en más de 80% del tiempo (esta situación era la más común); y **(3)** el umbral se incrementaba *si* el sonido ocurría en menos de un 60% del tiempo.

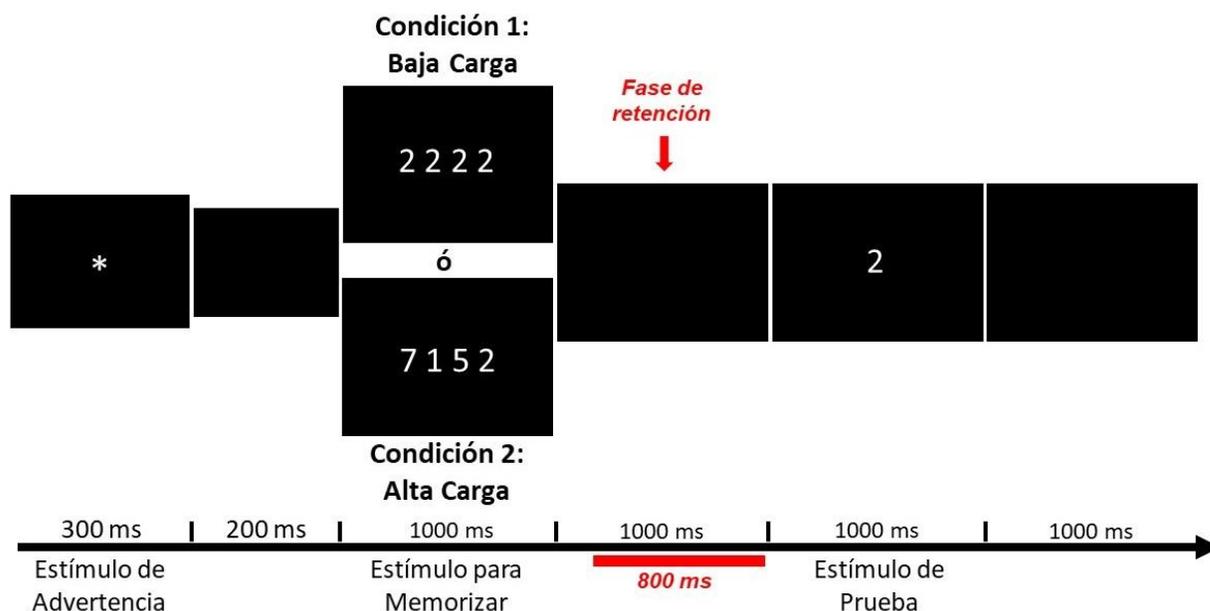
El tratamiento del grupo Sham fue idéntico al del grupo NRA—a excepción de que el reforzador se emitía al azar, de manera no-contingente con la actividad del EEG del niño.

## 5.5. Tarea de Memoria de Trabajo

Antes y dos meses después de los tratamientos—todos los niños respondieron a una tarea de MT, versión modificada de una tarea de Sternberg (Sternberg 1969); prueba clásica que permite evaluar cada fase del proceso de MT: codificación, retención y evocación. Se usó una tarea tipo verbal ya que los niños con TA suelen tener una deficiencia principalmente en el componente fonológico (según el modelo de MT de Baddeley) (Willcutt et al. 2013; Schuchardt et al. 2013; Schuchardt, Maehler, and Hasselhorn 2008).

La tarea de MT (Figura 4) consistió en dos condiciones, baja-carga y alta-carga, presentadas en 180 eventos, con 90 ensayos por condición que aparecían al azar en una pantalla, y con una duración total de 14 minutos. En cada ensayo, después de un *estímulo de advertencia* aparecían cuatro dígitos de manera simultánea: en la condición de baja-carga todos los dígitos eran iguales; en la condición de alta-carga todos los dígitos eran diferentes entre sí (sin un orden ascendente o descendente y sin ser sólo pares o impares). A los participantes se les instruyó en memorizar los cuatro dígitos ya que después aparecía un único dígito (*estímulo de prueba*), tras el cual debían presionar el botón de un *mouse* en caso de estar incluido entre los cuatro dígitos anteriores, y presionar el otro botón en caso de no estarlo. (La respuesta derecha/izquierda se contrabalanceó para que la mitad de los participantes respondiera con el pulgar derecho para indicar coincidencia y la otra mitad con el izquierdo.)

El análisis del espectro de potencias del EEG se implementó sobre segmentos de 800 ms que correspondían a la *fase de retención* de los ensayos donde hubo respuestas correctas. Los estímulos de la tarea se presentaron con el software *MindTracer* (Hernández-Barros, Savio, and Pérez 2002), el cual se sincronizó con un EEG cuyas especificaciones se describen en la Sección 5.6.



**Figura 4.** Ejemplo de un ensayo. (En la figura se representan ambas condiciones de baja/alta carga.) En este ejemplo, el único dígito (*estímulo de prueba*) sí fue incluido previamente en el *estímulo para memorizar* de ambas condiciones, por lo que el participante debía presionar el botón que indicaba que *sí* hubo coincidencia. El segmento en rojo corresponde a la *fase de retención* sobre la que se realizó el análisis del espectro de potencias del EEG. La duración total de cada ensayo fue de 4500 ms.

## 5.6. Electroencefalograma Durante Tarea y Preprocesamiento de Datos

La aplicación de la tarea de MT, antes y dos meses después del tratamiento, se sincronizó con un EEG (durante tarea) de ojos abiertos y con especificaciones similares a la condición de reposo—los niños estuvieron en la misma cámara semioscura, insonorizada y faradizada. Los estímulos (presentados con el software MindTracer) se sincronizaron con el sistema Medicid IV de 19 canales referenciados con el promedio de las orejas, y las señales se amplificaron por 20,000 con una frecuencia de muestreo de 200 Hz. Para facilitar una inspección visual de segmentos lo más libres de artefactos también se registró un electroculograma con dos electrodos adicionales sobre la órbita y el canto externo del ojo derecho.

El análisis del espectro de potencias del EEG se realizó sobre segmentos de 800 ms correspondientes a la fase de retención de la MT para los ensayos donde hubo respuestas correctas. Se obtuvieron matrices *cross-espectrales* desde un promedio de 24 segmentos por condición, con un mínimo de 19 segmentos para garantizar una suficiente cantidad de datos para los análisis sucesivos. Este mínimo necesario de segmentos permite

suavizar el espectro de potencias y que la matriz cross-espectral se defina positivamente; lo cual es un requisito necesario para implementar un análisis de *solución inversa* del EEG en que se estima la distribución de las fuentes corticales generadoras de corriente a partir de los electrodos (Bosch-Bayard et al. 2001).

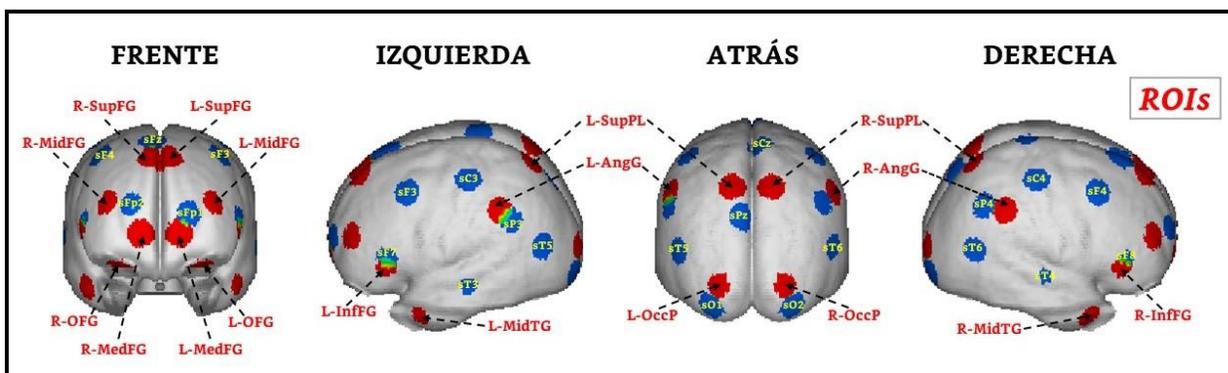
Para el análisis de fuentes se usó la técnica *s-Loreta* de localización inversa (Pascual-Marqui 2007; Jatoi et al. 2014), en donde se transfirieron los datos de los 19 canales hacia una red de mayor resolución volumétrica de 3244 fuentes o *vóxeles*. La proyección del EEG de los electrodos hacia las fuentes de corriente es un paso necesario para superar dos problemas del EEG de superficie: 1) el volumen conductor, y 2) el electrodo de referencia; problemas que—debido a un mezclado ruidoso de las señales—distorsionan la contribución neurofisiológica real de los eventos cerebrales (Biscay, Bosch-Bayard, and Pascual-Marqui 2018; Nunez and Srinivasan 2009; Pascual-Marqui 2007; Pascual-Marqui et al. 2018). Con este análisis de fuentes, los segmentos del EEG se re-referenciaron del promedio de las orejas hacia una *referencia promedio*, lo cual permitió que la estimación de las fuentes de corriente fuera libre de referencias (Pascual-Marqui 2007). Sin embargo, la proyección del EEG de superficie hacia las fuentes no logra resolver del todo la mezcla de las señales por la baja resolución de los métodos inversos, sobre todo en técnicas lineales como *s-Loreta* donde el nivel de distorsión se relaciona directamente con la matriz de resolución del método inverso empleado. En técnicas lineales Biscay et al. (2018) encontraron que es posible identificar una menor cantidad de fuentes independientes para un número fijo de electrodos—el número de electrodos menos 1, es decir: se podrían identificar 18 fuentes desde 19 electrodos. Para ello se implementó un *algoritmo de desmezclado* (Martínez-Briones et al. 2020; Biscay, Bosch-Bayard, and Pascual-Marqui 2018) que remueve la distorsión de las señales bajo pocos supuestos, como el cumplimiento de que las fuentes o regiones de interés (ROIs) estén separadas por una distancia mayor que la matriz de resolución del método inverso.

En la elección de fuentes específicas para el análisis del espectro de potencias, en el campo del EEG se suele tomar una de tres aproximaciones diferentes: 1) una selección basada en un conocimiento a priori del funcionamiento cerebral, como una red de MT (*working memory network*) previamente identificada con técnicas de neuroimagen (Gulbinaite, van Rijn, and Cohen 2014; Brookes et al. 2011); 2) una selección de las fuentes más cercanas a los electrodos, lo cual no es del todo arbitrario ya que los métodos inversos suelen identificar estas regiones con mejor precisión (Martínez-Briones et al. 2020); y 3) una selección *data-driven* (guiada por los datos) basada en la variabilidad

intrínseca de los resultados obtenidos. Las dos primeras estrategias no son óptimas ya que ignoran el valor informativo de las regiones verdaderamente activas e implicadas en alguna tarea experimental, las cuales podrían diferir en una muestra de niños con TA en cuanto a no coincidir con aquellas basadas en una red de MT para sujetos sanos. Ya que en esta tesis la cantidad de ROIs debía ser de 18 o menos: para la elección de fuentes se partió de una aproximación data-driven con una versión modificada de la técnica *eigenvector centrality mapping* (ECM) (Lohmann et al. 2010; Martínez-Briones et al. 2020). La técnica ECM se basa en el cálculo del primer *componente principal* de las señales en el dominio del tiempo para todos los vóxeles. Este procedimiento genera un índice de conectividad global entre los vóxeles correspondientes, donde si un vóxel tiene un mayor índice de conectividad—éste se considera más activo y conectado con otras áreas cerebrales.

El índice de conectividad global arrojó las 18 ROIs que tenían un mayor valor de actividad. No obstante, para lograr una representación simétrica de las fuentes de ambos hemisferios, en aquellos casos en que un vóxel muy activo no incluyera el vóxel complementario de una región contralateral equivalente—la otra región contralateral se eligió de manera manual. En la Figura 5 se muestran las 18 ROIs seleccionadas por la técnica ECM (Martínez-Briones et al. 2020). En *rojo* se pueden apreciar las ROIs, donde incluso algunas están alejadas de las fuentes más cercanas a ciertos electrodos (representadas en *azul*). Por lo tanto, esta técnica es capaz de identificar ROIs que: **(1)** serían excluidas por un análisis del EEG de superficie, y **(2)** serían excluidas por métodos inversos que sólo toman las fuentes más cercanas a los electrodos.

Lo siguiente fue aplicar el algoritmo de desmezclado sobre las 18 ROIs en el dominio del tiempo (cada fuente con 160 valores de tiempo). Los segmentos ya desmezclados luego se transformaron al dominio de la frecuencia (vía la FFT), y el espectro de potencias logarítmico se obtuvo en un rango de frecuencias de 1.25-50 Hz, con 40 valores de frecuencia (cada 1.25 Hz) para cada fuente de cada condición (baja/alta carga) de cada participante y en ambos momentos pre/post tratamiento.



**Figura 5.** ROIs seleccionadas con la técnica ECM. En azul aparecen las fuentes más cercanas a los electrodos y en rojo se muestran las ROIs. L= Izquierdo; R= Derecho. L/R-Ofg= giro orbitofrontal (izquierdo/derecho) (L/R-lateral orbitofrontal gyrus); L/R-MedFG= giro frontal medial (L/R-Medial Frontal Gyrus); L/R-InfFG= giro frontal inferior (L/R-Inferior Frontal Gyrus); L/R-MidFG= giro frontal medio (L/R-Middle Frontal Gyrus); L/R-SupFG= giro frontal superior (L/R-Superior Frontal Gyrus); L/R-MidTG= giro temporal medio (L/R-Middle Temporal Gyrus); L/R-SupPL= lóbulo parietal superior (L/R-Superior Parietal Lobule); L/R-AngG= giro angular (L/R-Angular Gyrus); L/R-OccP= polo occipital (L/R-Occipital Pole).

## 5.7. Análisis Estadístico

Para comparar el EEG asociado a la MT entre ambos grupos (NRA versus Sham) y en dos momentos (pre versus post tratamiento)—el análisis estadístico se realizó sobre 40 frecuencias de 1.25-50 Hz. Pero para reportar y discutir los resultados, éstos se agruparon en las bandas clásicas de frecuencia: delta( $\delta$ )=1-4 Hz, theta( $\theta$ )=4-8 Hz, alfa( $\alpha$ )=8-12 Hz, beta( $\beta$ )=12-30 Hz, y gamma( $\gamma$ )=30-50 Hz (el valor superior de la banda beta se omitió del análisis para que no coincidiera con el inicio de la banda gamma). La banda gamma se suele considerar hasta 100 Hz, pero por limitaciones de hardware aquí se registró y reportó una banda gamma-inferior hasta los 50 Hz.

El principal estadístico usado fue un *modelo de efectos lineales mixtos* (*Linear mixed-Effects Model* [LME]) (Worsley et al. 2009) para analizar 40 frecuencias de 18 ROIs (del EEG asociado a la MT), en dos condiciones (baja/alta carga) para comparar dos grupos (NRA/Sham) en ambos momentos pre/post tratamiento. Debido al alto número de comparaciones se usó una técnica de permutaciones (Suckling and Bullmore 2004) para corregir los umbrales de significancia. (Los valores significativos se muestran en las figuras de la Sección 6.3, por arriba y por debajo de dos líneas horizontales que indican umbrales de significancia de  $p= 0.05$ .)

Se analizaron variables adicionales entre grupos (NRA/Sham) y momentos (pre/post tratamiento), tales como: **(1)** medidas del CI (CI global e Índice de MT), **(2)** el cociente  $\theta/\alpha$ , y **(3)** los resultados conductuales de la tarea de MT (el porcentaje de respuestas correctas y los tiempos de respuesta). Para ello se hicieron comparaciones individuales con el estadístico no-paramétrico *T de Wilcoxon*.

## PARTE 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### CAPÍTULO 6. RESULTADOS

#### 6.1. Resultados Descriptivos: Subtipos del Trastorno de Aprendizaje, Cociente Intelectual y Cociente $\theta/\alpha$

Los 18 niños reclutados pertenecieron a diferentes subtipos del TA. La frecuencia de alteraciones académicas fue la siguiente:

- 9 niños con alteraciones en los dominios de lectura, escritura y matemáticas.
- 3 niños con alteraciones en lectura y escritura.
- 2 niños con alteraciones en lectura y matemáticas.
- 2 niños con alteraciones en escritura y matemáticas.
- 2 niños con alteraciones en matemáticas.

En esta configuración de subtipos del TA se aprecia cierta heterogeneidad de alteraciones académicas. No obstante—sí se ha identificado un déficit en la MT para diferentes subtipos del TA (Andersson and Lyxell 2007; Jeffries and Everatt 2004); por lo que las alteraciones mixtas obtenidas sí permiten proceder en la búsqueda de responder a la pregunta central de esta tesis.

