

Análisis comparativo de los estudios mediante técnicas de diagnóstico por la imagen del cerebro entre menores y personas adultas con dislexia del desarrollo



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Alonso Alejandro Seguel Contreras

Dirigido por

Susana Pilar Gaytán Guía

Máster Universitario Oficial de Fisiología y Neurociencias

Universidad de Sevilla

Noviembre, 2023

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	1/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



AGRADECIMIENTOS

En este momento trascendental de mi camino académico, quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que han sido fundamentales para llevar a cabo este Trabajo de Fin de Máster. Sus apoyos incondicionales y el ánimo que me transmitido día a día han enriquecido este proceso de aprendizaje de una manera sin igual.

En primer lugar agradezco a Dios la oportunidad de poder vivir esta experiencia a miles de kilómetros de mi hogar, si bien estar lejos de Chile ha sido un algo difícil, todo este esfuerzo ha valido la pena, y se ha convertido en una experiencia personal y académica que me ha permitido interactuar con diversos enfoques y culturas, enriqueciendo así mi comprensión y visión del mundo, y no está demás decir que esta experiencia siempre la llevaré en mi memoria.

También quiero agradecer a mi familia, mi padre, mi madre, mis hermanas, mis sobrinos, mi abuelo, a mi cuñado y a mi novia por ser una fuente constante de inspiración y apoyo, convirtiéndose en un motor importante que me ha impulsado a superar ciertos obstáculos que se han interpuesto durante todo este tiempo.

A mi tutora, Susana Gaytán, quiero expresarle mi más sincero agradecimiento. Su guía, experiencia, paciencia y compromiso han sido importantes para dar forma y pulir este trabajo. Y también extender mi agradecimiento a mis amigos y amigas, tanto a los de Chile como a los que he conocido en tierras Sevillanas, han sido mi red de apoyo durante todo este viaje, los momentos de distracción, las conversaciones profundas y esa mirada transversal de la vida han sido un recordatorio constante sobre importancia de que siempre hay alguien que te quiere y que está para ti.

Todas las personas que han estado conmigo este proceso ha dejado una huella imborrable en mi formación y en este trabajo. Espero que este logro sea una forma modesta de retribuirles parte de lo mucho que me han dado.

¡Muchas Gracias!

**CITAS GENERADAS A TRAVES DE MENDELEY*

- 2 -

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	2/39



RESUMEN

Pese a que existen ciertas evidencias que apuntan a la existencia de alteraciones y cambios cerebrales en sujetos con DD, persisten interrogantes sobre cuáles de dichas alteraciones cerebrales específicas contribuyen de forma más relevante a la aparición de estos síntomas. Es necesario determinar si todas las personas diagnosticadas con DD presentan modificaciones cerebrales comunes, o si existen diferencias identificables entre distintos grupos de población, teniendo en consideración factores esenciales como lo son la edad y el género. En este contexto, una revisión exhaustiva y comparativa de los datos existentes, debe ayudar a identificar posibles anomalías cerebrales (mediante el análisis de estudios de diagnóstico a través de la imagen). El análisis de estos datos en relación a el rendimiento de regiones cerebrales específicas y la edad no demuestran grandes diferencias cuando se asocian a una hipoactivación pero, si existen diferencias relevantes al momento de vincular esta comparativa con el volumen de materia gris, como también en relación a los niveles de neurometabolitos en la lectura de personas con DD. La relación de la DD con el género es un tema importante dado el sesgo que tiene gran número de estudios que no demarcan el sexo de la población que participa, al considerar esto en las comparativas se encuentran diferencias significativas en cuanto al funcionamiento cerebral que podrían dar pie a entender la red de lectura de otra manera como también en beneficiar a futuras propuestas de abordaje terapéutico para este trastorno.

ABSTRACT

Although there is some evidence pointing to the existence of brain alterations and changes in subjects with DD, questions remain as to which of these specific brain alterations contribute most significantly to the onset of these symptoms. It is necessary to determine whether all persons diagnosed with DD present common brain modifications, or whether there are identifiable differences between different population groups, taking into consideration essential factors such as age and gender. In this context, a comprehensive and comparative review of existing data should help to identify possible brain abnormalities (by analysis of diagnostic imaging studies). The analysis of these data in relation to the performance of specific brain regions and age does not show large differences when associated with hypoactivation, but there are relevant differences when linking this comparison to gray matter volume, as well as in relation to neurometabolite levels in the reading of people with DD. The relationship of DD with gender is an important issue given the bias that has a large number of studies that do not demarcate the sex of the population that participates, when considering this in the comparisons there are significant differences in terms of brain functioning that could give rise to understand the reading network in another way as well as benefiting the reading network.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	3/39



ÍNDICE

RESUMEN	- 3 -
ABSTRACT	- 3 -
1. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	- 5 -
OBJETIVOS GENERALES	- 5 -
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	- 5 -
2. INTRODUCCIÓN.....	- 6 -
3. NEUROFISIOLOGÍA DE LA LECTURA	- 7 -
3.1 Red de la lectura.....	- 8 -
3.2 Técnicas de estudios por imagen en el proceso lector	- 11 -
3.2.2 <i>Resonancia magnética potenciada en difusión</i>	<i>- 12 -</i>
3.2.3 <i>Tomografía por emisión de positrones.....</i>	<i>- 12 -</i>
3.2.4 <i>Morfometría basada en vóxeles.....</i>	<i>- 13 -</i>
3.2.5 <i>Espectroscopía de resonancia magnética</i>	<i>- 13 -</i>
4. LA DISLEXIA: DIAGNÓSTICO E INCIDENCIA A LO LARGO DE LA VIDA	- 14 -
4.1 Caracterización de la dislexia del desarrollo	- 15 -
4.2 Hallazgos comparativos a través de técnicas de diagnóstico por imagen entre menores y personas adultas con DD.....	- 18 -
4.2.1 <i>Análisis comparativo de los circuitos de lectura a través de modelos de desarrollo de la DD (que implican a la corteza temporal izquierda)</i>	<i>- 19 -</i>
4.2.2 <i>Comparación de regiones determinantes e influencias del volumen cerebral en el diagnóstico de la DD.....</i>	<i>- 23 -</i>
4.2.3 <i>Aproximaciones experimentales a la neuroquímica de la DD.....</i>	<i>- 25 -</i>
5. INFLUENCIAS DEL GÉNERO EN DISLEXIA DEL DESARROLLO	- 30 -
5.1 Hallazgos comparativos en diferencias de género en la DD.	- 31 -
6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS	- 34 -
7. BIBLIOGRAFÍA	- 36 -

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	4/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



1. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

OBJETIVOS GENERALES

- 1) Explicar la neurofisiología de la lectura en sujetos normotípicos y relacionarla con datos descritos en estudios de diagnóstico a través de la imagen las cuales identifiquen posibles anomalías cerebrales estructurales y funcionales que se produzcan en sujetos con dislexia del desarrollo a lo largo del ciclo vital.
- 2) Clasificar y comparar los datos encontrados sobre cómo ha evolucionado durante el desarrollo las posibles anomalías detectadas tanto en la infancia como en la edad adulta de personas con dislexia, distinguiendo estructural y funcionalmente, las zonas cerebrales que se encuentran alteradas concretamente.
- 3) Explorar los datos de investigación existentes sobre la influencia del sexo/género en la manifestación de dislexia del desarrollo, y describir si existen posibles anomalías cerebrales que se puedan demostrar como diferenciales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.1 Identificar los circuitos cerebrales implicados en la lectura en sujetos normotípicos
- 1.2 Determinar las estructuras cerebrales alteradas que se relacionan con la aparición de la dislexia.
 - 2.1 Realizar un estudio comparativo de las diferencias morfo-fisiológicas encontradas a lo largo de las diferentes etapas de la vida del sujeto que presenta dislexia.
 - 2.2 Identificar diferencias en las alteraciones neuroquímicas a lo largo del ciclo vital de las personas diagnosticadas con dislexia.
- 3.1 Determinar las diferencias de las manifestaciones de problemas de dislexia en relación al sexo/género de la persona.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	5/39



2. INTRODUCCIÓN

Se denomina dislexia aquella dificultad de aprendizaje que afecta al proceso de lectoescritura. Este problema es de carácter específico y persistente. Típicamente, se ha diferenciado una dislexia adquirida (que sobreviene tras una lesión cerebral concreta) de aquella que se denomina dislexia evolutiva o del desarrollo, la cual se presenta en pacientes que de forma innata tienen dificultades para alcanzar una correcta destreza lectora.

En vista de ello, la comunidad científica respalda plenamente el concepto de dislexia del desarrollo (DD) como un trastorno de naturaleza neurobiológica que se caracteriza por un impedimento para la lectura persistente, el cual no puede explicarse por déficits motrices, sensoriales, dificultades cognitivas, falta de motivación o falta de instrucción en la lectura (D'mello y Gabrieli, 2018; Majeed et al., 2021).

No obstante, y pese a que existen ciertas evidencias que apuntan a la existencia de alteraciones y cambios cerebrales en sujetos con DD, persisten interrogantes sobre cuáles de dichas alteraciones cerebrales específicas contribuyen de forma más relevante a la aparición de estos síntomas. Además, es necesario determinar si todas las personas diagnosticadas con DD presentan modificaciones cerebrales comunes, o si existen diferencias identificables entre distintos grupos de población.

En este contexto, en las últimas décadas, se han reunido datos significativos sobre los mecanismos neurales de lectura normotípica y atípica, lo que ha permitido examinar en detalle las diferentes dificultades que pueden establecerse durante la adquisición de la competencia lectora.

Estos hallazgos se han centrado, por ejemplo, en la conectividad cerebral, demostrando la existencia de una configuración concreta de la red implicada en la mecánica de lectoescritura y la comprensión lectora. Así mismo, se ha afrontado el reto de localizar regiones cerebrales relacionadas con los déficits descritos para las personas con DD (Bailey et al., 2018). En este contexto, una revisión exhaustiva de los datos existentes, debe ayudar a identificar posibles anomalías cerebrales estructurales y funcionales (mediante el análisis de estudios de diagnóstico a través de la imagen) que se hayan podido vincular con la aparición de la sintomatología característica de sujetos con dislexia. De ser así, se podría delimitar la presencia, o no, de diferencias en las anomalías cerebrales identificadas en la infancia o en la edad adulta de la persona con DD. En paralelo, y dado que es comúnmente aceptado que los hombres son diagnosticados con dislexia con más frecuencia que las mujeres, incluso en muestras epidemiológicas, es importante explorar la influencia del sexo (como condición genética o fisiológica estrictamente) o del género (como constructo socio-cultural) en la manifestación e incluso, diagnóstico de este trastorno.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	6/39



3. NEUROFISIOLOGÍA DE LA LECTURA

Un proceso lector exitoso implica integrar de manera eficiente las señales visuales con la forma física y sonora de las palabras y el significado que se les adjudican, a través del sistema lingüístico. Para que este mecanismo funcione correctamente, se requiere una participación precisa y coordinada de una red de regiones cerebrales, entre las que figuran principalmente regiones corticales frontales, témporo-parietales y occipito-temporales (Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018; Wandell y Le, 2017).