Los niños a su vez fueron asignados al azar en uno de dos grupos:

- En el grupo experimental de NRA los niños recibieron un tratamiento en que se reforzó una reducción del cociente  $\theta/\alpha$  (n= 10, 3 mujeres).
- En el grupo control Sham los niños recibieron un tratamiento tipo placebo de NRA-simulada (n= 8, 4 mujeres).

En la Tabla 1 se muestran las características descriptivas obtenidas en el momento previo al tratamiento. Tras comparar a los grupos entre sí—se encontró una adecuada asignación de niños para cada grupo: sin diferencias estadísticas en edad, CI, género, o en

el cociente  $\theta/\alpha$  del EEG en reposo. Por lo tanto, los grupos sí fueron aptos de ser comparados en los análisis principales sobre la tarea de MT.

**Tabla 1.** Resultados descriptivos pre-tratamiento.

	Grupo NRA n= 10		Grupo Sham n= 8		Diferencias estadísticas entre grupos
	Media	DE	Media	DE	
Edad	10.4	1.0	10.1	0.8	U= 26, p= 0.4
Relación Hombre/Mujer	7/3		4/4		p= 0.6 ( <i>Fisher's exact test</i> )
WISC-IV:					
CI Global	90.1	12.4	89	8.5	U= 30, p= 0.6
Índice de MT	85	11.7	94.5	13.7	U= 23, p= 0.2
Valor Z del Cociente $\theta/\alpha^*$	2.6	0.8	2.2	0.6	U= 22, p= 0.3

\*El valor z del cociente  $\theta/\alpha$  le corresponde al electrodo con el valor  $\theta/\alpha$  más anormal.

Las medidas del CI y el cociente  $\theta/\alpha$  también fueron de interés para comparaciones adicionales post-tratamiento e intragrupo (pre versus post); sin embargo estas comparaciones no arrojaron diferencias significativas entre grupos (Tabla 2) o intragrupo, y estos hallazgos se discuten en el Capítulo 7.

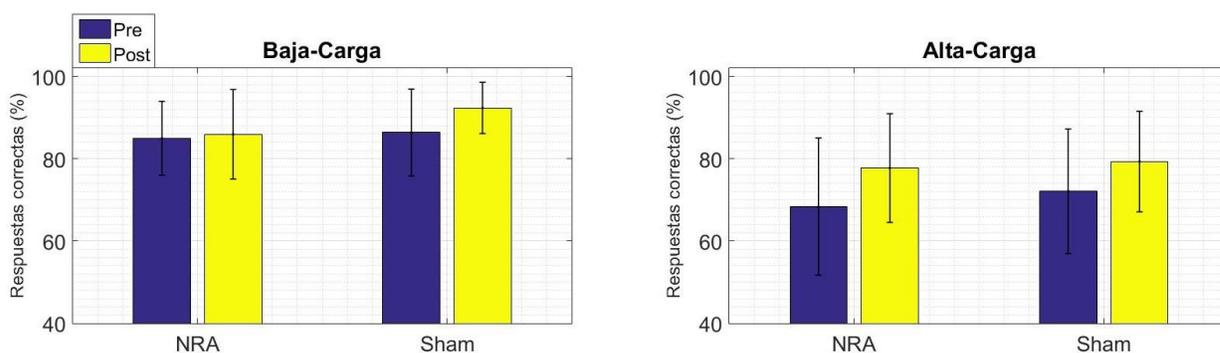
**Tabla 2.** Resultados descriptivos post-tratamiento.

(A) NRA versus Sham:	Grupo NRA n= 10		Grupo Sham n= 8		Diferencias estadísticas entre grupos
	Media	DE	Media	DE	
WISC-IV:					
CI Global	89	12.1	89.7	9.5	U= 39, p= 0.9
Índice de MT	84.7	10.8	87.1	11.5	U= 33, p= 0.5
Valor Z del Cociente $\theta/\alpha$	2.1	1.4	1.8	0.5	U= 36, p= 0.8

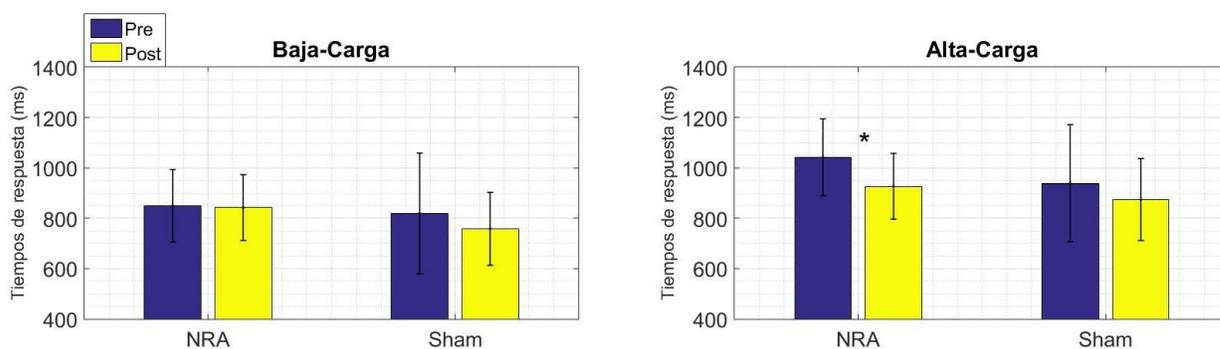
## 6.2. Resultados Conductuales

La tarea de MT arrojó resultados conductuales en cuanto al porcentaje de respuestas correctas y los tiempos de respuesta para dos condiciones (baja/alta carga). Ambos grupos tuvieron un peor desempeño en forma de menos respuestas correctas y mayores tiempos de respuesta en la condición de alta-carga en comparación con la baja-carga, y este patrón de diferencias se observó tanto antes como después del tratamiento; por lo que la condición de alta-carga sí implicó ser una situación más demandante para los niños (Martínez-Briones et al. 2020).

Un análisis especialmente interesante fue una comparación intragrupo pre versus post tratamiento en el porcentaje de respuestas correctas (Figura 6) y en los tiempos de respuesta (Figura 7). En las respuestas correctas no hubo diferencias pre versus post tratamiento en ningún grupo, lo cual podría indicar que la tarea no es muy sensible para detectar mejorías en esta dimensión conductual. En cambio, en los tiempos de respuesta sólo el grupo NRA mostró mejores tiempos post-tratamiento en la condición de alta-carga ( $W = 27, p = 0.01$ ); por lo que el tratamiento de NRA parecería mejorar la velocidad de evocación de la MT.



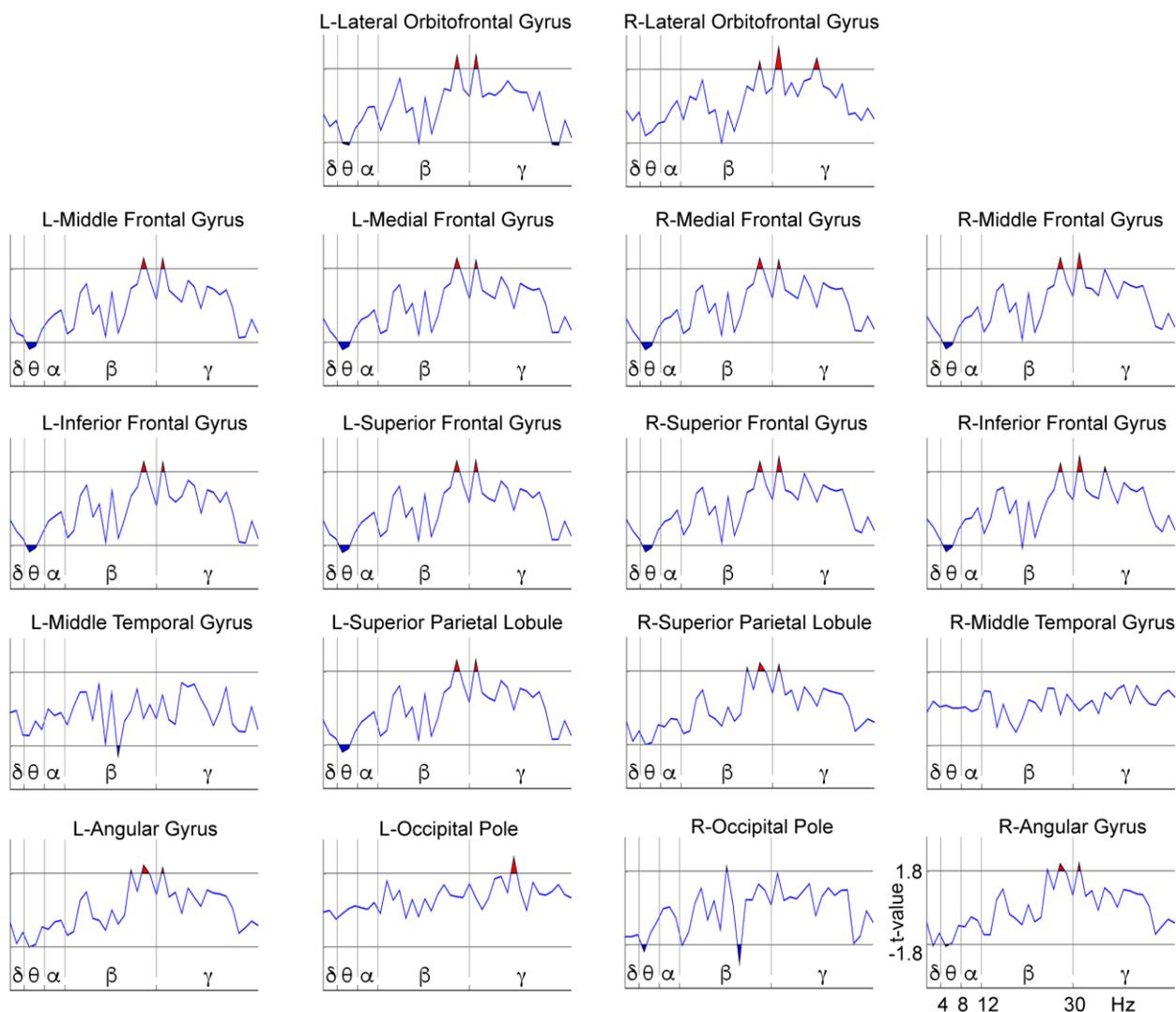
**Figura 6.** Porcentaje de respuestas correctas de la tarea de MT en una comparación intragrupo. En el panel izquierdo se muestra la condición de baja-carga y en el derecho la condición de alta-carga. El promedio de respuestas correctas pre-tratamiento aparece en azul, el promedio post-tratamiento en amarillo. No hubo diferencias estadísticas (T de Wilcoxon) en esta comparación pre versus post de grupos separados.



**Figura 7.** Tiempos de respuesta de la tarea de MT en una comparación intragrupo. En el panel izquierdo se muestra la condición de baja-carga y en el derecho la condición de alta-carga. El promedio de tiempos de respuesta pre-tratamiento aparece en azul, el promedio post-tratamiento en amarillo. El asterisco indica diferencias estadísticamente significativas (T de Wilcoxon) en la comparación pre versus post del grupo NRA para la condición de alta-carga ( $W = 27, *p = 0.01$ ).

### 6.3. Resultados del Electroencefalograma Durante Tarea

A continuación se reportan los resultados del espectro de potencias sólo para la alta-carga de MT; ya que las comparaciones intragrupo de las condiciones (baja-carga versus alta-carga) no arrojaron diferencias significativas en este nivel de análisis del EEG. Una comparación de diferencias en el espectro de potencias entre grupos (NRA versus Sham) fue precisamente el análisis central de esta tesis. Este contraste se realizó tras sustraer la condición post-tratamiento de la condición pre-tratamiento de cada grupo separado, resultando en una nueva variable 'post menos pre' de comparación entre grupos (Figura 8). Esta aproximación permitió aislar el efecto de cada tratamiento antes de proceder con las comparaciones grupales, un paso relevante ya que los procedimientos tipo placebo pueden generar efectos positivos (Enriquez-Geppert, Huster, and Herrmann 2017; Kable et al. 2017) y hasta otros negativos (Enriquez-Geppert, Huster, and Herrmann 2017) en los participantes. De acuerdo con la Figura 8, se identificaron diferencias significativas en las bandas theta, beta y gamma; con la siguiente dirección de resultados específicos: **(1)** el grupo NRA (en comparación con el grupo Sham) mostró menor potencia de la banda theta en ROIs frontales (exceptuando el giro orbitofrontal derecho) y en áreas posteriores como el lóbulo parietal superior izquierdo y el polo occipital derecho; y **(2)** este mismo grupo en cambio mostró mayor potencia de las bandas beta y gamma en todas las ROIs frontales y parietales bilaterales (incluyendo mayor potencia gamma en el polo occipital izquierdo).

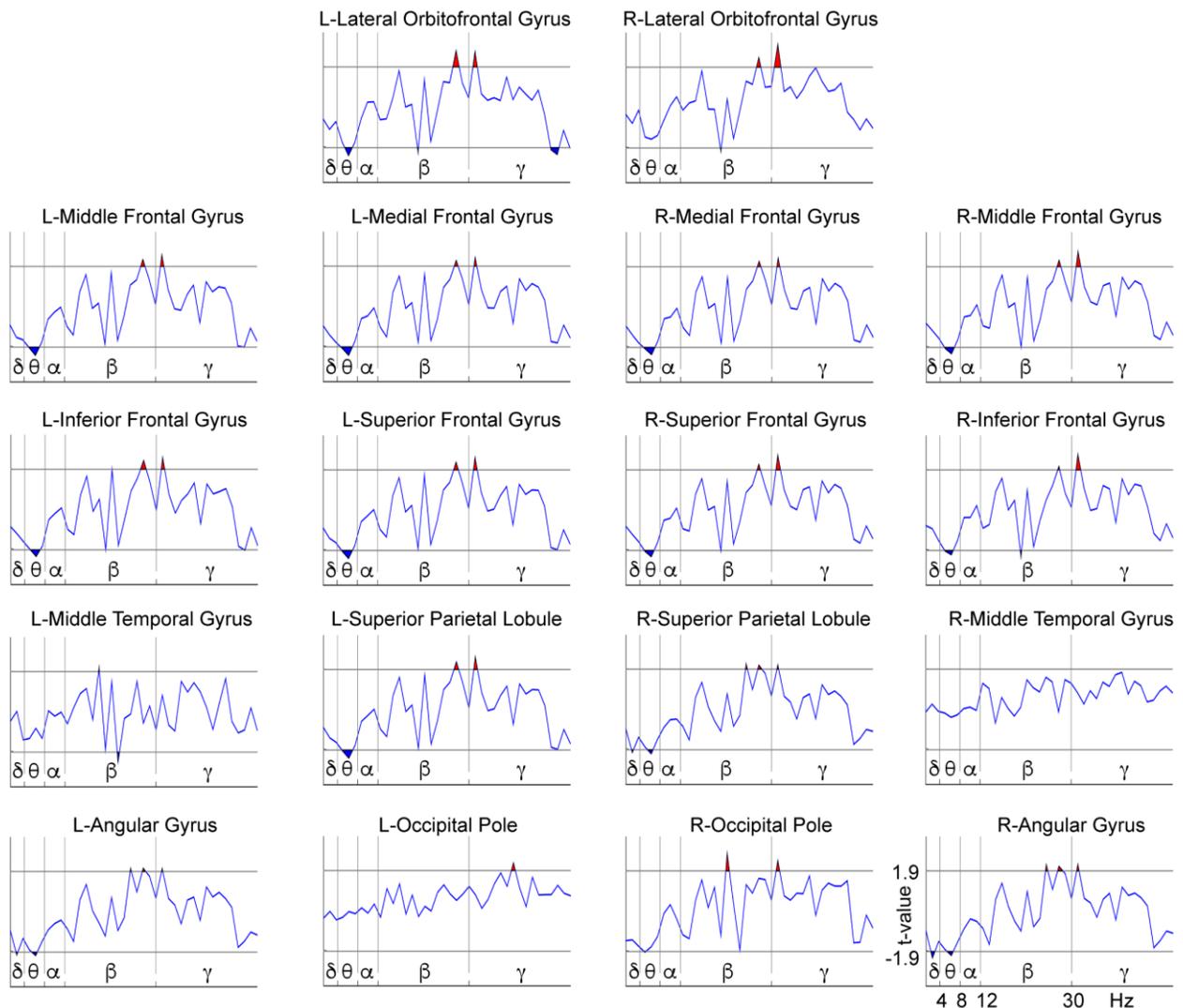


**Figura 8.** Diferencias entre grupos (NRA versus Sham) en el espectro de potencias tras sustraer el momento pre-tratamiento del post-tratamiento (generando la variable 'post menos pre') para la condición de alta-carga. El eje X representa las frecuencias (1.25-50 Hz), separadas por líneas verticales en las bandas clásicas de frecuencia: delta ( $\delta$ )= 1-4 Hz, theta ( $\theta$ )= 4-8 Hz, alfa ( $\alpha$ )= 8-12 Hz, beta ( $\beta$ )= 12-30 Hz, y gamma ( $\gamma$ )= 30-50 Hz. El eje Y representa los valores de significancia obtenidos por el estadístico LME. Lo que aparece en rojo (sobre la línea horizontal superior) indica mayores potencias del grupo NRA comparado con el grupo Sham ( $p^* < 0.05$ , corregido por permutaciones). Lo que aparece en azul (bajo la línea horizontal inferior) indica mayores potencias en el grupo Sham ( $p^* < 0.05$ , corregido por permutaciones). L= Izquierdo; R= Derecho.

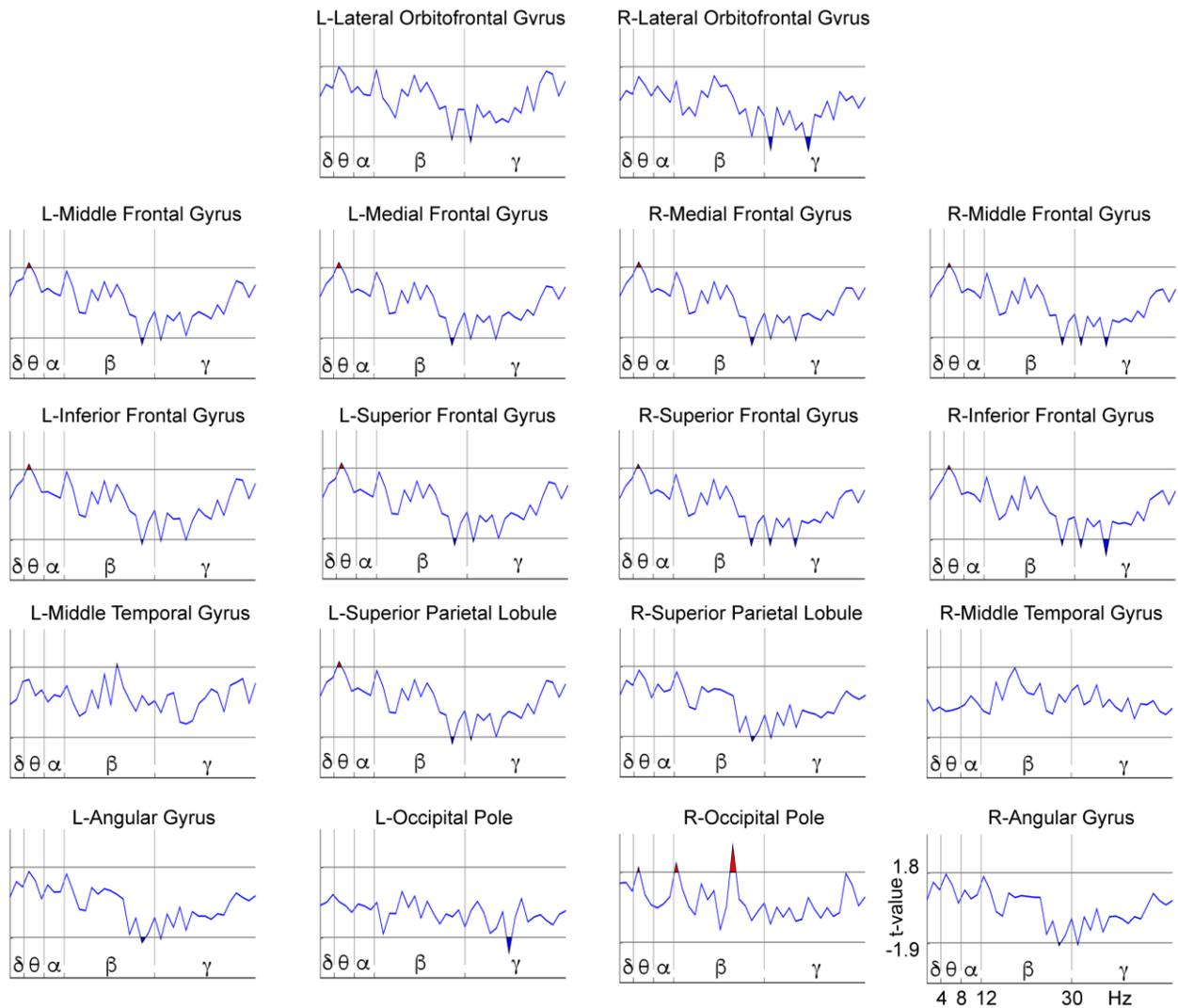
Las figuras 9 y 10 representan a un análisis post hoc de la comparación previa. La figura 9 muestra las diferencias intragrupo pre versus post tratamiento en el espectro de potencias para el grupo NRA, y la Figura 10 indica las diferencias pre versus post para el grupo Sham—que se describen a continuación:

- (1) Grupo NRA (Figura 9):** Después del tratamiento, este grupo mostró una disminución de la banda delta en áreas parietales (lóbulo parietal superior y giro angular) del hemisferio derecho; también mostró una disminución de la potencia theta en todas las áreas frontales bilaterales (exceptuando el giro orbitofrontal derecho) y las áreas parietales bilaterales (lóbulos parietales superiores y giros angulares). Por otro lado, en casi todas las ROIs se observó un incremento post-tratamiento de la banda beta (exceptuando los giros temporales bilaterales y el polo occipital izquierdo), además de un incremento casi global de la potencia gamma (exceptuando los giros temporales bilaterales).
- (2) Grupo Sham (Figura 10):** Este grupo mostró un distinto patrón de diferencias después del tratamiento tipo placebo, con un incremento de la potencia theta en áreas frontales bilaterales (exceptuando los giros orbitofrontales bilaterales), y también mayor theta en áreas posteriores como el lóbulo parietal superior izquierdo y el polo occipital derecho. En cambio hubo una disminución de la potencia beta en casi todas las áreas frontales (exceptuando los giros orbitofrontales bilaterales) y en áreas parietales bilaterales (lóbulos parietales superiores y giros angulares), así como menor potencia gamma en áreas frontales (exceptuando los giros frontales medio, medial e inferior izquierdos) y en el polo occipital izquierdo.

De acuerdo con lo anterior, el grupo NRA tuvo cambios selectivos del espectro de potencias en cuanto a una disminución post-tratamiento de frecuencias bajas tipo delta en áreas parietales y theta en áreas frontales y parietales; además de un incremento de las bandas rápidas tipo beta y gamma en áreas frontales y posteriores. En cambio, el grupo Sham mostró un incremento post-tratamiento de la potencia theta en áreas frontales y posteriores; así como una disminución de las bandas rápidas beta y gamma en áreas frontales y posteriores. El significado funcional de estos hallazgos sobre el espectro de potencias se explica en el Capítulo 7.



**Figura 9.** Diferencias intragrupo del espectro de potencias en una comparación pre versus post tratamiento del grupo NRA (en la condición de alta-carga). El eje X representa las frecuencias (1.25-50 Hz), separadas por líneas verticales en las bandas clásicas de frecuencia: delta ( $\delta$ )= 1-4 Hz, theta ( $\theta$ )= 4-8 Hz, alfa ( $\alpha$ )= 8-12 Hz, beta ( $\beta$ )= 12-30 Hz, y gamma ( $\gamma$ )= 30-50 Hz. El eje Y representa los valores de significancia obtenidos por el estadístico LME. Lo que aparece en rojo (sobre la línea horizontal superior) indica mayores potencias post-tratamiento en comparación con el momento pre-tratamiento ( $p^* < 0.05$ , corregido por permutaciones). Lo que aparece en azul (bajo la línea horizontal inferior) indica mayores potencias pre-tratamiento ( $p^* < 0.05$ , corregido por permutaciones). L= Izquierdo; R= Derecho.



**Figura 10.** Diferencias intragrupo del espectro de potencias en una comparación pre versus post tratamiento del grupo Sham (en la condición de alta-carga). El eje X representa las frecuencias (1.25-50 Hz), separadas por líneas verticales en las bandas clásicas de frecuencia: delta ( $\delta$ )= 1-4 Hz, theta ( $\theta$ )= 4-8 Hz, alfa ( $\alpha$ )= 8-12 Hz, beta ( $\beta$ )= 12-30 Hz, y gamma ( $\gamma$ )= 30-50 Hz. El eje Y representa los valores de significancia obtenidos por el estadístico LME. Lo que aparece en rojo (sobre la línea horizontal superior) indica mayores potencias post-tratamiento en comparación con el momento pre-tratamiento ( $p^* < 0.05$ , corregido por permutaciones). Lo que aparece en azul (bajo la línea horizontal inferior) indica mayores potencias pre-tratamiento ( $p^* < 0.05$ , corregido por permutaciones). L= Izquierdo; R= Derecho.

## CAPÍTULO 7. DISCUSIÓN

El objetivo de esta Tesis Doctoral fue explorar los efectos de un tratamiento de NRA sobre la MT de niños con trastornos de aprendizaje que tenían un EEG en reposo anormal, esto último en forma de un exceso del cociente  $\theta/\alpha$  como indicador de posible inmadurez cerebral (Fonseca et al. 2006; Chabot et al. 2001; Harmony et al. 1990). Para ello se analizó la ejecución conductual y el espectro de potencias de un EEG sincronizado con una tarea de MT—comparando niños con TA de un grupo experimental que recibió un tratamiento de NRA contra un grupo control tras un tratamiento tipo placebo de Sham-NRA.

En una comparación descriptiva pre-tratamiento entre grupos, no hubo diferencias estadísticas en las variables de edad, género, medidas del CI, o cociente  $\theta/\alpha$ . Por lo tanto, la asignación al azar de niños con TA fue exitosa en permitir que los grupos fueran comparables entre sí para los análisis sucesivos sobre la tarea de MT con su respectivo espectro de potencias.

Los principales resultados de interés fueron precisamente aquellos relacionados con la tarea de MT tanto a nivel conductual como en sus correlatos neurales—esto último a partir de un análisis del espectro de potencias del EEG. Sin embargo debe notarse que en una comparación intra/entre grupos ningún grupo mejoró ya sea en medidas del CI (CI global e Índice de MT) o en el cociente  $\theta/\alpha$ . El motivo central para examinar el CI fue para satisfacer el criterio diagnóstico de que las dificultades de aprendizaje no se explicaran mejor por un déficit intelectual (American Psychiatric Association 2013). El CI en sí es una medida bastante rígida con una alta tasa de fracaso para elevarse con terapias o programas dirigidos hacia mejorar el desempeño cognitivo (Kable et al. 2017; Melby-Lervåg, Redick, and Hulme 2016; Redick et al. 2013); por lo que este hallazgo negativo fue probable y esperado. Por otro lado, se ha encontrado que la educación escolar sí mejora el CI de sujetos con desarrollo típico, elevándose entre 1 a 5 puntos para cada año adicional de escolarización (Ritchie and Tucker-Drob 2018); pero dado que una mejora del CI no debería ocurrir consistentemente en niños con TA—ya que sufren de un desarrollo atípico, con afectación de habilidades académicas que limitan su aprendizaje escolar—por lo tanto, su situación desfavorable resalta aún más la importancia de investigar sobre tratamientos para el niño con TA, cuyos usuales problemas en la MT a su vez inducen limitaciones adicionales (Peng et al. 2018).

En cuanto a la falta de mejoría del cociente  $\theta/\alpha$ , puede haber varias explicaciones para esto. En primer lugar, el tamaño pequeño de la muestra pudo afectar la detección de cambios significativos; y si bien trabajos anteriores con este protocolo de NRA siempre han encontrado una reducción promedio del cociente  $\theta/\alpha$  (Fernández et al. 2003; 2007; 2016)—esto no aplica para todos los individuos que reciben el tratamiento. También debe decirse que sí existe evidencia previa sobre cambios conductuales sin modificaciones correspondientes en el EEG justo después de la NRA (Fernández et al. 2003; Lubar et al. 1995; Sterman and Egner 2006). Esto se ha explicado como si la NRA primero modificara la actividad de regiones subcorticales, lo cual se reflejaría en la conducta y no necesariamente en la actividad cortical—ya que un 97% de la actividad identificada por el EEG se origina en la corteza (Nunez and Srinivasan 2009; Thatcher, Krause, and Hrybyk 1986)—y así podría esperarse que *no* se observen cambios en el EEG. (Sin embargo, se ha planteado que los cambios subcorticales podrían luego modular el EEG a través de circuitos tálamo-corticales (Becerra et al. 2006; Lubar 1997).). Por otro lado, existe evidencia de que tras reforzar una banda de frecuencias de un solo electrodo (justo como en el protocolo de NRA usado en esta tesis) (Fernández et al. 2003; Lubar et al. 1995; Sterman and Egner 2006)—se pueden inducir cambios en otras frecuencias y en diferentes regiones; lo cual apunta hacia cierta inespecificidad de frecuencia y localización de efectos de la NRA (Witte, Kober, and Wood 2018; Kober et al. 2017). Para futuros estudios se plantea delimitar medidas más finas para inducir y reportar mejorías de la NRA, tales como implementar protocolos de NRA en las fuentes generadoras de corriente en lugar del EEG tradicional de superficie, así como usando arreglos en que se refuerce la potencia de varios electrodos anormales (Coben, Hammond, and Arns 2018).

En los resultados conductuales de la tarea de MT, además de las diferencias intragrupo esperadas (Martínez-Briones et al. 2020) y obtenidas en la comparación de baja-carga versus alta-carga (en respuestas correctas y tiempos de respuesta)—las comparaciones estadísticas principales arrojaron un resultado favorable para el grupo NRA: en el análisis pre versus post tratamiento de cada grupo por separado, el grupo NRA mostró mejores tiempos de respuesta en la condición de alta-carga post-tratamiento. Es decir, la NRA parece inducir una mejoría en la velocidad de evocación de la MT de niños con TA; y se requiere de una MT íntegra para lograr un adecuado desempeño académico, por lo que es un hallazgo relevante el que mejoren los tiempos de respuesta en una tarea que involucra memorizar dígitos.

El análisis del espectro de potencias asociado a la MT no se realizó para el EEG tradicional de superficie sino para 18 fuentes o ROIs. Se usó la técnica LME desde una aproximación guiada por los datos (*data-driven*) que arrojó un índice global de conectividad por vóxel que permitió una más robusta selección de ROIs desde una red de 3244 fuentes (identificadas con la técnica s-Loreta). Las estrategias *data-driven* de selección de ROIs permiten evitar proceder de criterios no-informados o arbitrarios como: **(1)** una elección de las fuentes más cercanas a los electrodos, o **(2)** el suponer un conocimiento a priori de estructuras funcionales cerebrales (como una red de MT) que podría no aplicar en niños ya sea con correlatos neurales insuficientemente esclarecidos como en el TA, o que pudieran usar diferentes estrategias para responder ante tareas cognitivas. En cambio, las ROIs seleccionadas para esta tesis en general corresponden con la varianza muestral a modo de sitios activos presentes para todos los niños durante la fase de retención de la MT (Martínez-Briones et al. 2020). Un resultado notable tras esta aproximación fue una selección preferencial de 10 áreas prefrontales como ROIs, y que no se seleccionara ninguna ROI cercana al surco central, es decir, ninguna región representativa de las derivaciones Cz, C3 y C4. Este hallazgo coincide con otros trabajos sobre tareas de MT que no identifican una contribución de sitios centrales durante el desempeño cognitivo—mientras que áreas frontales y posteriores sí se han implicado fuertemente en el funcionamiento de la MT (Jensen and Tesche 2002; Maurer, Brem, and Liechti 2015; Sarnthein et al. 1998).

Sobre los resultados principales de esta tesis: desde un análisis del espectro de potencias del EEG durante la fase de retención de la MT—la comparación entre grupos sobre el efecto de los tratamientos arrojó diferencias de las bandas theta, beta y gamma en áreas frontales y posteriores. Así que para un análisis post hoc se resaltarán los cambios pre versus post tratamiento de estas bandas y áreas cerebrales.