Aunque todas estas regiones trabajen en conjunto aportando diferentes papeles fundamentales para el proceso lector, a cada una se le ha venido asignando una serie de funciones específicas, en una o en varias operaciones de la lectura, así:

- Al córtex occipitotemporal izquierdo se le ha adjudicado el desempeño de un papel crucial en el procesamiento visual automático de símbolos y cadenas de palabras impresas, como oraciones. Dentro de esta región cortical se encuentra la denominada área visual de la forma de la palabra (VWFA), que al activarse permite identificar y localizar las palabras frente a cualquier otro estímulo visual presente, como objetos, caras o animales; encontrándose específicamente en la corteza occipitotemporal ventral del hemisferio izquierdo (VOTC) (Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018; Wandell y Le, 2017).
- La región témporo-parietal izquierda del cerebro ha sido implicada en la integración intermodal entre habilidades visuales y de organización lingüística, de forma que se asocia fundamentalmente con el aprendizaje de la lectura y las habilidades fonológicas (Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018). El aprendizaje de la lectura precisa la asociación del texto (o sea la “imagen visual”) con palabras habladas (y, por tanto, con su sonido) además de unirlo con el significado que se le adjudica. Es decir, es necesario una conexión intermodal entre la entrada del estímulo visual que representa la letra impresa y el sonido que se le ha asignado a la palabra hablada (D'mello y Gabrieli, 2018; Wandell y Le, 2017). Este proceso depende de la “conciencia fonológica”, la cual se entiende como la capacidad de reconocer y manipular los sonidos que componen las palabras que pueden ser cartografiadas, según determinadas reglas ortográficas durante la lectura (D'mello y Gabrieli, 2018).
- La activación de la corteza frontal inferior izquierda se ha asociado con muchos aspectos del lenguaje y la lectura, entre las que se incluyen las habilidades de memoria de trabajo verbal o el procesamiento fonológico y semántico (Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018). Se ha descrito un cierto “papel canónico” de esta región ya que incluye al área de Broca, vinculándose así a la planificación del habla y la lectura silenciosa (D'mello y Gabrieli, 2018).

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	7/39



3.1 Red de la lectura

El acto de leer, se asocia generalmente a un estímulo visual, a excepción de las personas no videntes, las cuales igualmente pueden “leer” pero para ello utilizan el estímulo táctil (lectura en Braille). Sorprende que, independientemente de los diferentes estímulos empleados para transmitir y reconocer las palabras escritas, se ha demostrado que la corteza visual primaria es un área funcional convergente entre lectores visuales y táctiles. Por ello se han centrado aquí muchos estudios dirigidos a identificar adecuadamente la organización del circuito cerebral que subyace al proceso de la lectura (Mašić et al., 2020; Watkins et al., 2012).

Como circuito, la red de lectura (fig.1) comienza a actuar cuando la imagen de una palabra es codificada y transmitida a la corteza por un conjunto de vías paralelas a través de células ganglionares de la retina, las cuales proyectan hacia el tálamo y otras regiones subcorticales a través del nervio óptico. Las señales visuales que se dirigen al tálamo conectan específicamente con el núcleo geniculado lateral dorsal (LGN), que se encarga de la transmisión de información visual detallada y de alta calidad, permitiendo que los detalles finos de letras y palabras sean percibidos con precisión. Posteriormente, esta información se envía hacia el pulvinar mediante el colículo superior para ser entregada a regiones específicas como la corteza visual y la corteza extraestriada que serán responsables de analizar detalles visuales tales como la forma, el color y el movimiento de la imagen visual (Shi et al., 2021; Wandell y Le, 2017).

Durante el aprendizaje de la lectura, se activan estos circuitos específicos que procesan señales entre las mencionadas regiones especializadas en audición y lenguaje, de las cortezas frontal inferior, temporo-parietal y occipito-temporal del hemisferio izquierdo. Este esquema (fig.1) se sustenta en diversos hallazgos, obtenidos empleando dMRI, que han permitido dilucidar con mayor detalle el circuito de la red de lectura (Shi et al., 2021; Wandell y Le, 2017).

Por esta vía, se pudo comprobar que dicha red de lectura es sensible al procesamiento de estímulos visuales y, por lo tanto, su correcto funcionamiento se limitaría solo a lectores videntes. La activación de la corteza visual de las personas no videntes, en retos similares, utilizaría otros sistemas y estrategias sensoriales para acceder a la información escrita, por lo que la convergencia encontrada debe hacerse de otra manera. Por ejemplo, las personas lectoras videntes reciben, reconocen y procesan las letras por sus características visuales en la corteza occipital, en concreto, en la VWFA (fig.1), mientras que las personas no videntes utilizan el sistema somatosensorial, vinculado con la percepción de las letras en la lectura en Braille.

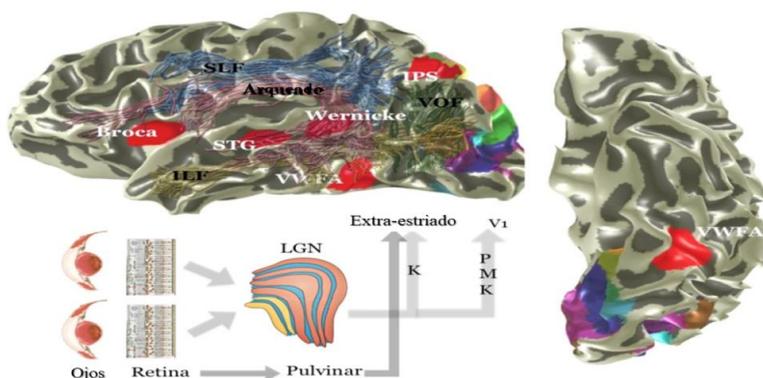
En este contexto, mediante la realización de un trabajo pionero (Watkins y cols., 2012) que analizó a personas menores de edad con ceguera congénita total, se logró demostrar que la corteza visual se redistribuye (mediante ciertos mecanismos de neuroplasticidad) para procesar información táctil, espacial, somatosensorial y del lenguaje. Se han confirmado también estos resultados en personas

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	8/39



lectoras en Braille con una ceguera “adquirida” a mayor edad. Por tanto, se ha evidenciado que la corteza visual se integra a la red de lectura de personas no videntes a través del procesamiento de información táctil, siendo muy diferente al funcionamiento correspondiente en sujetos lectores videntes, donde la corteza visual solo reconoce y procesa las letras, pero para la asignación lingüística de esta, se apoya en otras regiones cerebrales, como por ejemplo, las corteza temporo-parietal y occipito-temporal izquierdas (Mašić et al., 2020; Watkins et al., 2012).

Figura 1. Circuito de lectura



Los fotorreceptores de la retina codifican la imagen. Las células ganglionares de la retina proyectan al LGN y, a través del colículo superior, al pulvinar. Las capas parvocelular (P), magnocelular (M) y koniocelular (K) del LGN proyectan hacia la V1 y la corteza extraestriada. Las regiones visuales del pulvinar proyectan a corteza extraestriada. Los núcleos talámicos reciben entradas de la corteza. **El aprendizaje de la lectura requiere circuitos especializados que seleccionan ciertas señales para su posterior procesamiento.** Las señales visuales posteriores se transmiten al sistema auditivo y del lenguaje (superposición roja, texto blanco). Cinco regiones corticales contienen subdivisiones que se identifican sistemáticamente como activas durante la lectura: el VOTC, que incluye el VWFA; regiones dentro del surco intraparietal (IPS), que parecen ser una fuente de modulación descendente; regiones cercanas al córtex auditivo primario en la circunvolución temporal superior (STG), y las áreas de Wernicke y Broca, que están implicadas en la comprensión y producción del lenguaje respectivamente. Cuatro grandes tractos (texto en negro) terminan cerca de las regiones funcionalmente definidas y/o contienen subdivisiones con características morfológicas que difieren sistemáticamente entre los grupos de sujetos con buen y mal rendimiento lector (Wandell y Le, 2017, modificado).

Sea como fuere, parece muy contrastado que la organización y coordinación en el circuito de lectura de sujetos videntes depende de múltiples tractos de materia blanca (fascículos; fig.2) que conectan regiones corticales aledañas y distales, en donde cada tracto contribuiría a un aspecto diferente en las habilidades de lectura (Chyl et al., 2021; González, 2014; Wandell y Le, 2017). De entre las diferentes áreas exploradas, los siguientes fascículos son los de mayor relevancia para llevar a cabo la lectura de manera eficiente e, interesantemente, resultan ser también los que se han visto afectados en las manifestaciones clínicas de DD:

- El fascículo longitudinal arqueado izquierdo (AF), es relevante por su función en la integración intermodal al conectar las regiones ténporo-parietales con las regiones frontales.

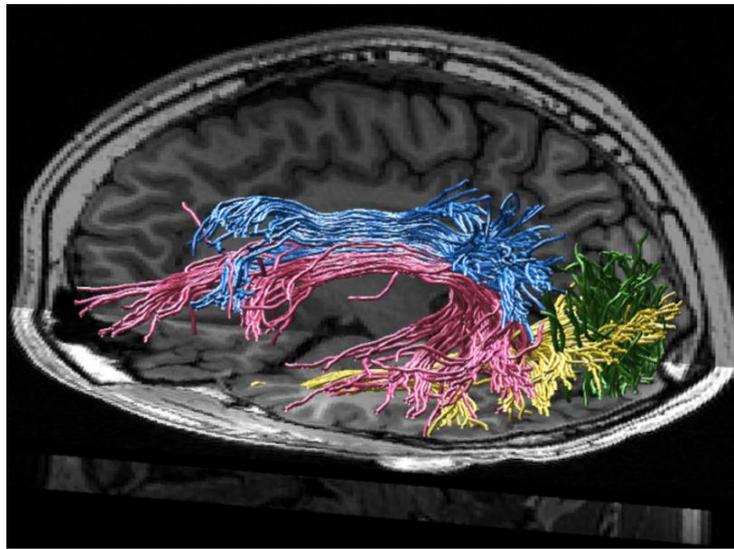
Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	9/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



Se ha postulado que una mayor conectividad de este tracto se asocia a un mejor rendimiento en habilidades de conciencia fonológica, esto hace que AF tenga un papel crucial en la integración de diferentes aspectos del lenguaje durante la lectura, y su adecuado funcionamiento es esencial para el desarrollo y éxito en la adquisición de la misma.