Una hipótesis central de esta tesis era que la NRA induciría una tendencia a normalizar el EEG durante la tarea de MT, esto al disminuir la potencia de las bandas delta y theta y al incrementar la banda gamma. Al examinar cada grupo por separado en una comparación intragrupo pre versus post tratamiento, el grupo NRA post-tratamiento de hecho sí arrojó estos patrones predichos—ya que mostró una disminución específica en la potencia de las frecuencias lentas tipo delta (en áreas parietales) y theta (en áreas frontales y posteriores), así como incrementos de las frecuencias rápidas de la banda gamma junto con la banda beta en áreas frontales y posteriores—por lo que se sugiere que el tratamiento de NRA sí es capaz de inducir una

tendencia a normalizar y así mejorar los correlatos neurales de la MT. Por otro lado, en el grupo Sham se observó un incremento de la potencia theta en áreas frontales (y en el lóbulo parietal superior izquierdo) junto con disminución de las bandas beta y gamma en áreas frontales y posteriores; por lo que podría sugerirse que los correlatos de la MT en estos niños más bien tendieron a alejarse de la normalidad, incluso hasta posiblemente obstaculizando una recuperación neural. Otros trabajos de hecho han reportado efectos adversos tras intervenciones de tipo Sham—como la aparición del fenómeno de *desesperanza aprendida* (*learned helplessness*) (Enriquez-Geppert, Huster, and Herrmann 2017), el cual implica mayores niveles de inquietud o ansiedad, tal vez por el tipo de recompensa azarosa no-contingente que falla en ser pronosticada por estos grupos control; o también incluso se ha encontrado que el placebo tipo Sham puede ser capaz de perturbar la capacidad de auto-regulación neural (Kober et al. 2018). Para trabajos futuros, con muestras más grandes y de mayor poder estadístico, sería interesante seguir explorando efectos tanto positivos como adversos de los grupos control tipo Sham.

Durante el desempeño cognitivo: **(1)** una mayor potencia theta surge en situaciones cognitivamente demandantes de mayor reclutamiento de recursos neurales (Fuentes-García et al. 2020; Gevins et al. 1997; Martínez-Briones et al. 2020); **(2)** a la actividad gamma se le ha dado un rol tanto de retención de representaciones en la memoria, como otro rol de síntesis (*binding*) de engramas multimodales (Honkanen et al. 2015; Tallon-Baudry et al. 1998); y **(3)** una mayor potencia beta se implica tanto con la capacidad del ensayo subvocal durante la retención de ítems (Hwang et al. 2005), como con la preparación de respuestas motoras (Schapkin et al. 2020). Los hallazgos principales post-tratamiento del grupo NRA sobre la disminución de la potencia theta y el aumento de gamma—se pueden entender como correspondientes a un EEG que logra una tendencia hacia la normalidad. Los cambios de theta podrían indicar mejoría en el manejo de recursos neurales, y esto sería un desarrollo faltante para el grupo Sham. En cambio el aumento de gamma podría deberse a mejoría en la retención de representaciones en la memoria, ya que el espectro de potencias se analizó sobre la fase de retención, y que por limitaciones de hardware no se puede detectar la síntesis multimodal (más allá de los 50 Hz). Por otro lado, el incremento de beta (también del grupo NRA) se podría implicar directamente en la MT como indicador de mejoría en la capacidad del ensayo subvocal de la memoria (Hwang et al. 2005). (Este incremento de beta también se ha relacionado con el desempeño motor (Schapkin et al. 2020), pero el rol motor suele estar ausente durante la fase de retención de la memoria.) Además, un incremento de beta se ha observado tras

intervenciones adicionales que reducen la ansiedad como programas de meditación (Lee et al. 2018), incluyendo el entrenamiento de atención plena (*mindfulness training*), que podría compartir algunos efectos positivos con la biorretroalimentación y la NRA (Schabus et al. 2014; Schoenberg and David 2014). (No obstante, existe evidencia conflictiva sobre cambios de beta tras algunos programas de meditación, con algunos trabajos reportando incrementos y otros indicando decrementos (Hinterberger et al. 2014; Lee et al. 2018).) Por lo tanto, se plantea que los cambios de beta post-tratamiento de NRA podrían deberse a una mejoría específica del ensayo subvocal de la MT durante la retención de dígitos, junto con posibles efectos inespecíficos del tratamiento a nivel de relajación; y este aumento de beta a su vez podría ser un correlato subyacente a la mejora en la velocidad de evocación de la MT.

En medidas cognitivas y del EEG en reposo ya se han encontrado resultados favorables de la NRA en niños con TA hasta en un seguimiento de dos años (Becerra et al. 2006). Para un futuro estudio de seguimiento se planea continuar con una verificación de los resultados aquí reportados sobre el EEG durante tarea de MT.

## 7.1. Limitaciones

**Limitaciones en las características de la muestra:** Esta fue la mayor fuente de limitaciones de esta tesis; en primer lugar por el pequeño tamaño de la muestra (de 10 versus 8 niños), factor que pudo contribuir a que no se obtuvieran ciertos contrastes significativos esperados (e.g., en el cociente  $\theta/\alpha$  post-tratamiento), y en que no fuera viable analizar tamaños de efectos o controlar factores como el CI o el desempeño conductual con técnicas paramétricas. Por otro lado, si bien la muestra—con su heterogeneidad de subtipos de TA—sí era apropiada para los objetivos de esta tesis; no obstante es ideal buscar una mayor fineza en la clasificación de subgrupos para identificar mejor el impacto del tratamiento sobre las variables evaluadas—buscando responder preguntas más específicas como: ¿la NRA tendrá un impacto más significativo en algún subtipo del TA?; ya que por ejemplo podría especularse que la NRA debería beneficiar más a los subtipos con alteraciones más severas o mixtas, por tener un EEG aún más anormal (Roca-Stappung et al. 2017).

**Limitaciones en los tratamientos de NRA y Sham:** La NRA se aplicó sobre *un solo canal* del EEG superficial, y *sin control* de artefactos. Estos tres aspectos representan limitantes ya que hay versiones de NRA que incluyen, respectivamente, atributos más

sofisticados como: **(1)** múltiples canales activos del EEG para reforzar varias regiones de interés, **(2)** utilizan soluciones inversas para reforzar potencias sobre las fuentes generadoras de corriente, y **(3)** excluyen artefactos motores para calcular con mayor precisión las potencias que se desean reforzar; atributos que en conjunto parecen mejorar la efectividad de la NRA (Coben, Hammond, and Arns 2018; Enriquez-Geppert, Huster, Scharfenort, et al. 2014; Kober et al. 2017). En cuanto al grupo control de Sham-NRA, actualmente hay otras versiones placebo de Sham que controlan mejor el fenómeno de la desesperanza aprendida, ya sea basándose en la NRA de otro participante (Schönenberg et al. 2017), o reforzando otras bandas de frecuencias al azar que no deberían inducir los efectos específicos de la banda del grupo experimental (Schabus, Griessenberger, Gnjezda, and Heib 2017). Asimismo, el presente trabajo fue un estudio tipo ciego donde el experimentador sí conocía el grupo de cada participante—pero críticas recientes hacia la NRA señalan la importancia de hacer estudios doble-cego o hasta triple-cego para excluir al experimentador como factor de confusión (Ros et al. 2020; Schönenberg et al. 2017). Aunado a lo anterior, la mayor limitante de esta tesis a nivel de tratamientos es la falta de aprendizaje comprobado de NRA, con una disminución del cociente  $\theta/\alpha$ , lo cual se asume que podría corregirse al aumentar el tamaño de la muestra.

**Limitaciones en el EEG durante tarea de MT:** Dos limitantes en este aspecto serían que: **(1)** un EEG de 19 canales parte de muy pocas mediciones que no logran capturar todas las áreas cerebrales implicadas en el proceso de MT (Zhao, Li, and Yao 2017); y **(2)** un rol de la banda gamma en la MT se ha identificado para rangos mayores a los 50 Hz de esta tesis (Honkanen et al. 2015; Jia and Kohn 2011). Para futuros estudios se recomienda buscar una mayor fineza en cuanto a: usar arreglos de 64 canales o más, que la banda gamma se tome hasta los 100 Hz (o más), y que se explore el EEG con otras técnicas relevantes como potenciales relacionados con eventos y análisis de conectividad electroencefalográfica.

**Limitaciones en las pruebas aplicadas:** El diagnóstico del TA se basó parcialmente en el desempeño de la prueba ENI, la cual no ofrece una medición muy fina de las habilidades académicas—ya que los procesos de lectura, escritura y aritmética se reportan con percentiles bastante amplios según subpruebas de pocos ítems. Además, la dislexia es el subtipo más común del TA, con una prevalencia de 5-17% en la población infantil de Estados Unidos (Shaywitz and Shaywitz 2020), donde incluso un reconocimiento legal de sus implicaciones se implementó desde el 2018 por el Senado de Estados Unidos, designándose a octubre como el *mes nacional de concientización de la*

*dislexia*. Pero en México no existen ni estimaciones de su prevalencia ni pruebas estandarizadas que permitan detectarla de manera confiable—por lo que es necesario que en este país se impulse la concientización de la dislexia, la investigación de su prevalencia, y la estandarización de pruebas que faciliten su diagnóstico.

## 7.2. Conclusiones

La MT suele estar afectada en niños con TA, y se ha encontrado que la NRA mejora el estado cognitivo y cerebral de estos niños. Por lo tanto, en esta tesis se investigaron los efectos de un tratamiento de NRA sobre medidas de MT (a nivel cognitivo y electroencefalográfico) en niños con TA. Se obtuvieron efectos positivos de la NRA sobre la MT en cuanto a: **(1)** menores tiempos de respuesta, lo cual indica mejoría en la velocidad de evocación de la MT; **(2)** una disminución de la potencia *theta* en áreas frontales y posteriores del cerebro apunta hacia mayor eficiencia para reclutar recursos neurales; y **(3)** el aumento de las potencias *beta* y *gamma* en áreas frontales y posteriores sugiere, respectivamente, mejorías en la capacidad del ensayo subvocal y en el mantenimiento de representaciones en la memoria.

El TA es uno de los trastornos mentales más comunes de la niñez por presentarse hasta en 1 de cada 5 niños. Sufrir de trastornos de aprendizaje durante la infancia impacta fuertemente en la esfera emocional y en la vida laboral de las personas; por lo que trabajos de investigación como esta tesis representan un paso notable y en una dirección adecuada hacia la investigación de las causas, características y tratamientos de problemas tan importantes para la sociedad como las dificultades escolares de los niños.

# APÉNDICE: Carátula de un Artículo Publicado




---

Article

## Effects of Neurofeedback on the Working Memory of Children with Learning Disorders—An EEG Power-Spectrum Analysis

Benito J. Martínez-Briones <sup>1</sup>, Jorge Bosch-Bayard <sup>1,2</sup>, Rolando J. Biscay-Lirio <sup>3</sup>, Juan Silva-Pereyra <sup>4</sup>,  
Lucero Albarrán-Cárdenas <sup>1</sup> and Thalía Fernández <sup>1,\*</sup>

 **check for updates**

**Citation:** Martínez-Briones, B.J.; Bosch-Bayard, J.; Biscay-Lirio, R.J.; Silva-Pereyra, J.; Albarrán-Cárdenas, L.; Fernández, T. Effects of Neurofeedback on the Working Memory of Children with Learning Disorders—An EEG Power-Spectrum Analysis. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 957. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070957>

Academic Editor: Kymberly Young

Received: 20 May 2021  
Accepted: 15 July 2021  
Published: 20 July 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<sup>1</sup> Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México Campus Juriquilla, Querétaro QE 76230, Mexico; benjavik332@gmail.com (B.J.M.-B.); oldgandal@gmail.com (J.B.-B.); albarlanluc@hotmail.com (L.A.-C.)

<sup>2</sup> McGill Centre for Integrative Neuroscience (MCIN), Ludmer Centre for Neuroinformatics and Mental Health, Montreal Neurological Institute (MNI), McGill University, Montreal, QC H3A 2B4, Canada

<sup>3</sup> Centro de Investigación en Matemáticas, Guanajuato GJ 36000, Mexico; rolando.biscay@cimat.mx

<sup>4</sup> Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlanepantla, Estado de México MX 54090, Mexico; jsilvapereyra@gmail.com

\* Correspondence: thaliafh@yahoo.com.mx

**Abstract:** Learning disorders (LDs) are diagnosed in children impaired in the academic skills of reading, writing and/or mathematics. Children with LDs usually exhibit a slower resting-state electroencephalogram (EEG), corresponding to a neurodevelopmental lag. Frequently, children with LDs show working memory (WM) impairment, associated with an abnormal task-related EEG with overall slower EEG activity (more delta and theta power, and less gamma activity in posterior sites). These EEG patterns indicate inefficient neural resource management. Neurofeedback (NFB) treatments aimed at normalizing the resting-state EEG of LD children have shown improvements in cognitive-behavioral indices and diminished EEG abnormalities. Given the typical findings of WM impairment in children with LDs, we aimed to explore the effects of an NFB treatment on the WM of children with LDs by analyzing the WM-related EEG power spectrum. EEGs of 18 children (8–11 y.o.) with LDs were recorded, pre- and post-treatment, during performance of a Sternberg-type WM task. Thirty sessions of an NFB treatment (NFB-group, *n* = 10) or 30 sessions of a placebo-sham treatment (sham-group, *n* = 8) were administered. We analyzed the before and after treatment group differences for the behavioral performance and the WM-related EEG power spectrum. The NFB group showed faster response times in the WM task post-treatment. They also exhibited a decreased theta power and increased beta and gamma power at the frontal and posterior sites post-treatment. We explain these findings in terms of NFB improving the efficiency of neural resource management, maintenance of memory representations, and improved subvocal memory rehearsal.

**Keywords:** neurofeedback; learning disorders; working memory; school-age children; EEG power spectrum; source localization

### 1. Introduction

Learning disorders (LDs) are neurodevelopmental impairments, and they are found in 5%–20% of children and adolescents between 5 and 16 years old [1–4]. A child diagnosed with a specific LD has significant difficulties in learning the academic skills of reading, writing, or mathematics, with the development of these skills showing a significant lag for the age and schooling level [2]. A child with a combined deficiency in two or three of these skills belongs to a subtype of LD that was formerly known as LD not otherwise specified [5]. The co-occurrence of academic impairments appears in up to 80% of LD cases [6]. A specific learning disorder of reading is the most prevalent LD subtype, appearing alone or in combination with the other two specific disorders (writing or mathematics) in four out of five LD cases [2].

---

*Brain Sci.* **2021**, *11*, 957. <https://doi.org/10.3390/brainsci11070957><https://www.mdpi.com/journal/brainsci>

## REFERENCIAS

- Alloway, Tracy Packiam. 2009. "Working Memory, but Not IQ, Predicts Subsequent Learning in Children with Learning Difficulties." *European Journal of Psychological Assessment* 25 (2): 92–98. <https://doi.org/10.1027/1015-5759.25.2.92>.
- Altarac, Maja, and Ekta Saroha. 2007. "Lifetime Prevalence of Learning Disability Among US Children." *Pediatrics* 119 (Supplement 1): S77 LP-S83. [http://pediatrics.aappublications.org/content/119/Supplement\\_1/S77.abstract](http://pediatrics.aappublications.org/content/119/Supplement_1/S77.abstract).
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Arlington. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>.
- Andersson, Ulf, and Björn Lyxell. 2007. "Working Memory Deficit in Children with Mathematical Difficulties: A General or Specific Deficit?" *Journal of Experimental Child Psychology* 96 (3). <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2006.10.001>.
- Arns, Martijn, C. Keith Conners, and Helena C. Kraemer. 2013. "A Decade of EEG Theta/Beta Ratio Research in ADHD: A Meta-Analysis." *Journal of Attention Disorders* 17 (5): 374–83. <https://doi.org/10.1177/1087054712460087>.
- Arns, Martijn, Hartmut Heinrich, and Ute Strehl. 2014. "Evaluation of Neurofeedback in ADHD: The Long and Winding Road." *Biological Psychology* 95: 108–15. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.11.013>.
- Arns, Martijn, Sabine De Ridder, Ute Strehl, Marinus Breteler, and Anton Coenen. 2008. "Efficacy of Neurofeedback Treatment in ADHD: The Effects on Inattention, Impulsivity and Hyperactivity: A Meta-Analysis" 40 (3).
- Arrhenius, Bianca, David Gyllenberg, Miika Vuori, Elina Tiiri, Lotta Lempinen, and Andre Sourander. 2021. "Relative Age and Specific Learning Disorder Diagnoses: A Finnish Population-based Cohort Study." *JCPP Advances* 1 (1). <https://doi.org/10.1111/jcv2.12001>.
- Association, World Medical. 2013. "World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects." *JAMA* 310 (20): 2191–94. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
- Baddeley, Alan. 2000. "The Episodic Buffer: A New Component of Working Memory?" *Trends in Cognitive Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2).
- Baddeley, Alan D., and Graham Hitch. 1974. "Working Memory." *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory* 8 (C): 47–89. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1).
- Bailey, Ronald, and Marian L. Tupy. 2020. *Ten Global Trends Every Smart Person Should Know, and Many Others You Will Find Interesting*. Washington, D.C.: Cato Institute.
- Becerra, J., T. Fernández, T. Harmony, M. I. Caballero, F. Garcia, A. Fernández-Bouzas, E. Santiago-Rodríguez, and R. A. Prado-Alcalá. 2006. "Follow-Up Study of Learning-Disabled Children Treated with Neurofeedback or Placebo." *Clinical EEG and Neuroscience* 37 (3): 198–203. <https://doi.org/10.1177/155005940603700307>.

- Becerra, Judith, Thalía Fernández, Milene Roca-Stappung, Lourdes Díaz-Comas, Lídice Galán, Jorge Bosch, Marbella Espino, Alma J. Moreno, and Thalía Harmony. 2012. "Neurofeedback in Healthy Elderly Human Subjects with Electroencephalographic Risk for Cognitive Disorder." *Journal of Alzheimer's Disease* 28 (2): 357–67. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111055>.
- Becker, J., M. Velasco, T. Harmony, E. Marosi, and A. M. Landázuri. 1987. "Electroencephalographic Characteristics of Children with Learning Disabilities." *Clinical EEG Electroencephalography* 18 (2): 93–101.
- Beneventi, Harald, Finn Egil TØNnessen, Lars Ersland, and Kenneth Hugdahl. 2010. "Executive Working Memory Processes in Dyslexia: Behavioral and FMRI Evidence." *Scandinavian Journal of Psychology* 51 (3): 192–202. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00808.x>.
- "Bill Gates: 'Para México, La Educación Sería Más Importante Que Sacar Petróleo.'" 2021. Expansión. February 26, 2021. <https://expansion.mx/tecnologia/2021/02/26/bill-gates-para-mexico-la-educacion-seria-mas-importante-que-sacar-petroleo>.
- Biscay, Rolando J., Jorge F. Bosch-Bayard, and Roberto D. Pascual-Marqui. 2018. "Unmixing EEG Inverse Solutions Based on Brain Segmentation." *Frontiers in Neuroscience* 12 (MAY). <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00325>.
- Bosch-Bayard, J., P. Valdés-Sosa, T. Virues-Alba, E. Aubert-Vázquez, E. Roy John, Thalia Harmony, J. Riera-Díaz, and N. Trujillo-Barreto. 2001. "3D Statistical Parametric Mapping of EEG Source Spectra by Means of Variable Resolution Electromagnetic Tomography (VARETA)." *Clinical EEG and Neuroscience* 32 (2): 47–61. <https://doi.org/10.1177/155005940103200203>.
- Bosch-Bayard, Jorge, Eduardo Aubert-Vazquez, Shawn T. Brown, Christine Rogers, Gregory Kiar, Tristan Glatard, Lalet Scaria, et al. 2020. "A Quantitative EEG Toolbox for the MNI Neuroinformatics Ecosystem: Normative SPM of EEG Source Spectra." *Frontiers in Neuroinformatics* 14 (August): 33. <https://doi.org/10.3389/fninf.2020.00033>.
- Bosch-Bayard, Jorge, Lidice Galan, Eduardo Aubert Vazquez, Trinidad Virues Alba, and Pedro A. Valdes-Sosa. 2020. "Resting State Healthy EEG: The First Wave of the Cuban Normative Database." *Frontiers in Neuroscience* 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.555119>.
- Breteler, Marinus H.M., Martijn Arns, Sylvia Peters, Ine Giepmans, and Ludo Verhoeven. 2010. "Improvements in Spelling after QEEG-Based Neurofeedback in Dyslexia: A Randomized Controlled Treatment Study." *Applied Psychophysiology Biofeedback* 35 (1): 5–11. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9105-2>.
- Brinkman, Sally A., Sarah E. Johnson, James P. Codde, Michael B. Hart, Judith A. Straton, Murthy N. Mittinty, and Sven R. Silburn. 2016. "Efficacy of Infant Simulator Programmes to Prevent Teenage Pregnancy: A School-Based Cluster Randomised Controlled Trial in Western Australia." *The Lancet* 388 (10057): 2264–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30384-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30384-1).
- Brookes, Matthew J., Jonathan R. Wood, Claire M. Stevenson, Johanna M. Zumer, Thomas P. White, Peter F. Liddle, and Peter G. Morris. 2011. "Changes in Brain Network Activity during Working Memory Tasks: A Magnetoencephalography Study." *NeuroImage* 55 (4): 1804–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.074>.
- Brzezicka, Aneta, Jan Kamiński, Chrystal M. Reed, Jeffrey M. Chung, Adam N. Mamelak, and Ueli Rutishauser. 2018. "Working Memory Load-Related Theta Power Decreases in Dorsolateral

- Prefrontal Cortex Predict Individual Differences in Performance.” *Journal of Cognitive Neuroscience* 31 (9). [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_01417](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01417).
- Budzynski, Thomas, Helen Budzynski, James Evans, and Andrew Abarbanel. 2009. *Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback. Introduction to Quantitative EEG and Neurofeedback*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374534-7.X0001-9>.
- Buss, David M. 2019. *Evolutionary Psychology: The New Science of the Mind*. 6th ed. New York: Routledge.
- Butterworth, Brian, and Yulia Kovas. 2013. “Understanding Neurocognitive Developmental Disorders Can Improve Education for All.” *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.1231022>.
- Buzsáki, György, Costas a Anastassiou, and Christof Koch. 2012. “The Origin of Extracellular Fields and Currents--EEG, ECoG, LFP and Spikes.” *Nature Reviews. Neuroscience* 13 (6): 407–20. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.
- Cacioppo, Stephanie. 2016. “High-Performance Electrophysiological Microsegmentation and Brain Source Localization.” *Handbook of Psychophysiology, Fourth Edition*, 101–15. <https://doi.org/10.1017/9781107415782.006>.
- Capotosto, Paolo, M. Gianni Perrucci, Marcella Brunetti, Cosimo Del Gratta, Michael Doppelmayr, Roland H. Grabner, Wolfgang Klimesch, et al. 2009. “Is There ‘Neural Efficiency’ during the Processing of Visuo-Spatial Information in Male Humans? An EEG Study.” *Behavioural Brain Research* 205 (2): 468–74. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.07.032>.
- Cárdenas, Sonia Y., Juan Silva-Pereyra, Belén Prieto-Corona, Susana A. Castro-Chavira, and Thalía Fernández. 2021. “Arithmetic Processing in Children with Dyscalculia: An Event-Related Potential Study.” *PeerJ* 9. <https://doi.org/10.7717/peerj.10489>.
- Carroll, Julia M., Barbara Maughan, Robert Goodman, and Howard Meltzer. 2005. “Literacy Difficulties and Psychiatric Disorders: Evidence for Comorbidity.” *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 46 (5). <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00366.x>.
- Cavanagh, James F, Michael X Cohen, and John J B Allen. 2009. “SYNCHRONY REVEALS COGNITIVE CONTROL DYNAMICS” 29 (1): 98–105. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4137-08.2009.PRELUDE>.
- Cavanagh, James F, and Michael J Frank. 2014. “Frontal Theta as a Mechanism for Cognitive Control.” *Trends in Cognitive Sciences* 18 (8): 414–21. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>.
- Chabot, Robert J, F di Michele, Leslie Prichep, and E Roy John. 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): 171–86. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.13.2.171>.
- Coben, Robert, D Corydon Hammond, and Martijn Arns. 2018. “19 Channel Z-Score and LORETA Neurofeedback: Does the Evidence Support the Hype?” *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 0 (0): 0. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9420-6>.
- Contreras-Hernández, Nancy Maribel Mariana. 2020. “El Reto Del Covid-19 Para La Educación En

- México." *Revista Buen Gobierno*, July. [https://doi.org/10.35247/buengob\\_29\\_06](https://doi.org/10.35247/buengob_29_06).
- Cortese, Samuele, Maite Ferrin, Daniel Brandeis, Martin Holtmann, Pascal Aggensteiner, David Daley, Paramala Santosh, et al. 2016. "Samuele Cortese," 55 (6). <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.03.007>.
- Daniel, Stephanie S., Adam K. Walsh, David B. Goldston, Elizabeth M. Arnold, Beth A. Reboussin, and Frank B. Wood. 2006. "Suicidality, School Dropout, and Reading Problems among Adolescents." *Journal of Learning Disabilities* 39 (6). <https://doi.org/10.1177/00222194060390060301>.
- Davelaar, Eddy J, Joe M Barnby, Soma Almasi, Virginia Eatough, and Tomas Ros. 2018. "Differential Subjective Experiences in Learners and Non-Learners in Frontal Alpha Neurofeedback: Piloting a Mixed-Method Approach" 12 (October): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00402>.
- Dayan, Eran, Nitzan Censor, Ethan R Buch, Marco Sandrini, and Leonardo G Cohen. 2013. "Noninvasive Brain Stimulation: From Physiology to Network Dynamics and Back." *Nature Publishing Group* 16 (7): 838–44. <https://doi.org/10.1038/nn.3422>.
- Dehaene, Stanislas. 2010. *Reading in the Brain: The Science and Evolution of a Human Invention*. Penguin Books.
- . 2011. *The Number Sense: How the Mind Creates Mathematics*. Rev. and updated ed. New York: Oxford University Press.
- . 2020. *How We Learn: Why Brains Learn Better than Any Machine . . . for Now*. New York: Viking.
- Diana, Lady, Syed Rizvi, and José Francisco Téllez-zenteno. 2018. "Epilepsy & Behavior The Montreal Procedure: The Legacy of the Great Wilder Pen Fi Eld" 83 (69): 151–61. <https://doi.org/10.1016/j.yebbeh.2018.04.001>.
- Dimitriadis, Stavros I., Nikolaos A. Laskaris, Vasso Tsirka, Michael Vourkas, and Sifis Micheloyannis. 2010. "What Does Delta Band Tell Us about Cognitive Processes: A Mental Calculation Study." *Neuroscience Letters* 483 (1). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.034>.
- Diniz, José, Pedro Luiz Mangabeira-Albernaz, Mário Sérgio Lei Munhoz, and Yotaka Fukuda. 1997. "Cognitive Potentials in Children with Learning Disabilities." In *Acta Oto-Laryngologica*. Vol. 117. <https://doi.org/10.3109/00016489709117772>.
- Dolgin, Elie. 2015. "The Myopia Boom." *Nature* 519 (7543). <https://doi.org/10.1038/519276a>.
- Domingo Pascual-Marqui, Roberto. 1999. "Review of Methods for Solving the EEG Inverse Problem." *International Journal of Bioelectromagnetism Printed Issue ISSN 1* (1): 75–86. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-5-25>.
- Doppelmayr, M., W. Klimesch, K. Hödlmoser, P. Sauseng, and W. Gruber. 2005. "Intelligence Related Upper Alpha Desynchronization in a Semantic Memory Task." *Brain Research Bulletin* 66 (2): 171–77. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.04.007>.
- Doren, Jessica van, Martijn Arns, Hartmut Heinrich, Madelon A. Vollebregt, Ute Strehl, and Sandra K. Loo. 2018. "Sustained Effects of Neurofeedback in ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis." *European Child and Adolescent Psychiatry*, no. 0123456789: 1–13.

<https://doi.org/10.1007/s00787-018-1121-4>.

- Drew, Patrick J., Aaron T. Winder, and Qingguang Zhang. 2018. "Twitches, Blinks, and Fidgets: Important Generators of Ongoing Neural Activity." *The Neuroscientist*, 107385841880542. <https://doi.org/10.1177/1073858418805427>.
- Emmert, Kirsten, Rotem Kopel, James Sulzer, Annette B Brühl, Brian D Berman, David E J Linden, Silvina G Horowitz, et al. 2016. "NeuroImage Meta-Analysis of Real-Time fMRI Neurofeedback Studies Using Individual Participant Data: How Is Brain Regulation Mediated?" 124: 806–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.042>.
- Enriquez-Geppert, Stefanie, René J. Huster, Christian Figge, and Christoph S. Herrmann. 2014. "Self-Regulation of Frontal-Midline Theta Facilitates Memory Updating and Mental Set Shifting." *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00420>.
- Enriquez-Geppert, Stefanie, René J. Huster, Robert Scharfenort, Zacharais N. Mokom, Jörg Zimmermann, and Christoph S. Herrmann. 2014. "Modulation of Frontal-Midline Theta by Neurofeedback." *Biological Psychology* 95 (1): 59–69. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.019>.
- Enriquez-Geppert, Stefanie, René J. Huster, and Christoph S. Herrmann. 2017. "EEG-Neurofeedback as a Tool to Modulate Cognition and Behavior: A Review Tutorial." *Frontiers in Human Neuroscience* 11 (February): 1–19. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00051>.
- Eschmann, Kathrin C.J., Regine Bader, and Axel Mecklinger. 2018. "Topographical Differences of Frontal-Midline Theta Activity Reflect Functional Differences in Cognitive Control Abilities." *Brain and Cognition* 123 (February): 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2018.02.002>.
- Farah, Martha J., M. Elizabeth Smith, Irena Ilieva, and Roy H. Hamilton. 2014. "Cognitive Enhancement." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science* 5 (1): 95–103. <https://doi.org/10.1002/wcs.1250>.
- Fernández, T., W. Herrera, T. Harmony, L. Díaz-Comas, E. Santiago, L. Sánchez, J. Bosch, et al. 2003. "EEG and Behavioral Changes Following Neurofeedback Treatment in Learning Disabled Children." *Clinical EEG and Neuroscience* 34 (3): 145–52. <https://doi.org/10.1177/155005940303400308>.
- Fernández, Thalía, Jorge Bosch-Bayard, Thalía Harmony, María I. Caballero, Lourdes Díaz-Comas, Lidice Galán, Josefina Ricardo-Garcell, Eduardo Aubert, and Gloria Otero-Ojeda. 2016. "Neurofeedback in Learning Disabled Children: Visual versus Auditory Reinforcement." *Applied Psychophysiology Biofeedback* 41 (1): 27–37. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9309-6>.
- Fernández, Thalía, Thalía Harmony, Antonio Fernández-Bouzas, Lourdes Díaz-Comas, Roberto A Prado-Alcalá, Pedro Valdés-Sosa, Gloria Otero, et al. 2007. "Changes in EEG Current Sources Induced by Neurofeedback in Learning Disabled Children. An Exploratory Study." *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 32 (3): 169–83. <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9044-8>.
- Fernandez, Thalía, Thalía Harmony, Jorge Gersenowies, Juan Silva-Pereyra, Antonio Fernández-Bouzas, Lidice Galán, and Lourdes Díaz-Comas. 2002. "Chapter 41 Sources of EEG Activity during a Verbal Working Memory Task in Adults and Children." *Supplements to Clinical Neurophysiology* 54 (C): 269–83. [https://doi.org/10.1016/S1567-424X\(09\)70461-1](https://doi.org/10.1016/S1567-424X(09)70461-1).