- Por su parte, el fascículo longitudinal inferior izquierdo (ILF) participa en la conexión de los lóbulos temporal y occipital, incluyendo el VWFA. Este tracto desempeña un papel fundamental para cartografiar la información visual de las palabras con su respectivo significado, una mayor integridad de este fascículo se asocia con mejores habilidades de lectura.

Figura 2. Tractos de materia blanca implicados en la red de lectura



Las conexiones entre regiones corticales implicadas en la lectura ayudan a organizar partes separadas del cerebro sosteniendo la denominada “red lectora”, la cual se compone de múltiples tractos de materia blanca, que incluyen al fascículo longitudinal arqueado izquierdo (AF) en color rosa, el fascículo longitudinal inferior izquierdo (ILF) en color azul, el fascículo occipital vertical (VOF) en color verde, y el fascículo longitudinal superior izquierdo (SLF) en color amarillo (De Wandell y Le, 2017, modificado).

- En cuanto al fascículo longitudinal superior izquierdo (SLF), ha sido relacionado con el encargo de conectar los lóbulos parietal y frontal, e implicado en el cartografiado de las representaciones fonémicas escritas. Se trata del proceso de escuchar e identificar los sonidos que componen una palabra. Por ejemplo, saber que la palabra **RANA** se compone de los fonemas /R/ - /A/ - /N/, /A/ precisos para la correcta planificación motora del habla o de lectura en voz alta. Esto se relaciona a su vez con la correcta planificación de la articulación de las palabras (alófonos) a nivel oral. Así, en el ejemplo propuesto, se deberá entender que, en la palabra **RANA**, el sujeto, en la letra “R”, debe realizar una vibración lingual fuerte para emitir correctamente la palabra deseada.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	10/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



- Por último, el fascículo occipital vertical (VOF) transmite señales entre regiones muy separadas como las regiones cerebrales posteriores y ventrales. En concreto, su relevancia radica en que se ha propuesto su participación en la comunicación entre VWFA y e IPS quien modula información visual de representaciones degradadas, como por ejemplo palabras tachadas o espacios inusuales, así IPS reasigna el estímulo degradado para su eliminación (Chyl et al., 2021; González, 2014; Wandell y Le, 2017).

3.2 Técnicas de estudios por imagen en el proceso lector

Ha surgido un fuerte debate auspiciado por una exhaustiva investigación que ha puesto en evidencia que muchos de los estudios publicados que emplean las técnicas de diagnóstico por la imagen podrían necesitar una profunda revisión sobre su validez (ya que generalmente involucran apenas de docenas a cientos de participantes). Esta corriente revisionista tiene que afectar, sin duda, a los hallazgos que se han realizado sobre la red lectora mediante este tipo de técnicas (Marek et al., 2022). No obstante, a día de hoy, son la principal fuente de información sobre la neuromorfología cerebral. Por tanto, los análisis de neuroimagen siguen siendo la vía más importante de identificación de los correlatos estructurales del proceso lector en sujetos normotípicos, o de los que no lo son. Las siguientes técnicas generalmente son las más utilizadas para realizar dichos análisis.

3.2.1 Resonancia magnética funcional

La resonancia magnética funcional (fMRI) es una de las técnicas más empleadas para realizar análisis por imagen, pues permite medir la activación cerebral mediante los pequeños cambios en el flujo sanguíneo producidos y, con ello, identificar patrones de señales como resultado de las exigencias de una tarea determinada (Campbell y Weber, 2022; Vu et al., 2020). Las disminuciones y aumentos de la activación funcional cerebral durante la lectura pueden correlacionarse con el fin de determinar el rendimiento de la tarea. Esta activación se mide en términos de la señal dependiente de oxígeno en sangre (BOLD) y con ello, indirectamente, indexar la actividad en una población de células cerebrales cercanas (Campbell y Weber, 2022; D'mello y Gabrieli, 2018; Vu et al., 2020).

En otras palabras, registrar ordenadamente los datos para elaborar un determinado patrón, implica utilizar la señal BOLD como una medida representativa de la actividad neuronal de una región cerebral determinada. Es importante destacar que estos cambios en la activación cerebral durante tareas concretas se pueden localizar en regiones específicas del cerebro, lo cual permite identificar la ubicación de los circuitos que subyacen a la actividad analizada, en este caso, la red de la lectura (Chyl et al., 2021; Habib, 2021; Wandell y Le, 2017). De forma complementaria, la fMRI permite la posibilidad de evaluar las características morfo-fisiológicas de la materia gris (zonas cerebrales) y la materia blanca (redes) en respuesta a las exigencias de determinadas tareas (Chyl et al., 2021; Habib, 2021; Wandell y Le, 2017).

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	11/39



En el contexto de la adquisición de la competencia lectora se ha puesto de manifiesto a través de múltiples estudios (Habib, 2021; Kujala et al., 2021; Ligges et al., 2022; McGrath y Stoodley, 2019; Wandell y Le, 2017; Yan et al., 2021) que el estado madurativo del cerebro implica cambios dinámicos en el volumen de la materia blanca y de la materia gris (GMV) a lo largo de ciclo vital, lo cual se traduce en una mayor eficacia funcional en las zonas y redes cerebrales implicadas en la lectura, permitiendo al individuo desempeñarse de manera adecuada.

3.2.2 *Resonancia magnética potenciada en difusión*

La resonancia magnética potenciada en difusión (dMRI) es una técnica no invasiva que permite explorar la organización de las estructuras cerebrales y las conexiones neuronales, analizando las propiedades y distribución de fibras nerviosas, axones y dendritas, a través de las barreras que influyen en la difusión del agua en el cerebro (Ben-Shachar et al., 2007; Shi et al., 2021; Vallejo Desviat et al., 2013; Wandell y Le, 2017). Esta difusión de moléculas de agua en los tejidos está influenciada por organizaciones celulares y las microestructuras del tejido cerebral, como las fibras de sustancia blanca o los somas neuronales. Así, cuando se aplica esta técnica, se envían señales magnéticas a diferentes direcciones dentro del cerebro, estas señales interactúan con las moléculas de agua y esto permitirá medir y trazar el movimiento. Con esta información se crean mapas de difusividad, los cuales aportan información sobre la organización de las fibras de sustancia blanca y estructuras cerebrales, permitiendo identificar las vías y conexiones entre diferentes regiones del cerebro, como las que están implicadas en el proceso lector. Además, también permite detectar cambios que puedan ser indicativos de enfermedad o lesiones (Ben-Shachar et al., 2007; Shi et al., 2021; Vallejo Desviat et al., 2013; Wandell y Le, 2017).

3.2.3 *Tomografía por emisión de positrones*

La medicina nuclear también ha aportado datos mediante la exploración de sujetos con dislexia con la tomografía por emisión de positrones (PET). PET es una técnica de imagen no invasiva, basada en el empleo de radiofármacos para la obtención de imágenes *in vivo* de procesos biológicos y bioquímicos, incluidos los cambios en la actividad neuronal. Así mismo, PET permite la realización de estudios dinámicos y llevar a cabo mediciones de actividad metabólica celular a lo largo del tiempo (Arif et al., 2020; Dufor et al., 2009; Habib, 2021, Kropotov, 2016).

En detalle, este estudio comienza con la administración al paciente de un compuesto químico llamado radiofármaco, que contiene un radionúclido el cual emite positrones que son detectados por un escáner de PET. Dicho escáner registra la posición y la cantidad de positrones detectados, siendo este registro proporcional a la actividad metabólica producida en la zona de estudio. A partir de la información obtenida se crea una imagen tridimensional que muestra la distribución del radiofármaco en el cerebro. Considerando esta información, se pueden llevar a cabo medidas cuantitativas precisas de diferentes

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	12/39



parámetros fisiológicos de gran interés, tanto desde el punto de vista diagnóstico, como de investigación básica, permitiendo ampliar el abanico de análisis del trastorno de la dislexia y proponer modelos respaldados por la actividad metabólica y bioquímica del cerebro (Arif et al., 2020; Dufor et al., 2009; Habib, 2021, Kropotov, 2016).

3.2.4 Morfometría basada en vóxeles

La morfometría basada en vóxeles (VBM) ha sido utilizada para investigar la red de lectura en individuos con DD, por su aportación a la identificación de diferencias de volumen de la materia gris y blanca en el cerebro. No en vano, las investigaciones sobre el origen neuroanatómico de este trastorno han revelado, consistentemente, una reducción en el volumen cerebral total como uno de los hallazgos más contrastados en relación a las alteraciones de la DD (Kujala et al., 2021).

La VBM permite cuantificar los cambios en la morfología cerebral local, dividiendo el cerebro en pequeños elementos tridimensionales, llamados vóxeles, los cuales son la unidad básica de medida en las imágenes de resonancia magnética estructural (Kujala et al., 2021; Ligges et al., 2022). El proceso de análisis consiste, primero, en la obtención de imágenes de resonancia magnética estructural de alta resolución del cerebro. Estas imágenes contienen información detallada sobre la anatomía cerebral. A continuación, se aplica un algoritmo de segmentación para resaltar diferentes tejidos cerebrales, como las sustancias blanca y gris, lo que permite delimitar las regiones de interés para su estudio. Ya segmentadas las regiones, se realiza un análisis estadístico en cada vóxel para comparar y evaluar las diferencias morfológicas, permitiendo observar volúmenes o densidades de los tejidos cerebrales (Albajes-Eizagirre et al., 2019; Ashburner y Friston, 2000). De este modo, la VBM proporciona medidas cuantitativas y localizadas de cambios estructurales del cerebro, que permiten detectar diferencias entre grupos de estudios, convirtiéndose en una herramienta interesante para el análisis de alteraciones estructurales asociadas a disfunciones neurológicas (Albajes-Eizagirre et al., 2019; Kujala et al., 2021; Ligges et al., 2022).

3.2.5 Espectroscopía de resonancia magnética

La investigación en neuroquímica cerebral también se ha enfrentado al diagnóstico de las personas con DD. En este caso, ha proporcionado evidencias interesantes con respecto a la concentración de neurometabolitos como agentes irruptores en la red de lectura y su relación con la posible etiología de este trastorno. Estas hipótesis se han ido revelando a través del uso de la espectroscopía de resonancia magnética (MRS), que, como técnica de imagen no invasiva, permite realizar el estudio de los metabolitos de un tejido de interés (Ligges et al., 2022; Prost, 2008; Del Tufo et al., 2018). La MRS permite obtener la valoración bioquímica, metabólica y funcional de los tejidos cerebrales. Para su aplicación, se utilizan secuencias especiales de resonancia magnética para medir las señales emitidas

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	13/39



por diferentes metabolitos cerebrales, como los neurotransmisores (Ligges et al., 2022; Prost, 2008; Del Tufo et al., 2018).

Se basa, por tanto, en la propiedad que cada metabolito presenta y que se denomina “firma de resonancia magnética única”. Esto significa que cuando se aplique un campo magnético y pulsos de radiofrecuencia al tejido cerebral, los diversos neurometabolitos entregarán señales de resonancia magnética en frecuencias específicas. Esto permite identificar y cuantificar la fluctuación de los niveles de concentración de los neurometabolitos y la interacción producida entre ellos en la región del cerebro que se quiera estudiar. A través de las modificaciones que cause cualquier tarea asignada, como por ejemplo la lectura, la obtención de esta información posibilita la identificación de anomalías en los procesos metabólicos del cerebro, contribuyendo a mejorar la comprensión de los mecanismos subyacentes a diferentes trastornos neurológicos (Ligges et al., 2022; Prost, 2008; Del Tufo et al., 2018).

4. LA DISLEXIA: DIAGNÓSTICO E INCIDENCIA A LO LARGO DE LA VIDA

Es sabido que la DD, como dificultad de aprendizaje, se presenta tanto en la infancia como en la edad adulta, pero la indefinición de las condiciones que ocasionan la aparición de estas dificultades va más allá, debido a la complejidad del uso del lenguaje un factor importante a considerar es el idioma. En recientes trabajos (Cheng et al., 2021) que abordan lenguas con escritura ideográfica se ha puesto de manifiesto que, este trastorno, presenta una tasa de aparición similar entre todos los idiomas estudiados hasta hoy.

A pesar de que cada idioma se rige por diferentes reglas gramaticales (lo que conlleva a diferentes complejidades ortográficas a manejar por cada cerebro) la tasa de aparición de dificultades para alcanzar un proceso lector exitoso, son similares. Téngase en cuenta que en la escritura ideográfica cada signo representa una idea o palabra completa: Esto es lo que ocurre en el manejo del sistema de escritura kanji, utilizado en idiomas como el japonés o el chino. Este sistema se compone de caracteres que son ideogramas, formados por trazos y componentes que les otorgan un significado visual. Estos caracteres utilizan símbolos o imágenes reconocibles asociados a conceptos específicos.

Es importante destacar, sin embargo, que no todos los caracteres kanji son ideogramas, luego su forma no está relacionada con su significado. Además, cada carácter puede tener múltiples lecturas y significados, lo que complica su uso y aprendizaje en este sistema de escritura (Cheng et al., 2021; Higuchi et al., 2020; Ijuin y Wydell, 2018). Por ejemplo, el ideograma "木" (ki) en japonés, significa "árbol". Este ideograma está compuesto por cuatro trazos específicos. El primer trazo se dibuja verticalmente y representa el tronco del árbol. Los siguientes tres trazos se dibujan horizontalmente en diferentes posiciones y representan las ramas y las hojas del árbol. Pero si se toman solo los trazos

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	14/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



horizontales se obtiene el ideograma, "人" (hito) en japonés, que significa "persona". En definitiva, en el sistema kanji, cada trazo puede tener un significado visual que contribuye al significado conceptual. Por último, la riqueza del uso del trazo genera aún más complejidad exigiendo, al menos en teoría, mayor atención visual que otros sistemas de lenguaje (Higuchi et al., 2020; Ijuin y Wydell, 2018).

Por contra, en el caso de la ortografía alfabética, como el inglés o el español, las letras individuales representan los sonidos del lenguaje, esto significa que cada letra tiene una correspondencia, más o menos directa, con un fonema o sonido específico. En este contexto, se puede categorizar la ortografía alfabética como superficial o profunda, lo cual hace referencia al grado de consistencia entre los sonidos y las letras de un idioma específico (Borleffs et al., 2019; Richlan, 2014).

La ortografía superficial se caracteriza por una alta correspondencia sonido-letra, lo que significa que las letras se pronuncian de manera similar a como se escriben. Por ejemplo, en español, la palabra “casa” se pronuncia como se escribe. Sin embargo, la ortografía profunda se caracteriza por una menor correspondencia entre los sonidos y las letras. Esto puede deberse a las reglas ortográficas del idioma, como por ejemplo ocurre en inglés, donde las mismas letras pueden representar sonidos distintos en diferentes palabras, por ejemplo, la letra “a” puede pronunciarse de manera distinta en palabras como “cat” (gato), donde la “a” tendría una articulación más larga /ca-at/, y por otra parte, “car” (auto) que tendría una pronunciación corta (Borleffs et al., 2019; Richlan, 2014).

Con estas diferencias en los estímulos a procesar por cada hablante que inicia su proceso lector, recientes estudios (Cheng y cols. 2021) defienden que la DD no se debería a un déficit en la capacidad de atención visual (definida como la capacidad de procesar una serie de elementos presentados simultáneamente en una pantalla visual) y que se podría interpretar como una consecuencia directa de la complejidad ortográfica de un idioma (ya sea por el uso de una gran cantidad de trazos, el tamaño o forma de una letra escrita). Bien al contrario, la DD dependería concretamente de una alteración neurobiológica asociada a un déficit fonológico (Cheng et al., 2021; Goswami, 2015).

4.1 Caracterización de la dislexia del desarrollo

Ante tanta variabilidad, urge delimitar lo que se asume, clásicamente, que define la aparición de la DD y que estaría directamente relacionada con el déficit de habilidades tales como (Cheng et al., 2021; Chyl et al., 2021; D’mello y Gabrieli, 2018; Wandell y Le, 2017):

- La “conciencia fonológica” y las dificultades para reconocer o manipular los sonidos que componen las palabras.
- La presencia de problemas con la “denominación rápida” (definida como la habilidad de evocar el nombre de algo mediante la expresión hablada con la correspondencia semántica de este).

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	15/39



- La aparición de dificultades en la memoria verbal a corto plazo (precisa para retener y organizar información verbal como, por ejemplo, el nombre de un objeto, para comprender o expresar un enunciado, oración y/o instrucción).

Bajo estas premisas se podría entender que la DD se debería a la dificultad para representar, manipular y recordar los sonidos del habla, lo cual resulta en una complicación al momento de asimilar los sonidos del habla en letras (Cheng et al., 2021). De modo general, estas anomalías, durante la diagnosis conducen a que la DD se defina por la aparición de síntomas que incluyen:

- Dificultades persistentes y sustanciales asociadas con déficits de velocidad en tareas de lectura, así como un rendimiento disminuido en tareas de conciencia fonológica y/o fonémica, tales como identificar y/o generar palabras que rimen entre sí como, por ejemplo, las palabras *ma/le/ta* – *pa/le/ta*, que se asocian por su rima. Las personas con DD tendrían dificultad para identificar que, las últimas sílabas de ambas palabras, son idénticas y, por tanto, no podrían identificar si estas palabras riman, ni tampoco encontrarían una palabra que pueda asociarse a cualquiera de estas dos palabras referenciadas.
- También se evidencian problemas en la segmentación y conteo silábico, un ejemplo sería: la palabra *mariposa*, se segmenta como **ma-ri-po-sa**, lo que la convierte en una palabra de cuatro sílabas; estos sujetos presentarían dificultades a la hora de separarlas. De este modo, podrían manipular la palabra como **mar-i-posa**, lo que generaría una segmentación errónea en tres sílabas, sin respetar el ordenamiento consonante + vocal de una palabra. Esto generaría inconvenientes al momento de identificar acústicamente la palabra en cuestión, reduciendo la efectividad lectora.
- Por último, las personas con DD presentarían un bajo rendimiento en tareas de denominación rápida. En este caso, se evidenciaría una baja eficiencia al solicitarles que nombren en un determinado tiempo palabras de un campo semántico específico, como nombres de animales, frutas, países, etc.

En este contexto, los niños y niñas con dislexia a menudo requieren instrucción específica para la corrección de lectura desde primeras etapas de adquisición de la habilidad. Es más, estos desafíos persisten hasta la etapa adulta pues, la mayoría de estas personas, nunca llega a lograr adquirir la habilidad completa de lectura automática (Majeed et al., 2021).

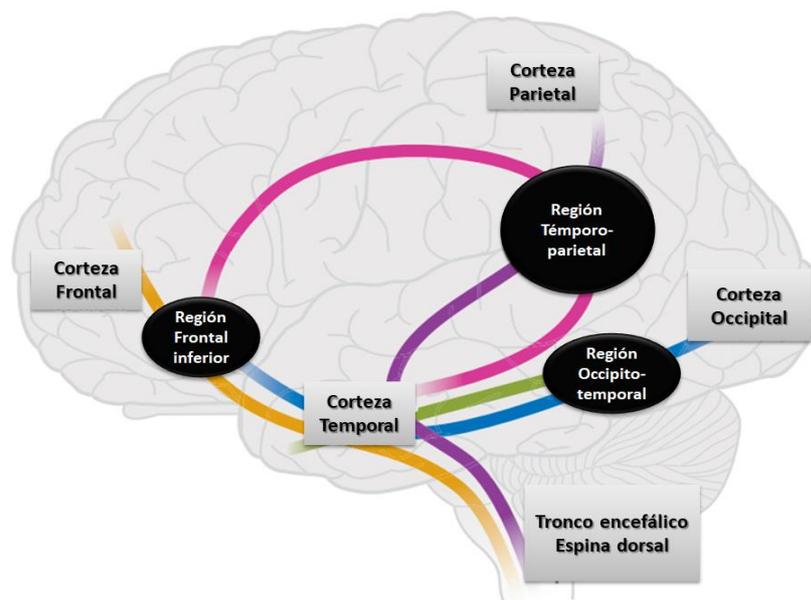
Respecto a la función cerebral de estos individuos, los estudios sobre morfo-fisiología, de modo general, han proporcionado datos consistentes que indican que este trastorno correlacionaría con una hipoactivación cerebral. En otras palabras, las personas con DD presentarían una actividad funcional más baja de lo esperado en comparación a personas normotípicas. Este hallazgo, se relaciona con una disminución del flujo sanguíneo en regiones cerebrales específicas del hemisferio izquierdo (fig.3),

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	16/39



tales como el área de Broca, el área de Geschwind, situada en la unión t mporo-parietal izquierda, y el VWFA. Estas tres regiones cerebrales juegan un papel crucial en las tareas de lectura y se consideran como las zonas principales que desencadenarían la DD (Habib, 2021; Kim, 2021; van der Mark et al., 2011). En este trastorno también se ha evidenciado resultados que destacan la relación entre anomalías en la sustancia blanca y la DD, los cuales han demostrado que una desorganización de las fibras de AF (de vital importancia ya que se describe como la puerta de entrada entre las áreas de Broca y Wernicke) afectaría a las habilidades fonológicas implicadas en la lectura, generando gran parte de la sintomatología presente en estos individuos (Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018; Habib, 2021).