- Fonseca, Lineu C., Glória M A S Tedrus, Marcelo G. Chiodi, Jaciara Näf Cerqueira, and Josiane M F Tonelotto. 2006. "Quantitative EEG in Children with Learning Disabilities: Analysis of Band Power." *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2006000300005>.
- Franchi, Jean-arthur Micoulaud, and Thomas Fovet. 2017. "A Framework for Disentangling the Hyperbolic Truth of Neurofeedback Comment on Thibault & Raz ( 2017 )." *American Psychologist* 73 (7): 933–35. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/amp0000340>.
- Francis, Deanna A., Nathan Caruana, Jennifer L. Hudson, and Genevieve M. McArthur. 2019. "The Association between Poor Reading and Internalising Problems: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.09.002>.
- Fuentes-García, Juan Pedro, Santos Villafaina, Daniel Collado-Mateo, Ricardo Cano-Plasencia, and Narcis Gusi. 2020. "Chess Players Increase the Theta Power Spectrum When the Difficulty of the Opponent Increases: An EEG Study." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17 (1). <https://doi.org/10.3390/ijerph17010046>.
- Geuter, Stephan, Martin A. Lindquist, and Tor D. Wager. 2016. *Fundamentals of Functional Neuroimaging. Handbook of Psychophysiology, Fourth Edition*. <https://doi.org/10.1017/9781107415782.004>.
- Gevensleben, Holger, Björn Albrecht, Henry Lütcke, Tibor Auer, Wan Ilma Dewiputri, Renate Schweizer, Gunther Moll, Hartmut Heinrich, and Aribert Rothenberger. 2014. "Neurofeedback of Slow Cortical Potentials: Neural Mechanisms and Feasibility of a Placebo-Controlled Design in Healthy Adults." *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (DEC): 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00990>.
- Gevins, Alan, Michael E Smith, Linda Mcevoy, and Daphne Yu. 1997. "High-Resolution EEG Mapping of Cortical Activation Related to Working Memory: Effects of Task Difficulty , Type of Processing , and Practice," 374–85.
- Gottschall, Jonathan. 2012. *The Storytelling Animal: How Stories Make Us Human*. Mariner Books.
- Grabner, R. H., A. Fink, A. Stipacek, C. Neuper, and A. C. Neubauer. 2004. "Intelligence and Working Memory Systems: Evidence of Neural Efficiency in Alpha Band ERD." *Cognitive Brain Research* 20 (2): 212–25. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.02.010>.
- Gray, Peter, and David F. Bjorklund. 2018. *Psychology*. 8th ed. New York: Worth Publishers.
- Grech, R, T Cassar, J Muscat, K P Camilleri, S G Fabri, M Zervakis, P Xanthopoulos, V Sakkalis, and B Vanrumste. 2008. "Review on Solving the Inverse Problem in EEG Source Analysis." *J Neuroeng Rehabil* 5: 25. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-5-25>.
- Gruzelier, John H. 2014a. "EEG-Neurofeedback for Optimising Performance. I: A Review of Cognitive and Affective Outcome in Healthy Participants." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.015>.
- . 2014b. "Neuroscience and Biobehavioral Reviews EEG-Neurofeedback for Optimising Performance . II: Creativity , the Performing Arts and Ecological Validity." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 44: 142–58. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.004>.
- . 2014c. "Neuroscience and Biobehavioral Reviews EEG-Neurofeedback for Optimising Performance . III: A Review of Methodological and Theoretical Considerations." *Neuroscience*

- and Biobehavioral Reviews* 44: 159–82. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.015>.
- Gulbinaite, Rasa, Hedderik van Rijn, and Michael X. Cohen. 2014. “Fronto-Parietal Network Oscillations Reveal Relationship between Working Memory Capacity and Cognitive Control.” *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (SEP): 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00761>.
- Hanslmayr, Simon, Paul Sauseng, Michael Doppelmayr, Manuel Schabus, and Wolfgang Klimesch. 2005. “Increasing Individual Upper Alpha Power by Neurofeedback Improves Cognitive Performance in Human Subjects.” *Applied Psychophysiology Biofeedback* 30 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10484-005-2169-8>.
- Harmony, Thalía. 2013. “The Functional Significance of Delta Oscillations in Cognitive Processing.” *Frontiers in Integrative Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00083>.
- Harmony, Thalia, Guillermo Hinojosa, Erzsebet Marosi, Jacqueline Becker, Mario Rodriguez, Alfonso Reyes, and Catalina Rocha. 1990. “Correlation between Eeg Spectral Parameters and an Educational Evaluation.” *International Journal of Neuroscience* 54 (1–2): 147–55. <https://doi.org/10.3109/00207459008986630>.
- Hassan, Mahmoud, Mohamad Shamas, Mohamad Khalil, Wassim El Falou, and Fabrice Wendling. 2015. “EEGNET: An Open Source Tool for Analyzing and Visualizing M/EEG Connectome.” *PLoS ONE* 10 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138297>.
- Haufe, Stefan, Vadim V. Nikulin, Klaus Robert Müller, and Guido Nolte. 2013. “A Critical Assessment of Connectivity Measures for EEG Data: A Simulation Study.” *NeuroImage* 64 (1): 120–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.036>.
- Hernández-Barros, Doris, Guillermo Savio, and María Pérez. 2002. “Evaluación de La Percepción Auditiva Con El Sistema Medicid 3E.” *Revista CENIC Ciencias Biológicas*.
- Herrmann, Christoph S., and Stefan Debener. 2008. “Simultaneous Recording of EEG and BOLD Responses: A Historical Perspective.” *International Journal of Psychophysiology* 67 (3): 161–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.06.006>.
- Hinterberger, Thilo, Stephanie Schmidt, Tsutomu Kamei, and Harald Walach. 2014. “Decreased Electrophysiological Activity Represents the Conscious State of Emptiness in Meditation.” *Frontiers in Psychology* 5 (FEB). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00099>.
- Honkanen, Roosa, Santeri Rouhinen, Sheng H. Wang, J. Matias Palva, and Satu Palva. 2015. “Gamma Oscillations Underlie the Maintenance of Feature-Specific Information and the Contents of Visual Working Memory.” *Cerebral Cortex* 25 (10): 3788–3801. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu263>.
- Huang, Koongliang, Kosuke Itoh, Shugo Suwazono, and Tsutomu Nakada. 2004. “Electrophysiological Correlates of Grapheme-Phoneme Conversion.” *Neuroscience Letters* 366 (3). <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.05.099>.
- Huster, René J., Stefan Debener, Tom Eichele, and Christoph S. Herrmann. 2012. “Methods for Simultaneous EEG-FMRI: An Introductory Review.” *Journal of Neuroscience* 32 (18): 6053–60. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012>.
- Hwang, Grace, Joshua Jacobs, Aaron Geller, Jared Danker, Robert Sekuler, and Michael J Kahana. 2005. “EEG Correlates of Verbal and Nonverbal Working Memory.” *Behavioral and Brain*

*Functions: BBF* 1: 20. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-1-20>.

- Jatoi, Munsif Ali, Nidal Kamel, Aamir Saeed Malik, and Ibrahima Faye. 2014. "EEG Based Brain Source Localization Comparison of SLORETA and ELORETA." *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine* 37 (4): 713–21. <https://doi.org/10.1007/s13246-014-0308-3>.
- Jeffries, Sharman, and John Everatt. 2004. "Working Memory: Its Role in Dyslexia and Other Specific Learning Difficulties." *Dyslexia* 10 (3). <https://doi.org/10.1002/dys.278>.
- Jensen, Ole, Jack Gelfand, John Kounios, and John E Lisman. 2002. "Oscillations in the Alpha Band ( 9 – 12 Hz ) Increase with Memory Load during Retention in a Short-Term Memory Task," 877–82.
- Jensen, Ole, Jochen Kaiser, and Jean Philippe Lachaux. 2007. "Human Gamma-Frequency Oscillations Associated with Attention and Memory." *Trends in Neurosciences* 30 (7): 317–24. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.001>.
- Jensen, Ole, and Claudia D Tesche. 2002. "Frontal Theta Activity in Humans Increases with Memory Load in a Working Memory Task." *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.01975.x>.
- Jia, Xiaoxuan, and Adam Kohn. 2011. "Gamma Rhythms in the Brain." *PLoS Biology* 9 (4): 2–5. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001045>.
- John, E. R., L. Prichep, H. Ahn, P. Easton, J. Fridman, and H. Kaye. 1983. "Neurometric Evaluation of Cognitive Dysfunctions and Neurological Disorders in Children." *Progress in Neurobiology*. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(83\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0301-0082(83)90014-X).
- John, E. Roy. 1981. "Neurometric Evaluation of Brain Dysfunction Related to Learning Disorders." *Acta Neurologica Scandinavica* 64 (89 S): 87–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1981.tb02367.x>.
- John, E. Roy, B. Z. Karmel, W.C. Corning, P. Easton, D. Brown, H. Ahn, M. John, et al. 1977. "Neurometrics." *Science*.
- Johnson, Evelyn S., Michael Humphrey, Daryl F. Mellara, Kari Woods, and H. Lee Swanson. 2010. "Cognitive Processing Deficits and Students with Specific Learning Disabilities: A Selective Meta-Analysis of the Literature." *Learning Disability Quarterly* 33 (1). <https://doi.org/10.1177/073194871003300101>.
- Jokisch, Daniel, and Ole Jensen. 2007. "Modulation of Gamma and Alpha Activity during a Working Memory Task Engaging the Dorsal or Ventral Stream." *Journal of Neuroscience* 27 (12): 3244–51. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5399-06.2007>.
- Jongbloed-Pereboom, Marjolein, Anjo J.W.M. Janssen, Bert Steenbergen, and Maria W.G. Nijhuis-van der Sanden. 2012. "Motor Learning and Working Memory in Children Born Preterm: A Systematic Review." *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.005>.
- Kable, Joseph W., M. Kathleen Caulfield, Mary Falcone, Mairead McConnell, Leah Bernardo, Trishala Parthasarathi, Nicole Cooper, et al. 2017. "No Effect of Commercial Cognitive Training on Brain Activity, Choice Behavior, or Cognitive Performance." *Journal of Neuroscience* 37 (31): 7390–7402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2832-16.2017>.

- Kamiya, Joe. 2011. "The First Communications About Operant Conditioning of the EEG." <https://doi.org/10.1080/10874208.2011.545764>.
- Klimesch, W., M. Doppelmayr, H. Wimmer, W. Gruber, D. Röhms, J. Schwaiger, and F. Hutzler. 2001. "Heta Band Power Changes in Normal and Dyslexic Children." *Clinical Neurophysiology* 112 (7): 1186–95. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00543-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00543-0).
- Klimesch, Wolfgang. 1999a. "EEG Alpha and Theta Oscillations Reflect Cognitive and Memory Performance: A Review and Analysis." *Brain Res Rev* 29 (2–3): 169–95. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3).
- . 1999b. "EEG Alpha and Theta Oscillations Reflect Cognitive and Memory Performance: A Review and Analysis." *Brain Research Reviews* 29 (2–3): 169–95. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00056-3).
- . 2018. "The Frequency Architecture of Brain and Brain Body Oscillations: An Analysis." *European Journal of Neuroscience* 48 (7): 2431–53. <https://doi.org/10.1111/ejn.14192>.
- Klimesch, Wolfgang, Paul Sauseng, and Simon Hanslmayr. 2007. "EEG Alpha Oscillations: The Inhibition-Timing Hypothesis." *Brain Research Reviews* 53 (1): 63–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>.
- Knopik, Valerie S., Jenae M. Neiderhiser, John C. DeFries, and Robert Plomin. 2017. *Behavioral Genetics*. 7th ed. New York: Worth Publishers.
- Kober, Erika Silvia, Matthias Witte, Christa Neuper, and Guilherme Wood. 2017. "Specific or Nonspecific? Evaluation of Band, Baseline, and Cognitive Specificity of Sensorimotor Rhythm- and Gamma-Based Neurofeedback" 120 (June): 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.06.005>.
- Kober, Silvia Erika, Daniela Schweiger, Matthias Witte, Johanna Louise Reichert, Peter Grieshofer, Christa Neuper, and Guilherme Wood. 2015. "Specific Effects of EEG Based Neurofeedback Training on Memory Functions in Post-Stroke Victims." *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0105-6>.
- Kober, Silvia Erika, Matthias Witte, Sandra Grinschgl, Christa Neuper, and Guilherme Wood. 2018. "Placebo Hampers Ability to Self-Regulate Brain Activity: A Double-Blind Sham-Controlled Neurofeedback Study." *NeuroImage*, no. January: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.025>.
- Konofal, Eric, Michel Lecendreux, Isabelle Arnulf, and Marie Christine Mauren. 2004. "Iron Deficiency in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 158 (12): 1113–15. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.12.1113>.
- Kosmidis, Mary H., Maria Zafiri, and Nina Politimou. 2011. "Literacy versus Formal Schooling: Influence." *Archives of Clinical Neuropsychology* 26 (7). <https://doi.org/10.1093/arclin/acr063>.
- Kropotov, Juri D. 2009. *Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy*. 1st ed. Academic Press.
- Kucyi, Aaron. 2018. "Just a Thought: How Mind-Wandering Is Represented in Dynamic Brain Connectivity." *NeuroImage* 180 (June): 505–14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.001>.

- Kutner, M, E Greenberg, Y Jin, and C Paulsen. 2006. "The Health Literacy of America's Adults: Results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy." *Education* 6.
- Lagae, Lieven. 2008. "Learning Disabilities: Definitions, Epidemiology, Diagnosis, and Intervention Strategies." *Pediatric Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2008.08.001>.
- Landerl, Karin, Barbara Fussenegger, Kristina Moll, and Edith Willburger. 2009. "Dyslexia and Dyscalculia: Two Learning Disorders with Different Cognitive Profiles." *Journal of Experimental Child Psychology* 103 (3): 309–24. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2009.03.006>.
- Landerl, Karin, and Kristina Moll. 2010. "Comorbidity of Learning Disorders: Prevalence and Familial Transmission." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 51 (3): 287–94. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02164.x>.
- Landerl, Karin, Stephan E. Vogel, and Roland H. Grabner. 2021. "Early Neurocognitive Development of Dyscalculia." In *Heterogeneous Contributions to Numerical Cognition*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817414-2.00011-7>.
- Langer, Nicolas, Claudia C Von Bastian, Helen Wirz, and Klaus Oberauer. 2013. "The Effects of Working Memory Training on Functional Brain Network Efficiency" 9. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.008>.
- Lee, Darrin J., Edwin Kulubya, Philippe Goldin, Amir Goodarzi, and Fady Girgis. 2018. "Review of the Neural Oscillations Underlying Meditation." *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00178>.
- Lee, Kerry, Swee Fong Ng, Ee Lynn Ng, and Zee Ying Lim. 2004. "Working Memory and Literacy as Predictors of Performance on Algebraic Word Problems." *Journal of Experimental Child Psychology* 89 (2). <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2004.07.001>.
- Lee, Lucy, Lee M. Harrison, and Andrea Mechelli. 2003. "A Report of the Functional Connectivity Workshop, Dusseldorf 2002." *NeuroImage* 19 (2): 457–65. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00062-4).
- Lewis, Karyn, Megan Kuhfeld, Erik Ruzek, and Andrew McEachin. 2021. "Learning during COVID-19: Reading and Math Achievement in the 2020-21 School Year." *Center for School and Student Progress*, no. July.
- Lilienfeld, Scott O., Steven Jay Lynn, John Ruscio, and Barry L. Beyerstein. 2010. *50 Great Myths of Popular Psychology: Shattering Widespread Misconceptions about Human Behavior*. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons.
- Litt, Jonathan, H. Gerry Taylor, Nancy Klein, and Maureen Hack. 2005. "Learning Disabilities in Children with Very Low Birthweight: Prevalence, Neuropsychological Correlates, and Educational Interventions." *Journal of Learning Disabilities* 38 (2): 130–41. <https://doi.org/10.1177/00222194050380020301>.
- Lohmann, Gabriele, Daniel S Margulies, Annette Horstmann, Burkhard Pleger, Joeran Lepsien, Haiko Schloegl, Michael Stumvoll, Arno Villringer, and Robert Turner. 2010. "Eigenvector Centrality Mapping for Analyzing Connectivity Patterns in fMRI Data of the Human Brain" 5 (4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010232>.
- Lopes da Silva, Fernando. 2013. "EEG and MEG: Relevance to Neuroscience." *Neuron* 80 (5): 1112–

28. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>.
- Lubar, Joel F. 1991. "Discourse on the Development of EEG Diagnostics and Biofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorders." *Biofeedback and Self-Regulation* 16 (3): 201–25. <https://doi.org/10.1007/BF01000016>.
- Lubar, Joel F., Michie Odle Swartwood, Jeffery N. Swartwood, and Phyllis H. O'Donnell. 1995. "Evaluation of the Effectiveness of EEG Neurofeedback Training for ADHD in a Clinical Setting as Measured by Changes in T.O.V.A. Scores, Behavioral Ratings, and WISC-R Performance." *Biofeedback and Self-Regulation*. <https://doi.org/10.1007/BF01712768>.
- Lubar, Joel F. 1997. "Neocortical Dynamics: Implications for Understanding the Role of Neurofeedback and Related Techniques for the Enhancement of Attention" 22 (2).
- Lubar, Judith O. 1984. "Electroencephalographic Biofeedback of S M R and Beta for Treatment of Attention Deficit Disorders in a Clinical Setting S" 9 (1).
- Luber, Bruce, and Zhi-De Deng. 2016. "Application of Non-Invasive Brain Stimulation in Psychophysiology." In *Handbook of Psychophysiology*, 116–50. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781107415782.007>.
- Luciana, Monica, Linda Lindeke, Michael Georgieff, Maria Mills, and Charles A. Nelson. 1999. "Neurobehavioral Evidence for Working-Memory Deficits in School-Aged Children with Histories of Prematurity." *Developmental Medicine and Child Neurology* 41 (8): 521–33. <https://doi.org/10.1017/S0012162299001140>.
- Luck, Steven J, and Emily S Kappenman. 2017. "Electroencephalography and Event-Related Brain Potentials."
- MacAskill, William. 2015. *Doing Good Better: Effective Altruism and a Radical New Way to Make a Difference*. London: Guardian Faber Publishing.
- Mammarella, Irene Cristina, Daniela Lucangeli, and Cesare Cornoldi. 2010. "Spatial Working Memory and Arithmetic Deficits in Children with Nonverbal Learning Difficulties." *Journal of Learning Disabilities* 43 (5): 455–68. <https://doi.org/10.1177/0022219409355482>.
- Martínez-Briones, Benito J., Thalía Fernández-Harmony, Nicolás Garófalo Gómez, Rolando J. Biscay-Lirio, and Jorge Bosch-Bayard. 2020. "Working Memory in Children with Learning Disorders: An EEG Power Spectrum Analysis." *Brain Sciences* 10 (11): 1–19. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110817>.
- Matute, Esmeralda, Olga Inozemtseva, Ana Luisa Gonzalez, and Yaira Chamorro. 2014. "La Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI): Historia y Fundamentos Teóricos de Su Validación, Un Acercamiento Práctico a Su Uso y Valor Diagnóstico." *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 14 (1): 68–95. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Maurer, Urs, Silvia Brem, and Martina Liechti. 2015. "Frontal Midline Theta Reflects Individual Task Performance in a Working Memory Task," 127–34. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0361-y>.
- McBride, Hazel E.A., and Linda S. Siegel. 1997. "Learning Disabilities and Adolescent Suicide." *Journal of Learning Disabilities* 30 (6). <https://doi.org/10.1177/002221949703000609>.
- McLean, J F, and G J Hitch. 1999. "Working Memory Impairments in Children with Specific