Figura 3. Estructuras cerebrales implicadas en la dislexia



Representación esquemática de regiones de materia gris ( valos color negro) y de los tractos de materia blanca (líneas de color) que son relevantes en las alteraciones de la DD. Las líneas de color muestran, de **color rosa** al AF, de **color verde** el ILF, en **azul** el fascículo fronto-occipito inferior, de **amarillo** la corona radiada anterior, y de **morado** la corona radiada superior (De Peterson y Pennington, 2015, modificado).

Por otro lado, además de vías y zonas cerebrales íntimamente implicadas en la “red de lectura”, también se ha identificado la participación de una serie de redes que no est n directamente involucradas en la lectura, pero que también aparecen alteradas en sujetos con DD. Específicamente se trata de las redes asociadas a control cognitivo y de procesos atencionales, como son el área fronto-parietal y dorsal y las redes atencionales ventrales. Estos datos (*Tabla 1*) evidenciarían la importancia de estas redes en la génesis y manifestación de este trastorno, ya que su alteración afecta a procesos cognitivos y atencionales necesarios para un correcto desempeño en la lectura (Bailey et al., 2018; Chyl et al., 2021; Habib, 2021; Yan et al., 2021).

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	17/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



4.2 Hallazgos comparativos a través de técnicas de diagnóstico por imagen entre menores y personas adultas con DD.

El hallazgo de evidencias a través de técnicas de diagnóstico por imagen ha sido de vital importancia para identificar el comportamiento de las diversas estructuras cerebrales de personas con DD y detectar diferencias con las respuestas encontradas en personas normotípicas en tareas de lectura, logrando así revelar indicadores y descriptores característicos del trastorno (Tabla 1).

Tabla 1. Regiones cerebrales asociadas a la red de lectura y sus funciones implicadas

Regiones cerebrales	Funciones implicadas en la lectura	Autoría
Corteza occipito-temporal izquierda – VWFA	Procesamiento visual-ortográfico automático de cadena de palabras (oraciones) y de letras aisladas	<i>Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018; Wandell y Le, 2017</i>
Región temporo-parietal izquierda	Integración intermodal de la información visual y las palabras habladas. Habilidades fonológicas	<i>Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018</i>
Corteza frontal inferior izquierda	Memoria de trabajo verbal, procesamiento fonológico y semántico, lectura silenciosa y planificación del habla	<i>D'mello y Gabrieli, 2018</i>
Área de Broca	Producción motora del habla	<i>D'mello y Gabrieli, 2018</i>
Fascículo longitudinal arqueado izquierdo (AF)	Conecta las regiones temporo-parietales implicadas en la integración intermodal con las regiones cerebrales frontales. Apoya al procesamiento fonológico	<i>Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018; Wandell and Le, 2017</i>
Fascículo longitudinal inferior izquierdo (ILF)	Conecta lóbulos temporal y occipital, incluyendo al VWFA. Mapea información visual de palabras con su respectivo significado	<i>Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018; Wandell and Le, 2017</i>
Fascículo superior izquierdo (SLF)	Conecta lóbulos parietal y frontal. Mapea representaciones fonémicas con las representaciones motoras	<i>Chyl et al., 2021; D'mello y Gabrieli, 2018; Wandell and Le, 2017</i>
Circunvolución frontal inferior (IFG)	Lectura explícita. Habilidades fonológicas, planificación y producción de lectura hablada.	<i>Chyl et al., 2021</i>
Lóbulo parietal inferior izquierdo (IPL)	Decodificación serial y lectura subléxica	<i>Danelli et al., 2015; Devoto et al., 2022; Richlan, 2020</i>
Circunvolución temporal superior izquierda (STG)	Procesos fonológico-léxicos e integración audiovisual. Representación y procesamiento fonológico durante el habla y la lectura.	<i>Danelli et al., 2015; Devoto et al., 2022; Richlan, 2020</i>
Circunvolución angular	Integración multimodal (visual, auditiva y táctil)	<i>González, 2014</i>

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	18/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



Las diferentes técnicas de diagnóstico por imagen empleadas hasta hoy, han aportado una óptica de estudio más amplia donde la identificación de cambios podría implicar modificaciones de la conectividad y, por lo tanto, un desarrollo anormal, así como alteraciones en la región correspondiente entre grupos normales y patológicos. Por último, lo que resultaría más interesante, permitiría la consideración de valores significativos en relación con la edad de la persona en estudio (Kujala et al., 2021; Ligges et al., 2022; Del Tufo et al., 2018; Yan et al., 2021). En este contexto, existen datos relevantes procedentes del análisis comparativo de personas menores de edad y adultas con DD en regiones cerebrales concretas que influyen en el trastorno y que han sido identificados mediante el uso de técnicas de imagen estructural y funcional.

4.2.1 *Análisis comparativo de los circuitos de lectura a través de modelos de desarrollo de la DD (que implican a la corteza temporal izquierda)*

Como es sabido, la corteza temporal izquierda (TP) se considera una región cerebral de gran relevancia para la lectura (y por tanto el desarrollo de la DD) ya que alberga varias áreas cruciales que se encargan de la coordinación y ejecución del proceso lector mediante interconexiones con regiones aledañas. Existen datos sobre cómo se organizan dichas interconexiones y, en ese ámbito de conocimiento, se propuso un denominado “modelo alternativo” ADOD (Richlan, 2014) del inglés *Anatomo-funcional, Developmental, and Orthographic Depth*, el cual está centrado en la idea de que las diferencias en la ortografía de los idiomas afectan la forma en como leen las personas. Estas diferencias se reflejarían en el rendimiento de lectura y en patrones específicos de activación cerebral. Por ejemplo, lectores de idiomas con ortografías "superficiales", las cuales tienen una mayor correspondencia ortográfica (en donde las letras generalmente representan los sonidos de manera directa y las palabras suelen deletrearse tal y como se escuchan) tendrían un mejor rendimiento en lectura que aquellas personas lectoras de ortografías "profundas" (que tienen una correspondencia entre letras y palabras menos directa y más complejas). Para este último grupo, la misma letra puede representar diferentes sonidos en diferentes contextos, lo que genera una lectura con mayor esfuerzo de memorización, necesitando desarrollar habilidades de decodificación más complejas para un desarrollo lector eficiente. Estas diferencias se aplican tanto a personas con dislexia como en lectores normotípicos, lo cual se refleja en patrones de actividad cerebral específicos (Borleffs et al., 2019; Devoto et al., 2022).

El cúmulo de avances diagnósticos que ha permitido el modelo ADOD, ha forzado su imposición al denominado “modelo clásico”. Aunque el “modelo clásico” fue pionero en la determinación de la organización y división de los circuitos de lectura implicados en la DD (por lo que fue altamente aceptado en un principio) no permitía resolver las interrogantes sobre las divisiones cerebrales implicadas. El protocolo ADOD, en cambio, consigue identificar algunas subdivisiones determinadas que no han sido consideradas anteriormente, como por ejemplo parcelación en regiones como la TP y la IFG (fig.4) que podrían conectar con procesos específicos dentro de la red de lectura y relacionados

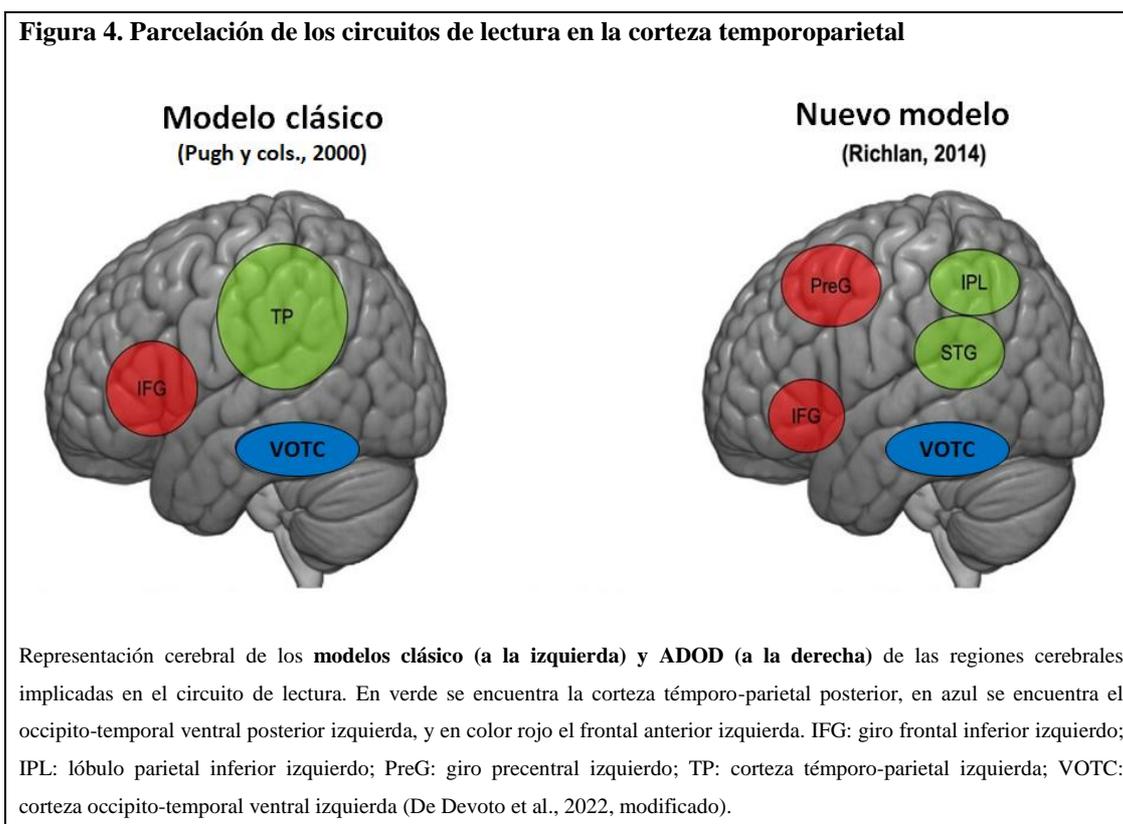
Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	19/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



con la DD, facilitando mayor precisión y profundización sobre el estudio de este trastorno (Danelli et al., 2015; Devoto et al., 2022; Richlan, 2020, 2014). De esta manera, el modelo ADOD podría proporcionar una línea de predicción del desarrollo de la DD revelando nuevas diferencias entre personas adultas y menores de edad con DD. Tres niveles de jerarquización muestran las principales diferencias entre ambos paradigmas:

- La comparación de ambos modelos implica la reconsideración, el primer lugar de la distribución **nivel anatomofuncional**: el “modelo clásico” (fig. 4) divide anatómicamente la red lectura en solo tres áreas del hemisferio izquierdo (TP, VOTC, y la IFG). Sin embargo, el modelo ADOD propone una división más precisa en la región anterior (IFG) y la TP. Así, en la corteza TP se identifican dos sub-áreas, una de ellas es el IPL, asociada a la decodificación en serie (por ejemplo, lectura de una palabra bisilábica) y lectura subléxica (mecanismo que convierte *pseudopalabras* o palabras sin significado en sonidos), y la otra sub-área es la STG, implicada en aspectos fonológico-léxicos de la lectura e integración audiovisual. Así mismo, este modelo divide las regiones anteriores en dos sub-áreas, en las que se corresponden con la IFG izquierda (área asociada con la habilidad fonológica de salida) y la PreG (región vinculada con el procesamiento articulatorio). En cuanto a la división de VOTC no se encuentran diferencias entre los modelos.

Figura 4. Parcelación de los circuitos de lectura en la corteza temporoparietal



Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	20/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



- **El segundo grupo de diferencias se corresponde al “nivel de desarrollo”:** las diferencias se originan debido a que cada modelo se basa en diferentes circuitos cerebrales y estrategias de lectura en relación al desarrollo de la DD. En concreto, el “modelo clásico” sostiene que el desarrollo de este trastorno dependería del fallo en el “circuito ventral de la forma de la palabra”, el cual está relacionado con el uso de la estrategia de reconocimiento de palabras basada en los circuitos de la memoria. El recuerdo permite identificar rápidamente palabras que han sido aprendidas previamente y almacenadas en el sistema de memoria, logrando una lectura fluida y una comprensión efectiva. Alternativamente, el modelo ADOD plantea que el desarrollo de la DD estaría asociada a problemas en el “circuito dorsal t mporo-parietal”, responsable de la decodificación fonológica (estrategias fonológicas), esto significa que presentarían dificultades en la conversión de letras a sonidos, La decodificación fonológica es el proceso de convertir letras en sonidos del habla. Por ejemplo, cuando leemos la palabra "gato", identificamos cada letra ("g", "a", "t", "o") y luego asociamos esas letras con los sonidos que representan para formar la palabra hablada ("gue-a-te-o"). Estos diferentes enfoques marcan diferencias significativas durante desarrollo del trastorno relacionado con la edad:
 - El modelo clásico al basarse en que la lectura se consolida mediante el uso de la estrategia de reconocimiento de palabras basada en los circuitos de la memoria, reflejaría fallos en el almacenamiento y recuperación visual, lo que ocasionaría dificultades para procesar los sonidos del habla entorpeciendo el proceso lector. Como consecuencia, se esperaría que los sujetos disléxicos menores de edad presenten hipoactivación en corteza TP dado que en las etapas iniciales del proceso de aprendizaje de la lectura se utilizan predominantemente estrategias fonológicas. Por el contrario, en personas adultas se caracterizarían por una hipoactivación tanto de la TP como de la VOTC principalmente, junto a una hiperactivación del IFG izquierdo, lo que posiblemente refleje una dependencia excesiva del procesamiento articulatorio motor del habla respondiendo a una conducta correctiva de ensayo y error, es decir, leer y re-leer.
 - Por su parte el modelo alternativo ADOD, basándose en que las dificultades est n relacionadas con un fallo en el circuito dorsal t mporo-parietal”, indicaría que en personas menores de edad y adultas con DD existiría una hipoactivación de la VOTC y del STG, debido a su papel en la conversión de letras a sonidos e integración multisensorial respectivamente. Existen evidencias de que la consolidación y una ejecución efectiva de la lectura dependen principalmente de habilidades fonológicas por sobre las estrategias de memoria. Además, cabe añadir que dada la división anatomofuncional en la región anterior, este modelo sugeriría que las personas lectoras con dislexia deberían manifestar una hipoactivación del IFG, junto a un hiperactivación

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	21/39



del PreG, debido a la conducta de compensación articulatoria, independientemente de la edad.

- **Por último, el tercer nivel se enfoca en la profundidad ortográfica:** ambos modelos plantean la hipótesis que las personas lectoras de distintas ortografías se apoyen en distintas habilidades lingüísticas; en concreto, esperarían que los lectores de ortografías superficiales confíen más en estrategias de conversión grafema-fonema debido a la alta consistencia entre las letras y los sonidos de esta ortografía, mientras que los lectores de ortografías profundas confiarían principalmente en estrategias de reconocimiento a través de la memoria visual de las palabras completas, (la cual consiste en reconocer las palabras como un todo sin necesidad de decodificar letra por letra), esto tiene mayor efectividad debido a las irregularidades en la correspondencia grafema-fonema de esta ortografía (Devoto et al., 2022; Richlan, 2020, 2014).

Esquema 1. Cuadro comparativo resumen de desarrollo de la DD según modelo clásico y ADOD

	<u>Modelo clásico</u>	<u>Modelo ADOD</u>
Red cerebral alterada	Círculo ventral de la forma de la palabra	Círculo dorsal t́mporo-parietal
Habilidad afectada	Problemas en la estrategia de reconocimiento de palabras basada en la memoria	Dificultad en la decodificación fonológica (conversión de letra a sonido)
Personas con DD menores de edad	Hipoactivación en corteza TP	-Hipoactivación en VOTC, STG y IFG -Hiperactivación en PreG
Personas con DD Adultas	-Hipoactivación en corteza TP y VOTC principalmente -Hiperactivación en IFG izq.	-Hipoactivación en VOTC, STG y IFG -Hiperactivación en PreG

En este contexto, para poder contrastar esta hipótesis y obtener evidencia empírica, se han llevado a cabo estudios (Yan y cols. 2021) que analizaron sujetos menores de edad y adultos diagnosticados con DD, los cuales eran pertenecientes a idiomas alfabéticos y morfosilábicos, con el objetivo de identificar posibles convergencias en términos de anomalías cerebrales dentro de la red de lectura y sus regiones implicadas. Los resultados obtenidos indicarían que, en los sistemas de escritura analizados, se observa un déficit estructural y funcional convergente en el STG, evidenciando una reducción del GMV en esta región, la cual ha sido identificada tanto en personas adultas como también en menores con DD. Estos datos representan un cambio de paradigma importante, ya que las alteraciones de STG corresponderían también a dificultad netamente fonológica independiente de la ortografía, lo cual es esperable para ortografías superficiales pero no para las profundas (Chyl et al., 2021; Devoto et al., 2022; McGrath y Stoodley, 2019; Yan et al., 2021).

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	22/39



Por otra parte, existen investigaciones (Cheng et al., 2021) sobre menores de edad con DD en el idioma chino (ortografía profunda) que han mostrado un déficit significativo en la capacidad de atención visual y habilidades fonológicas. Si bien se necesitan más estudios como este enfocados en personas adultas y comparativas etarias concretas, estas diferencias permiten inferir que las estrategias utilizadas en las ortografías profundas no solo están basadas en la memoria, sino que podría ser complementada con estrategias fonológicas (Chyl et al., 2021; McGrath y Stoodley, 2019; Yan et al., 2021).

Con todos los datos descritos anteriormente se puede indicar que los resultados apoyan al modelo ADOD tanto desde la perspectiva de las alteraciones fonológicas como eje principal del desarrollo de este, como desde la detallada parcelación de regiones cerebrales implicadas en la red de lectura que muestra con mayor precisión regiones que anteriormente no eran nombradas y que con este modelo se les asigna una función importante.

4.2.2 Comparación de regiones determinantes e influencias del volumen cerebral en el diagnóstico de la DD

Es muy aceptado entre la comunidad científica que las regiones cerebrales determinantes en relación al diagnóstico de DD, son las áreas de Broca, Geschwind, y VWFA. La importancia asignada ha sido consecuencia de su recurrente identificación mediante técnicas de imagen que indican estas divergencias entre sujetos disléxicos o normotípicos. Sin embargo, esta generalidad no proporciona una relación detallada sobre si las anomalías en estas regiones están presentes desde la infancia o solo en la edad adulta de las personas con DD. Para abordar esta interrogante, las investigaciones longitudinales realizadas han obtenido datos mediante técnicas como la fMRI y PET, que demuestran que las tres zonas cerebrales mencionadas muestran una hipoactivación conjunta, siendo el VWFA el área cuya actividad disminuye más en comparación con las de Broca y de Geschwind, independientemente de la edad del sujeto con DD, lo que podría abrir a nuevas perspectivas acerca de la implicación de estas áreas cerebrales (Habib, 2021; Kim, 2021; Richlan et al., 2011).

Además de abordar el nivel de activación de las regiones cerebrales, las investigaciones también han centrado sus esfuerzos en indagar sobre la GVM y su relación en la DD para una comprensión más profunda de esta condición. Para abordar estas cuestiones las investigaciones han utilizado la VBM como técnica de neuroimagen especializada en identificar los valores y variaciones de GVM en regiones cerebrales que se deseen analizar. En concreto, para obtener los resultados mediante VBM se utiliza un término conocido como “porcentaje de señal” (haciendo referencia a la intensidad de la señal en una determinada región cerebral la cual representa la densidad morfológica del cerebro) que, en este caso, estará relacionada al GVM. Esto se obtiene midiendo el vóxel, posteriormente, es comparada con un grupo de referencia para así evaluar la posible presencia de variaciones de porcentaje de señal. En cuanto a los valores específicos de esta, un mayor porcentaje de señal

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	23/39



correspondería a una mayor densidad de materia gris o a una mayor actividad, de lo contrario, un porcentaje menor de los valores de referencia indican una menor actividad o una menor densidad de materia gris en las regiones cerebrales analizadas (Albajes-Eizagirre et al., 2019; Ashburner y Friston, 2000; Kujala et al., 2021; Ligges et al., 2022).