- Arithmetic Learning Difficulties.” *Journal of Experimental Child Psychology* 74 (3): 240–60. <https://doi.org/10.1006/jecp.1999.2516>.
- Melby-Lervåg, Monica, and Charles Hulme. 2013. “Is Working Memory Training Effective? A Meta-Analytic Review.” *Developmental Psychology* 49 (2): 270–91. <https://doi.org/10.1037/a0028228>.
- Melby-Lervåg, Monica, Thomas S. Redick, and Charles Hulme. 2016. “Working Memory Training Does Not Improve Performance on Measures of Intelligence or Other Measures of ‘Far Transfer’: Evidence From a Meta-Analytic Review.” *Perspectives on Psychological Science* 11 (4). <https://doi.org/10.1177/1745691616635612>.
- Michels, Lars, Morteza Moazami-Goudarzi, Daniel Jeanmonod, and Johannes Sarnthein. 2008. “EEG Alpha Distinguishes between Cuneal and Precuneal Activation in Working Memory.” *NeuroImage* 40 (3): 1296–1310. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.048>.
- Mitchell, Damon J, Neil McNaughton, Danny Flanagan, and Ian J Kirk. 2008. “Progress in Neurobiology Frontal-Midline Theta from the Perspective of Hippocampal “ Theta ”” 86: 156–85. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.005>.
- National Reading Panel. 2000. “Teaching Children to Read: An Evidence-Based Assessment of the Scientific Research Literature on Reading and Its Implications for Reading Instruction.” *NIH Publication No. 00-4769* 7: 35. [http://www.nichd.nih.gov/publications/nrp/upload/smallbook\\_pdf.pdf](http://www.nichd.nih.gov/publications/nrp/upload/smallbook_pdf.pdf).
- Nazari, Mohammad Ali, Elnaz Mosanezhad, Tooraj Hashemi, and Ali Jahan. 2012. “The Effectiveness of Neurofeedback Training on EEG Coherence and Neuropsychological Functions in Children With Reading Disability,” 1–8. <https://doi.org/10.1177/1550059412451880>.
- Neese, Randolph M. 2019. *Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry*. New York: Dutton.
- Neese, Randolph M., and George C. Williams. 1996. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. New York: Vintage Books.
- Nelson, Jason M., and Noel Gregg. 2012. “Depression and Anxiety among Transitioning Adolescents and College Students with ADHD, Dyslexia, or Comorbid ADHD/Dyslexia.” *Journal of Attention Disorders* 16 (3). <https://doi.org/10.1177/1087054710385783>.
- Neubauer, Aljoscha C., and Andreas Fink. 2009. “Intelligence and Neural Efficiency.” *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33 (7): 1004–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.04.001>.
- Nunez, Paul L., and Ramesh Srinivasan. 2009. *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195050387.001.0001>.
- Nunez, Paul L, Ramesh Srinivasan, Andrew F Westdorp, Ranjith S Wijesinghe, Don M. Tucker, Richard B. Silberstein, and Peter J. Cadusch. 1997. “EEG Coherency I: Statistics, Reference Electrode, Volume Conduction, Laplacians, Cortical Imaging, and Interpretation at Multiple Scales.” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 103 (5): 499–515. [https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(97\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00066-7).

- Nussbaumer, Daniela, Roland H. Grabner, and Elsbeth Stern. 2015. "Neural Efficiency in Working Memory Tasks: The Impact of Task Demand." *Intelligence*. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2015.04.004>.
- OECD. 2019. "OECD Multilingual Summaries PISA 2018 Results (Volume I) What Students Know and Can Do." *OECD Publishing I* (Volume I).
- Otero, Gloria A., Thalía Fernández, F. Bernardo Pliego-Rivero, and Gustavo G. Mendieta. 2019. "Iron Therapy Substantially Restores QEEG Maturational Lag among Iron-Deficient Anemic Infants." *Nutritional Neuroscience* 22 (5): 363–72. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1391529>.
- Otero, Gloria A., Francisco B. Pliego-Rivero, Graciela Contreras, Josefina Ricardo, and Thalía Fernández. 2004. "Iron Supplementation Brings up a Lacking P300 in Iron Deficient Children." *Clinical Neurophysiology* 115 (10). <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.008>.
- Parrott, Heather Macpherson, and Lynn E Cohen. 2020. "Advocating for Play: The Benefits of Unstructured Play in Public Schools." *School Community Journal* 30 (2): 229–54.
- Pascual-Marqui, Roberto D. 2007. "Discrete, 3D Distributed, Linear Imaging Methods of Electric Neuronal Activity. Part 1: Exact, Zero Error Localization," 1–16. <http://arxiv.org/abs/0710.3341>.
- Pascual-Marqui, Roberto D, Pascal L Faber, Toshihiko Kinoshita, Kieko Kochi, Patricia Milz, Keiichiro Nishida, and Masafumi Yoshimura. 2018. "Comparing EEG/MEG Neuroimaging Methods Based on Localization Error, False Positive Activity, and False Positive Connectivity." *BioRxiv*, 269753. <https://doi.org/10.1101/269753>.
- Paszkiel, Szczepan. 2020. *Analysis and Classification of EEG Signals for Brain-Computer Interfaces. Frontiers in Human Neuroscience*. Vol. 852. Springer, Cham. [https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-30581-9\\_2](https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-3-030-30581-9_2).
- Peng, Peng, Marcia Barnes, Cui Cui Wang, Wei Wang, Shan Li, H. Lee Swanson, William Dardick, and Sha Tao. 2018. "Meta-Analysis on the Relation between Reading and Working Memory." *Psychological Bulletin* 144 (1). <https://doi.org/10.1037/bul0000124>.
- Petrosino, Anthony, Carolyn Turpin-Petrosino, Meghan E. Hollis-Peel, and Julia G. Lavenberg. 2013. "Scared Straight and Other Juvenile Awareness Programs for Preventing Juvenile Delinquency: A Systematic Review." *Campbell Systematic Reviews* 9 (1). <https://doi.org/10.4073/csr.2013.5>.
- Pfurtscheller, G., A. Stancák Jr., and Ch. Neuper. 1996. "Event-Related Synchronization (ERS) in the Alpha Band - an Electrophysiological Correlate of Cortical Idling: A Review." *International Journal of Psychophysiology*.
- Picton W., Terence. 1992. "The P300 Wave of the Human Event-Related Potential." *Journal of Clinical Neurophysiology*. [http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/1992/10000/The\\_P300\\_Wave\\_of\\_the\\_Human\\_Event\\_Related.2.aspx%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464675](http://journals.lww.com/clinicalneurophys/Abstract/1992/10000/The_P300_Wave_of_the_Human_Event_Related.2.aspx%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1464675).
- Pinker, Steven. 1994. *The Language Instinct*. Penguin Books.
- Plomin, Robert, and Yulia Kovas. 2005. "Generalist Genes and Learning Disabilities." *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.131.4.592>.

- Popov, Tzvetan, Petia Popova, Maximilian Harkotte, Barbara Awiszus, Brigitte Rockstroh, and Gregory A. Miller. 2018. "Cross-Frequency Interactions between Frontal Theta and Posterior Alpha Control Mechanisms Foster Working Memory." *NeuroImage* 181: 728–33. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.067>.
- Purves, Dale, George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel LaMantia, Richard D. Mooney, Michael L. Platt, and Leonard E. White. 2018. *Neuroscience*.
- Redick, Thomas S., Zach Shipstead, Tyler L. Harrison, Kenny L. Hicks, David E. Fried, David Z. Hambrick, Michael J. Kane, and Randall W. Engle. 2013. "No Evidence of Intelligence Improvement after Working Memory Training: A Randomized, Placebo-Controlled Study." *Journal of Experimental Psychology: General* 142 (2). <https://doi.org/10.1037/a0029082>.
- Reichert, Johanna Louise, Silvia Erika Kober, Christa Neuper, and Guilherme Wood. 2015. "Resting-State Sensorimotor Rhythm (SMR) Power Predicts the Ability to up-Regulate SMR in an EEG-Instrumental Conditioning Paradigm." *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.032>.
- Reiner, Miriam, John Gruzelier, Panagiotis D. Bamidis, and Tibor Auer. 2018. "The Science of Neurofeedback: Learnability and Effects." *Neuroscience* 378: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.04.024>.
- Riesco-Matías, Pablo, José Ramón Yela-Bernabé, Antonio Crego, and Elena Sánchez-Zaballos. 2021. "What Do Meta-Analyses Have to Say About the Efficacy of Neurofeedback Applied to Children With ADHD? Review of Previous Meta-Analyses and a New Meta-Analysis." *Journal of Attention Disorders* 25 (4): 473–85. <https://doi.org/10.1177/1087054718821731>.
- Rippon, Georgina, and Nicola Brunswick. 2000. "Trait and State EEG Indices of Information Processing in Developmental Dyslexia." *International Journal of Psychophysiology* 36 (3): 251–65. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00075-1](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00075-1).
- Ritchie, Stuart J., and Elliot M. Tucker-Drob. 2018. "How Much Does Education Improve Intelligence? A Meta-Analysis." *Psychological Science*, 095679761877425. <https://doi.org/10.1177/0956797618774253>.
- Roca-Stappung, Milene, Thalía Fernández, Jorge Bosch-Bayard, Thalía Harmony, and Josefina Ricardo-Garcell. 2017. "Electroencephalographic Characterization of Subgroups of Children with Learning Disorders." *PLoS ONE* 12 (7): 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179556>.
- Ros, Tomas, Stefanie Enriquez-Geppert, Vadim Zotev, Kymberly D. Young, Guilherme Wood, Susan Whitfield-Gabrieli, Feng Wan, et al. 2020. "Consensus on the Reporting and Experimental Design of Clinical and Cognitive-Behavioural Neurofeedback Studies (CRED-Nf Checklist)." *Brain* 143 (6): 1674–85. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa009>.
- Rosenberg, Monica D., Steven A. Martinez, Kristina M. Rapuano, May I. Conley, Alexandra O. Cohen, M. Daniela Cornejo, Donald J. Hagler, et al. 2020. "Behavioral and Neural Signatures of Working Memory in Childhood." *Journal of Neuroscience* 40 (26): 5090–5104. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2841-19.2020>.
- Rotzer, S., T. Loenneker, K. Kucian, E. Martin, P. Klaver, and M. von Aster. 2009. "Dysfunctional Neural Network of Spatial Working Memory Contributes to Developmental Dyscalculia." *Neuropsychologia* 47 (13): 2859–65.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.009>.

- Rypma, Authors Bart, Jeffrey S. Berger, and Mark D'Esposito. 2002. "The Influence of Working-Memory Demand and Subject Performance on Prefrontal Cortical Activity." *Journal of Cognitive Neuroscience*. <https://doi.org/10.1162/08989290260138627>.
- Sahakian, Barbara J., Annette B. Bruhl, Jennifer Cook, Clare Killikelly, George Savulich, Thomas Piercy, Sepehr Hafizi, et al. 2015. "The Impact of Neuroscience on Society: Cognitive Enhancement in Neuropsychiatric Disorders and in Healthy People." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370 (1677). <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0214>.
- Sakkalis, V. 2011. "Review of Advanced Techniques for the Estimation of Brain Connectivity Measured with EEG/MEG." *Computers in Biology and Medicine* 41 (12). <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.06.020>.
- Sala, Giovanni, N. Deniz Aksayli, K. Semir Tatlidil, Tomoko Tatsumi, Yasuyuki Gondo, and Fernand Gobet. 2019. "Near and Far Transfer in Cognitive Training: A Second-Order Meta-Analysis." *Collabra: Psychology* 5 (1). <https://doi.org/10.1525/collabra.203>.
- Sala, Giovanni, and Fernand Gobet. 2017. "Does Far Transfer Exist? Negative Evidence from Chess, Music, and Working Memory Training." *Current Directions in Psychological Science* 26 (6): 515–20. <https://doi.org/10.1177/0963721417712760>.
- . 2020. "Working Memory Training in Typically Developing Children: A Multilevel Meta-Analysis." *Psychonomic Bulletin and Review* 27 (3). <https://doi.org/10.3758/s13423-019-01681-y>.
- Sarnthein, J., H. Petsche, P. Rappelsberger, G. L. Shaw, and A. von Stein. 1998. "Synchronization between Prefrontal and Posterior Association Cortex during Human Working Memory." *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.7092>.
- Schabus, Manuel, Hermann Griessenberger, Maria-teresa Gnjezda, and Dominik P J Heib. 2017. "Better than Sham? – A Double-Blind Placebo-Controlled Neurofeedback Study in Primary Insomnia," 1–11.
- Schabus, Manuel, Hermann Griessenberger, Maria-teresa Gnjezda, Dominik P J Heib, Malgorzata Wislowska, and Kerstin Hoedlmoser. 2017. "Better than Sham? A Double-Blind Placebo-Controlled Neurofeedback Study in Primary Insomnia." <https://doi.org/10.1093/awx033>.
- Schabus, Manuel, Dominik P.J. Heib, Julia Lechinger, Hermann Griessenberger, Wolfgang Klimesch, Annedore Pawlizki, Alexander B Kunz, Barry M Sterman, and Kerstin Hoedlmoser. 2014. "Enhancing Sleep Quality and Memory in Insomnia Using Instrumental Sensorimotor Rhythm Conditioning." *Biological Psychology* 95 (1): 126–34. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.020>.
- Schapkin, Sergei A., Jonas Raggatz, Markus Hillmert, and Irina Böckelmann. 2020. "EEG Correlates of Cognitive Load in a Multiple Choice Reaction Task." *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 80 (1): 76–89. <https://doi.org/10.21307/ane-2020-008>.
- Schoenberg, Poppy L.A., and Anthony S. David. 2014. "Biofeedback for Psychiatric Disorders: A Systematic Review." *Applied Psychophysiology Biofeedback* 39 (2): 109–35. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9246-9>.