Los resultados obtenidos mediante VBM, han proporcionado datos significativos que revelan una disminución constante de GVM en persona lectora normotípica a medida que envejece. Además, los estudios analizaron diferentes áreas implicadas en la red de lectura donde las regiones con resultados de mayor significancia en personas con DD son la corteza TP y la circunvolución angular izquierda. En perspectiva, analizando estas dos regiones cerebrales se ha demostrado que los lectores disléxicos presentan algunas variaciones en el porcentaje de señal a través de VBM, en donde las personas jóvenes muestran un porcentaje de señal mayor que el grupo de menores de edad y personas adultas. También se puede evidenciar que los adultos muestran un GVM disminuido en comparación con el grupo de personas menores y personas jóvenes. Ordenando esta idea, de menor a mayor GVM: personas adultas, menores de edad y jóvenes (Ligges et al., 2022).

En relación con las variaciones de señal en lectores neurotípicos, se ha observado un patrón en el cual los menores de edad presentan un alto porcentaje de señal, seguido de las personas jóvenes con un porcentaje menor pero mayor que las personas adultas y, finalmente, las personas adultas muestran el menor porcentaje de señal en relación a los dos grupos anteriores (Kujala et al., 2021; Ligges et al., 2022). Todos estos hallazgos conjuntamente indicarían que es posible asociar la edad y el “nivel de eficacia lectora”. Esta asociación podría explicarse por una correlación significativa que permitiría afirmar que el aumento del rendimiento lector va acompañado de una disminución del GVM a lo largo de los años. Sin embargo, las personas lectoras con dislexia no muestran estas correlaciones entre el rendimiento y el volumen de materia gris. Se ha hipotetizado que esto sucedería por la falta de experiencia lectora de estos sujetos (Ligges et al., 2022).

De modo general se puede afirmar que existe un aumento del volumen alrededor de los 6 a 8 años de edad en sujetos normotípicos, seguido de una disminución constante del mismo como un proceso continuo de por vida. El mecanismo detrás de este fenómeno sería el conocido de la “poda sináptica”. Habitualmente, se supone que la clave para un mejor rendimiento cognitivo radica en procesos neuronales (como la misma poda o el adelgazamiento cortical) para crear una red cortical funcional (Kharitonova et al., 2013; Ligges et al., 2022). Con más detalle, estos resultados han determinado que las personas adultas con dislexia tienen una leve diferencia con las menores de edad con el mismo diagnóstico, demostrándose que los adultos tienen un porcentaje de GVM menor. Esto ha permitido a diversos estudios sugerir que el aumento de GVM en las regiones de la corteza TP y circunvolución angular reflejarían mayores dificultades en la integración multimodal y habilidades fonológicas de la lectura en las personas menores de edad por sobre las adultas con el mismo diagnóstico, pudiéndose

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	24/39



deber a una red de lectura desorganizada, con presencia de conexiones excesivas que provocarían que la comunicación fuese ineficiente (Eckert et al., 2017; Ligges et al., 2022).

4.2.3 Aproximaciones experimentales a la neuroquímica de la DD

Dada la heterogeneidad de la DD se han propuesto diversas teorías sobre el origen del trastorno para explicar sus síntomas. A medida que se ha descrito esta diversidad funcional se abordaron algunos modelos que podrían corroborar el porqué de este problema, pero es preciso entender que no solo está alterada la estructura cerebral en este trastorno, ya que cada vez existen más datos asociados a los compuestos que se intercambian entre las neuronas durante dentro del proceso de la lectoescritura. De hecho, a pesar de los avances sobre comprensión de los factores cerebrales a nivel estructural que se relacionan con la DD, actualmente existe un interés creciente en la investigación sobre lo que se venido a llamar “ruido neural” referido a la variabilidad de la actividad neuronal independiente de la tarea que se está realizando, lo cual puede interferir con la capacidad del cerebro para procesar información relevante.

La hipótesis del ruido neural en la DD (Hancock et al., 2017) sugiere que el origen de este trastorno se relacionaría con un desequilibrio entre la excitación e inhibición de las redes neuronales, lo cual podría generar hiperexcitabilidad en regiones implicadas en la red lectora afectando al procesamiento eficiente de la información sensorial y lingüística. Esta variabilidad en la actividad neuronal podría estar relacionada con diferencias en los niveles de neurometabolitos en el cerebro y más específicamente en la señal glutamatérgica.

Como es bien sabido, el glutamato (Glu) es un neurotransmisor excitatorio que incrementa la actividad neuronal en el cerebro, relacionándose principalmente con su papel fundamental en diversas funciones cognitivas, como el aprendizaje y la memoria. En particular, mediante la técnica de neuroimagen MRS se ha observado que existe un aumento de Glu en la corteza occipital izquierda de las personas con DD en comparación a los lectores normotípicos, además se ha observado una relación negativa entre la habilidad de lectura en los menores de edad con DD y los niveles de glutamato, lo que sugeriría que niveles más altos podrían asociarse a un rendimiento lector ineficaz. En cuanto a los adultos con DD no se han encontrado datos significativos (Hancock et al., 2017; Kossowski et al., 2019; Stagg et al., 2011).

Esto sería consistente con la hipótesis que en las personas con DD presentarían un aumento del nivel de Glu y por ende hiperexcitabilidad en regiones de la corteza TP específicamente en STG, lo que explicaría los déficits de procesamiento de información auditiva que impactarían en el rendimiento de la lectura. Respecto al patrón de expresión de Glu en sujetos con dislexia, se ha encontrado que la concentración de esta molécula (fig. 5) en la corteza occipital izquierda estaría influenciada por la edad, evidenciándose una disminución de sus niveles a medida que los sujetos envejecían. A pesar de

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	25/39



la diferencia significativa de Glu entre los grupos de edad con DD, sorprendentemente no se encontró relación entre personas menores de edad con habilidades de lectura, conciencia fonológica y velocidad de denominación. Sin embargo, sí se vio reflejado en una relación de estas habilidades entre personas adultas con el mismo diagnóstico y una menor concentración de Glu. Este último grupo presentaba una tendencia a enlentecerse la velocidad de denominación frente a la que se alcanzaba en sujetos normotípicos, aunque este resultado no resultase estadísticamente significativo (Kossowski et al., 2019; Rahul and Ponniah, 2021; Del Tufo et al., 2018).

Existen datos además que han establecido una conexión entre la edad y la reducción de los niveles en la densidad de los receptores glutamatérgicos NMDA. Una menor densidad de estos receptores puede interrumpir la comunicación entre células cerebrales, al igual que el flujo en el ciclo glutamato-glutamina, lo que llevaría a una disminución en la activación impulsada por el Glu, afectando el rendimiento cognitivo. Sin embargo, perdura la controversia ya que hay estudios que sugieren que esta disminución podría ser parte del envejecimiento normal. Es más, se ha establecido que, a medida que el cerebro madura, se reduce el nivel de Glu lo que estaría vinculado a una comunicación neuronal más eficiente y estable. Esto indica que los niveles de Glu dependerían más de la edad que del diagnóstico de DD. En relación a Glu y la corteza TP, no se han encontrado aún hallazgos significativos. Sea como fuere, estos indicios necesitan de más investigación que confirmen, o no, las diferencias detectadas (Kossowski et al., 2019; Shimizu et al., 2017).

En esta línea, la relación entre los patrones neuroquímicos y el rendimiento lector de adultos y menores de edad (Kossowski et al., 2019), ha sido abordada a través del impacto de la DD y los efectos relacionados con la edad en la concentración de neurometabolitos en las cortezas visual y temporo-parietal izquierda. Mediante MRS se ha comprobado que los niveles totales de acetilaspártato (tNAA) muestran variaciones. Esta molécula contribuye en las neuronas a la producción y descomposición de neurotransmisores, teniendo como función principal el almacenaje y transporte de los grupos acetil y aspártato (fundamentales para la transmisión de señales y la comunicación entre las neuronas) dentro de las células cerebrales.

El correcto funcionamiento de esta molécula es esencial para que el cerebro trabaje de manera eficiente y una alteración en sus niveles podría estar relacionada con ciertas dificultades en el procesamiento de la información, pudiendo impactar en la eficacia de la lectura. Es por esto que, los niveles de tNAA, se utilizan como un marcador en la MRS permitiendo evaluar el funcionamiento e integridad de las neuronas en diferentes regiones del cerebro. De hecho, las concentraciones altas de tNAA se correlacionan con una conectividad más eficiente entre regiones cerebrales (Del Tufo et al., 2018; Xu et al., 2016). Los resultados encontrados (fig. 5) indican que el grupo normotípico presenta un mayor nivel de tNAA que el grupo disléxico (de todas las edades) concretamente en la corteza occipital izquierda. Además, hay cierta homogeneidad dentro del grupo de personas con DD lo que

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	26/39



reforzaría la hipótesis de participación de los patrones de neurotransmisión en la génesis y desarrollo de DD.

Por otra parte, los valores mayores de tNAA correlacionan con tiempos de reacción más rápidos en tareas de emparejamiento con estímulos lingüísticos (letras, palabras y pseudopalabras) en todas las edades. Este descenso significativo en la concentración de tNAA en personas con DD demostraría anomalías en la microestructura de la sustancia blanca en la región cerebral de estudio que, adicionalmente, correlacionaría con un pobre rendimiento en las tareas de emparejamiento de estímulos lingüísticos.

En cuanto a la corteza temporo-parietal izquierda, no se han encontrado efectos en los grupos disléxicos con respecto a la concentración de tNAA, pero igualmente dentro de este grupo se destaca que las personas menores de edad presentan menor concentración de tNAA que las personas adultas. No obstante, esta diferencia no resultó significativa por lo que debería ser considerada para estudios futuros sobre el progreso longitudinal de la afección (Kossowski et al., 2019; Del Tufo et al., 2018).

Respecto a la relación de la concentración de colina (Cho) y la DD es importante destacar que Cho es un nutriente esencial que desempeña un papel fundamental en la función cerebral y el organismo en general, considerándose un precursor para la síntesis de acetil-colina (Ach). Téngase en cuenta que la sinapsis colinérgica se presenta en uniones neuromusculares que involucran fibras musculares esqueléticas, numerosas conexiones en el sistema nervioso central, las sinapsis neurona-neurona en el sistema nervioso periférico o las uniones neuromusculares y neuroglandulares de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo.