- Schomer, Donald L, and Fernando H Lopes Da Silva. 2011. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. Book.*
- Schönenberg, Michael, Eva Wiedemann, Alexander Schneidt, Jonathan Scheeff, Alexander Logemann, Philipp M. Keune, and Martin Hautzinger. 2017. "Neurofeedback, Sham Neurofeedback, and Cognitive-Behavioural Group Therapy in Adults with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Triple-Blind, Randomised, Controlled Trial." *The Lancet Psychiatry* 4 (9): 673–84. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30291-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30291-2).
- Schuchardt, Kirsten, Ann-Katrin Bockmann, Galina Bornemann, and Claudia Maehler. 2013. "Working Memory Functioning in Children With Learning Disorders and Specific Language Impairment." *Topics in Language Disorders* 33 (4): 298–312. <https://doi.org/10.1097/01.TLD.0000437943.41140.36>.
- Schuchardt, Kirsten, Claudia Maehler, and Marcus Hasselhorn. 2008. "Working Memory Deficits in Children with Specific Learning Disorders." *Journal of Learning Disabilities* 41 (6): 514–23. <https://doi.org/10.1177/0022219408317856>.
- Seitz, Benjamin M., Athena Aktipis, David M. Buss, Joe Alcock, Paul Bloom, Michele Gelfand, Sam Harris, et al. 2020. "The Pandemic Exposes Human Nature: 10 Evolutionary Insights." *Proceedings of the National Academy of Sciences.*
- Semrud-Clikeman, Margaret. 2005. "Neuropsychological Aspects for Evaluating Learning Disabilities." *Communication Disorders Quarterly* 26 (4): 242–47. <https://doi.org/10.1177/15257401050260040601>.
- Seth, Anil K., Adam B. Barrett, and Lionel Barnett. 2015. "Granger Causality Analysis in Neuroscience and Neuroimaging." *Journal of Neuroscience* 35 (8): 3293–97. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4399-14.2015>.
- Shaywitz, Sally E., Jack M. Fletcher, John M. Holahan, Abigail E. Shneider, Karen E. Marchione, Karla K. Stuebing, David J. Francis, Kenneth R. Pugh, and Bennett A. Shaywitz. 1999. "Persistence of Dyslexia: The Connecticut Longitudinal Study at Adolescence." *Pediatrics* 104 (6). <https://doi.org/10.1542/peds.104.6.1351>.
- Shaywitz, Sally, and Jonathan Shaywitz. 2020. *Overcoming Dyslexia: Completely Revised and Updated.* Edited by Alfred A. Knopf. Second. New York: Penguin Random House LLC.
- Siegel, L S, and E B Ryan. 1989. "The Development of Working Memory in Normally Achieving and Subtypes of Learning Disabled Children." *Child Development* 60 (4): 973–80. <https://doi.org/10.2307/1131037>.
- Silva-Pereyra, Juan, Thalía Fernández, Thalía Harmony, Jorge Bernal, Lídice Galán, Lourdes Díaz-Comas, Antonio Fernández-Bouzas, et al. 2001. "Delayed P300 during Sternberg and Color Discrimination Tasks in Poor Readers." *International Journal of Psychophysiology* 40 (1): 17–32. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00123-9](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00123-9).
- Simons, Daniel J., Walter R. Boot, Neil Charness, Susan E. Gathercole, Christopher F. Chabris, David Z. Hambrick, and Elizabeth A.L. Stine-Morrow. 2016. "Do 'Brain-Training' Programs Work?" *Psychological Science in the Public Interest, Supplement* 17 (3): 103–86. <https://doi.org/10.1177/1529100616661983>.
- Singh, Yogesh, Jayvardhan Singh, Ratna Sharma, and Anjana Talwar. 2015. "FFT Transformed Quantitative EEG Analysis of Short Term Memory Load." *Annals of Neurosciences* 22 (3).

<https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.220308>.

- Sitaram, Ranganatha, Tomas Ros, Luke Stoeckel, Sven Haller, Frank Scharnowski, Jarrod Lewis-Peacock, Nikolaus Weiskopf, et al. 2017. "Closed-Loop Brain Training: The Science of Neurofeedback." *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.164>.
- Spironelli, C., B. Penolazzi, C. Vio, and A. Angrilli. 2006. "Inverted EEG Theta Lateralization in Dyslexic Children during Phonological Processing." *Neuropsychologia* 44 (14): 2814–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.009>.
- Srinivasan, Ramesh, William R Winter, and Paul L Nunez. 2006. "Source Analysis of EEG Oscillations Using High-Resolution EEG and MEG." *Progress in Brain Research* 159 (2006): 29–42. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59003-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59003-X).
- Stanley, Patricia D., Yong Dai, and Rebecca F. Nolan. 1997. "Differences in Depression and Self-Esteem Reported by Learning Disabled and Behavior Disordered Middle School Students." *Journal of Adolescence* 20 (2). <https://doi.org/10.1006/jado.1996.0079>.
- Stephan, Klaas Enno, and Karl J Friston. 2010. "Analyzing Effective Connectivity with FMRI." *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science* 1 (3): 446–59. <https://doi.org/10.1002/wcs.58.Analyzing>.
- Sterman, M. B., and L. Friar. 1972. "Suppression of Seizures in an Epileptic Following Sensorimotor EEG Feedback Training." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 33 (1): 89–95. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(72\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(72)90028-4).
- Sterman, M. B., S. J. Goodman, and R. A. Kovalesky. 1978. "Effects of Sensorimotor EEG Feedback Training on Seizure Susceptibility in the Rhesus Monkey." *Experimental Neurology* 62 (3): 735–47. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(78\)90281-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(78)90281-9).
- Sterman, M. B., L. R. Macdonald, and R. K. Stone. 1974. "Biofeedback Training of the Sensorimotor Electroencephalogram Rhythm in Man: Effects on Epilepsy." *Epilepsia* 15: 395–416.
- Sterman, M B, R W Lopresti, and M D Fairchild. 2010. "Electroencephalographic and Behavioral Studies of Monomethyl Hydrazine Toxicity in the Cat." *Journal of Neurotherapy* 14 (4): 293–300. <https://doi.org/10.1080/10874208.2010.523367>.
- Sterman, M B, and Lynda M Thompson. 2013. "Neurofeedback for Seizure Disorders: Origins, Mechanisms and Best Practices." In *Clinical Neurotherapy: Application of Techniques for Treatment*, 301–19. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396988-0.00012-X>.
- Sterman, M Barry, and Tobias Egner. 2006. "Foundation and Practice of Neurofeedback for the Treatment of Epilepsy." *Applied Psychophysiology Biofeedback*. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9002-x>.
- Sterman, Maurice B, Richard C Howe, and Lorraine R Macdonald. 1970. "Facilitation of Spindle-Burst Sleep by Conditioning of Electroencephalographic Activity While Awake." *Science* 167 (3921): 1146–48. <https://doi.org/10.1126/science.167.3921.1146>.
- Sternberg, S. 1969. "Memory-Scanning: Mental Processes Revealed by Reaction-Time Experiments." *American Scientist*. <https://doi.org/10.1037/10814-012>.
- Stiles, Joan, and Terry L. Jernigan. 2010. "The Basics of Brain Development." *Neuropsychology Review* 20 (4): 327–48. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>.

- Stipacek, A., R. H. Grabner, C. Neuper, A. Fink, and A. C. Neubauer. 2003. "Sensitivity of Human EEG Alpha Band Desynchronization to Different Working Memory Components and Increasing Levels of Memory Load." *Neuroscience Letters* 353 (3): 193–96. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2003.09.044>.
- Stone, Rebecca, Thomas de Hoop, Andrea Coombes, and Pooja Nakamura. 2020. "What Works to Improve Early Grade Literacy in Latin America and the Caribbean? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Campbell Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/cl2.1067>.
- Suckling, John, and Ed Bullmore. 2004. "Permutation Tests for Factorially Designed Neuroimaging Experiments." *Hum. Brain Mapp* 22: 193–205. <https://doi.org/10.1002/hbm.20027>.
- Swanson, H. Lee. 2015. *Intelligence, Working Memory, and Learning Disabilities. Cognition, Intelligence, and Achievement: A Tribute to J. P. Das*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410388-7.00010-5>.
- . 2020. "Specific Learning Disabilities as a Working Memory Deficit." In *Handbook of Educational Psychology and Students with Special Needs*. <https://doi.org/10.4324/9781315100654-3>.
- Swanson, H. Lee, and Maureen Hoskyn. 1998. "Experimental Intervention Research on Students with Learning Disabilities: A Meta-Analysis of Treatment Outcomes." *Review of Educational Research* 68 (3). <https://doi.org/10.3102/00346543068003277>.
- Swanson, H. Lee. 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 (1): 1–31. <https://doi.org/10.1006/jecp.1998.2477>.
- Swanson, H L, and C Sachse-Lee. 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 (3): 294–321. <https://doi.org/10.1006/jecp.2000.2587>.
- Tallon-Baudry, Catherine, Olivier Bertrand, Franck Peronnet, and Jacques Pernier. 1998. "Induced  $\gamma$ -Band Activity during the Delay of a Visual Short-Term Memory Task in Humans." *Journal of Neuroscience* 18 (11): 4244–54. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.18-11-04244.1998>.
- Tan, Gabriel, John Thornby, D Corydon Hammond, Ute Strehl, Brittany Canady, Kelly Arnemann, David A Kaiser, and Kev Words. 2009. "Meta-Analysis of EEG Biofeedback in Treating Epilepsy" 4 (145): 173–79.
- Thatcher, R. W., P. J. Krause, and M. Hrybyk. 1986. "Cortico-Cortical Associations and EEG Coherence: A Two-Compartmental Model." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 64 (2): 123–43. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90107-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90107-0).
- Thatcher, Robert W., Duane M. North, and Carl J. Biver. 2008. "Development of Cortical Connections as Measured by EEG Coherence and Phase Delays." *Human Brain Mapping* 29 (12): 1400–1415. <https://doi.org/10.1002/hbm.20474>.
- Thibault, Robert T., Michael Lifshitz, Niels Birbaumer, Michael Lifshitz, Niels Birbaumer, and Amir Raz. 2015. "Brain Imaging: Clinical Science and Fad in the Service of Mental Disorders." *Psychotherapy and Psychosomatics* 84 (4): 193–207.

- Thibault, Robert T. 2016. "Neurofeedback: The Power of Psychosocial Therapeutics" 0366 (November). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30326-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30326-1).
- Thibault, Robert T, Michael Lifshitz, Niels Birbaumer, and Amir Raz. 2015. "Neurofeedback, Self-Regulation, and Brain Imaging: Clinical Science and Fad in the Service of Mental Disorders." *Psychotherapy and Psychosomatics* 84 (4): 193–207. <https://doi.org/10.1159/000371714>.
- Thibault, Robert T, Michael Lifshitz, and Amir Raz. 2016. "The Self-Regulating Brain and Neurofeedback: Experimental Science and Clinical Promise." *Cortex*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.024>.
- Thibault, Robert T, and Amir Raz. 2016. "When Can Neurofeedback Join the Clinical Armamentarium?" *The Lancet Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30040-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30040-2).
- Thomason, Moriah E., Elizabeth Race, Brittany Burrows, Susan Whitfield-Gabrieli, Gary H. Glover, and John D.E. Gabrieli. 2009. "Development of Spatial and Verbal Working Memory Capacity in the Human Brain." *Journal of Cognitive Neuroscience* 21 (2). <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21028>.
- Todd, Brenda K., Rico A. Fischer, Steven Di Costa, Amanda Roestorf, Kate Harbour, Paul Hardiman, and John A. Barry. 2018. "Sex Differences in Children's Toy Preferences: A Systematic Review, Meta-Regression, and Meta-Analysis." *Infant and Child Development* 27 (2). <https://doi.org/10.1002/icd.2064>.
- Tsang, Jessica M., Robert F. Dougherty, Gayle K. Deutsch, Brian A. Wandell, and Michal Ben-Shachar. 2009. "Frontoparietal White Matter Diffusion Properties Predict Mental Arithmetic Skills in Children." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (52). <https://doi.org/10.1073/pnas.0906094106>.
- Valdes-Sosa, Pedro A., Alard Roebroeck, Jean Daunizeau, and Karl Friston. 2011. "Effective Connectivity: Influence, Causality and Biophysical Modeling." *NeuroImage* 58 (2): 339–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.058>.
- Vollebregt, Madelon A, Martine Van Dongen-Boomsma, Jan K Buitelaar, and Dorine Slaats-Willemsse. 2014. "Does EEG-Neurofeedback Improve Neurocognitive Functioning in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? A Systematic Review and a Double-Blind Placebo-Controlled Study." *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 55 (5): 460–72. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12143>.
- Wang, Jinn Rong, and Shulan Hsieh. 2013. "Neurofeedback Training Improves Attention and Working Memory Performance." *Clinical Neurophysiology* 124 (12): 2406–20. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.020>.
- Wang, Ruimin, Risako Kamezawa, Aiko Watanabe, and Keiji Iramina. 2017. "EEG Alpha Power Change during Working Memory Encoding in Adults with Different Memory Performance Levels." *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 982–85. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8036990>.
- Wechsler, David. 2005. "Escala de Inteligencia de Wechsler Para Niños-IV." *Publicaciones de Psicología Aplicada*.
- Weerdt, Frauke De, Annemie Desoete, and Herbert Roeyers. 2013. "Working Memory in Children with Reading Disabilities and/or Mathematical Disabilities." *Journal of Learning Disabilities*

- 46 (5): 461–72. <https://doi.org/10.1177/0022219412455238>.
- Wikipedia contributors. 2021a. “Functional Illiteracy.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 1, 2021. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Functional\\_illiteracy&oldid=1047628119](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Functional_illiteracy&oldid=1047628119).
- . 2021b. “Knowledge Worker.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 5, 2021. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Knowledge\\_worker&oldid=1048413516](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Knowledge_worker&oldid=1048413516).
- . 2021c. “Proximate and Ultimate Causation.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 13, 2021. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Proximate\\_and\\_ultimate\\_causation&oldid=1049766264](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Proximate_and_ultimate_causation&oldid=1049766264).
- . 2021d. “Information Age.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 20, 2021. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Information\\_Age&oldid=1050903674](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Information_Age&oldid=1050903674).
- . 2021e. “Automation.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 25, 2021. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Automation&oldid=1051778802>.
- . 2021f. “Neuroenhancement.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 26, 2021. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Neuroenhancement&oldid=1051876700>.
- . 2021g. “Gamification.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. October 27, 2021. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Gamification&oldid=1052040131>.
- . 2021h. “Argument to Moderation.” Wikipedia, The Free Encyclopedia. November 10, 2021. [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Argument\\_to\\_moderation&oldid=1054563820](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Argument_to_moderation&oldid=1054563820).
- Willcutt, Erik G., and Bruce F. Pennington. 2000. “Psychiatric Comorbidity in Children and Adolescents with Reading Disability.” *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 41 (8): 1039–48. <https://doi.org/10.1017/S0021963099006368>.
- Willcutt, Erik G, Stephen A Petrill, Sarah Wu, Richard Boada, John C Defries, Richard K Olson, and Bruce F Pennington. 2013. “Comorbidity between Reading Disability and Math Disability: Concurrent Psychopathology, Functional Impairment, and Neuropsychological Functioning.” *Journal of Learning Disabilities* 46 (6): 500–516. <https://doi.org/10.1177/0022219413477476>.
- Wilson, Anna J., Stuart G. Andrewes, Helena Struthers, Victoria M. Rowe, Rajna Bogdanovic, and Karen E. Waldie. 2015. “Dyscalculia and Dyslexia in Adults: Cognitive Bases of Comorbidity.” *Learning and Individual Differences* 37. <https://doi.org/10.1016/j.lindif.2014.11.017>.
- Witte, Matthias, Silvia Erika Kober, and Guilherme Wood. 2018. “Noisy but Not Placebo: Defining Metrics for Effects of Neurofeedback,” no. March: 1–3. <https://doi.org/10.1093/brain/awy060>.
- Wong, Chee Wai, Andrew Tsai, Jost B. Jonas, Kyoko Ohno-Matsui, James Chen, Marcus Ang, and Daniel Shu Wei Ting. 2021. “Digital Screen Time During the COVID-19 Pandemic: Risk for a Further Myopia Boom?” *American Journal of Ophthalmology* 223. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.07.034>.
- Worsley, KJ, JE Taylor, F Carbonell, MK Chung, E Duerden, B Bernhardt, O Lyttelton, M Boucher,

- and AC Evans. 2009. "SurfStat: A Matlab Toolbox for the Statistical Analysis of Univariate and Multivariate Surface and Volumetric Data Using Linear Mixed Effects Models and Random Field Theory." *NeuroImage* 47 (July): S102. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(09\)70882-1](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(09)70882-1).
- Wyrwicka, Wanda, and Maurice B. Serman. 1968. "Instrumental Conditioning of Sensorimotor Cortex EEG Spindles in the Waking Cat." *Physiology and Behavior* 3 (5): 703–7. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(68\)90139-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(68)90139-X).
- Ya, Miao, Wang Xun, Li Wei, He Ting, Yan Hong, and Zhong Yuan. 2015. "Is the Electroencephalogram Power Spectrum Valuable for Diagnosis of the Elderly with Cognitive Impairment?" *International Journal of Gerontology* 9 (4): 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijge.2014.07.001>.
- Zamora, Leona, David Corina, and George Ojemann. 2016. "Human Temporal Cortical Single Neuron Activity during Working Memory Maintenance." *Neuropsychologia* 86: 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.004>.
- Zelazo, P.D., Blair, C.B., Willoughby, M. 2016. "Executive Function: Implications for Education. NCER 2017-2000." *National Center for Education Research*.
- Zhao, Xiaojie, Xiaoyun Li, and Li Yao. 2017. "Localized Fluctuant Oscillatory Activity by Working Memory Load: A Simultaneous EEG-fMRI Study." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 11 (October): 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00215>.
- Zoefel, Benedikt, René J Huster, and Christoph S Herrmann. 2011. "Neurofeedback Training of the Upper Alpha Frequency Band in EEG Improves Cognitive Performance." *NeuroImage* 54 (2): 1427–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.078>.