Es por esto que una concentración desequilibrada de Cho se relacionaría con graves trastornos del neurodesarrollo (Kossowski et al., 2019; Lindner et al., 2017; Del Tufo et al., 2018). Paralelamente, Cho se considera un marcador de las membranas celulares, ya que sus niveles podrían reflejar el estado de las células y la mielina en la región cerebral estudiada. Todo ello podría afectar a la integridad de las estructuras implicadas en la lectura. Así, se ha comprobado que una alta concentración de Cho en la circunvolución angular se asocia a un rendimiento deficiente en tareas de lectura en sujetos disléxicos. También, un aumento de Cho se interpreta como una mielinización o conectividad cortical anormal que asociada a un tiempo prolongado de transmisión de señal, implicaría que se producía la afectación a través de una conectividad ineficiente (Kossowski et al., 2019; Rahul y Ponniah, 2021).

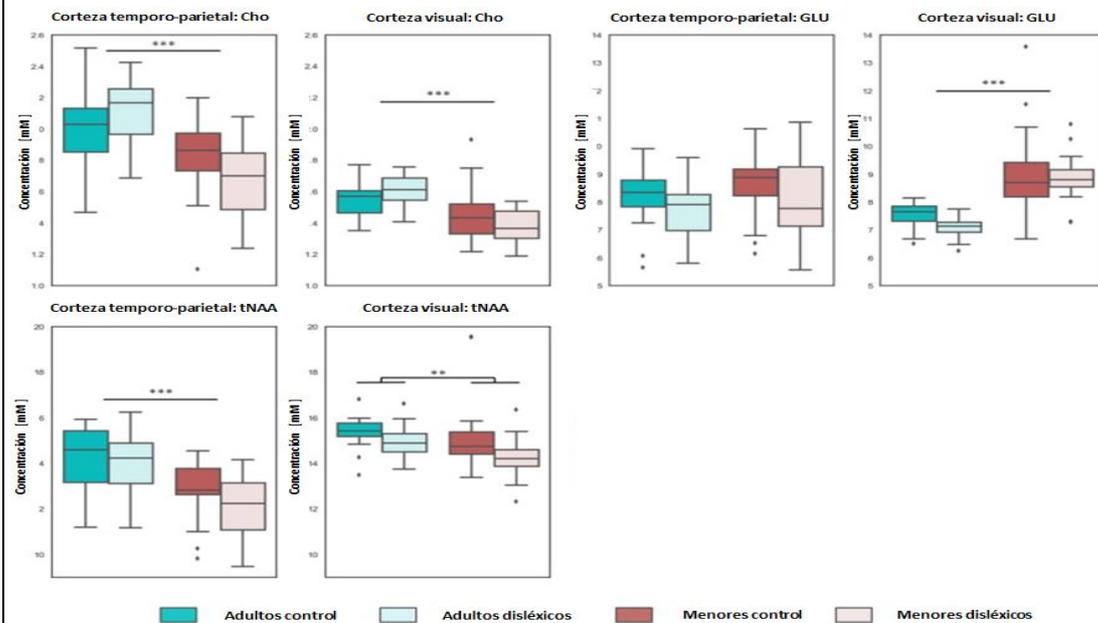
Es más, los datos recogidos (Fig.5) sugieren que los niveles de Cho en sujetos adultos con DD presentan una mayor concentración de ésta en la corteza occipital y temporo-parietal izquierda, lo cual se ha relacionado con una velocidad de denominación más lenta, indicando dificultades en habilidades fonológicas. Sin embargo, esta afirmación necesitaría de más estudios ya que, en sujetos menores con

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	27/39



DD, no se ha observado una correlación significativa entre los niveles de Cho y las habilidades de lectura relacionadas. No obstante, todos estos hallazgos reunidos sugieren que el papel de Cho en el cerebro puede estar más estrechamente relacionado con la habilidad fonológica en adultos (Kossowski et al., 2019; Del Tufo et al., 2018).

Figura 5. Concentración de metabolitos (Cho, Glu, tNAA) en corteza temporo-parietal izquierda y corteza occipital izquierda a través de MRS.



Concentración de colina (Cho), N-acetil-aspartato (tNAA), glutamato (GLU) en adultos y menores controles y disléxicos en la corteza temporo-parietal y occipital izquierda. El efecto significativo de la edad está presente en la corteza temporo-parietal izquierda para Cho y tNAA, y en la corteza visual para Cho y glutamato (GLU). (De Kossowski et al., 2019, modificado)

En resumen, los estudios de neuroquímica indicarían que posiblemente el desequilibrio de los niveles de algunos de los neurometabolitos descritos podría relacionarse con la DD. Aun así, se requiere más investigación para poder determinar, con precisión, su participación y explorar otras zonas de la red lectora, con el fin de seguir ampliando la perspectiva sobre el papel de los neurotransmisores en la DD y cómo el desequilibrio de sus niveles podría implicarse en el rendimiento lector eficiente.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	28/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



Tabla 2. Hallazgos comparativos mediante técnicas de diagnóstico por imagen entre menores y personas adultas diagnosticadas con DD.

Regiones cerebrales involucradas	Técnica de diagnóstico por imagen	Resultados	Diferencia/Semejanza entre menores y personas adultas con DD	Autoría
Área de Broca	fMRI	Hipoactivación	Semejantes en menores y personas adultas	<i>Habib, 2021</i>
Área de Geschwind	fMRI	Hipoactivación	Semejantes en menores y personas adultas	<i>Habib, 2021</i>
VWFA	fMRI	Hipoactivación	Semejantes en menores y personas adultas	<i>Habib, 2021</i>
Corteza occipital izquierda	MRS	tNAA: Disminuida en relación a niveles normotípicos, se relacionó con pobre habilidad en tareas de emparejamiento con estímulos lingüísticos (letras, palabras y pseudopalabras) Glu: Menor concentración de Glu se relacionó con una velocidad de denominación más lenta en adultos Cho: Mayor concentración de Cho se relacionó con velocidad de denominación más lenta en adultos	tNAA: Semejante en menores y personas adultas. Glu: Personas adultas presentan menor nivel de concentración que menores de edad. Diferencia no significativa. Cho: Diferencia: Personas adultas presentan mayor concentración que las menores de edad	<i>Kossowski et al., 2019</i>
Corteza temporo-parietal izquierda	MRS	tNAA: no se encontraron efectos en los grupos disléxicos con respecto a la concentración de tNAA. Glu: Sin resultados relevantes. Cho: mayor concentración de Cho se relacionó con velocidad de denominación más lenta en adultos	tNAA: Diferencia no significativa. Personas menores de edad presentan niveles de concentración más bajo que las personas adultas. Glu: Sin hallazgos relevantes Cho: Diferencia: Personas adultas presentan mayor concentración que las menores de edad	<i>Kossowski et al., 2019</i>
STG izquierdo (GMV)	VBM	Déficit estructural y funcional debido a reducción de GMV	Semejante en menores y personas adultas	<i>McGrath y Stoodley, 2019; Yan et al., 2021</i>
Red de lectura (GMV): circunvolución angular y temporal media, circunvolución fusiforme derecha	VBM	Disminución de GMV	Diferencia: las personas adultas tienen menos volumen de materia gris que las personas menores	<i>Ligges et al., 2022</i>

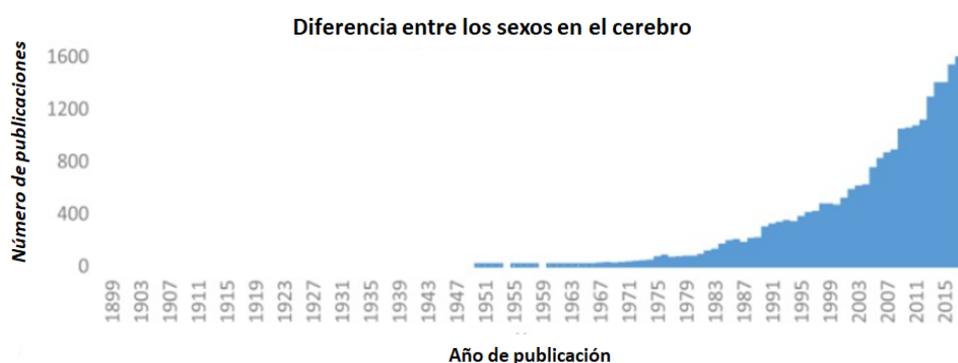
Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	29/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



5. INFLUENCIAS DEL GÉNERO EN DISLEXIA DEL DESARROLLO

El análisis comparativo de los estudios longitudinales que recopilan datos de grupos de individuos afectados por DD o no, en distintos momentos a lo largo del tiempo, ha mostrado avances de gran relevancia, pero no pueden ser catalogados como concluyentes en lo que respecta al perfil cerebral de las anomalías estructurales y funcionales ya que la edad no es el único factor a considerar en esta evaluación. También se baraja la posibilidad que existan diferentes grados de dificultad lectora (algunos de ellos con una clara conexión con el contexto socio-cultural del sujeto) que podrían integrar un perfil característico en la DD, lo que precisa de la revisión de todos aquellos factores que puedan afectar al diagnóstico y pronóstico de la persona afectada. Una de las variables fundamentales a incluir en la investigación es, sin duda, el sexo ya que, tradicionalmente, se ha constatado una sobre-representación masculina en DD.

Figura 6. Publicaciones de diferencia de género en el cerebro en PubMed



Resultados de los parámetros de búsqueda en “Diferencia de sexo” o “Diferencia de género” en el cerebro. Se evidencia el aumento de búsqueda de este término desde el 2007 en adelante. (De Krafnick y Evans, 2019, modificado).

El estudio de las diferencias de género se ha convertido en un tema de gran relevancia dentro de la búsqueda científica, lo que se pone en evidencia en las aproximadamente 250.000 publicaciones realizadas hasta el año 2017. No obstante, más de la mitad del total de estos avances se han producido a partir del año 2007 (fig. 6). En cualquier caso, poder reconocer la relevancia de la existencia de posibles diferencias de género podría ayudar a comprender la estructura y función cerebral, así como asociar dichas diferencias potenciales a comportamientos, signos o síntomas clínicos en sujetos de desarrollo tanto típico como atípico (fig. 7; Choleris et al., 2018; Krafnick y Evans, 2019; Richlan et al., 2011).

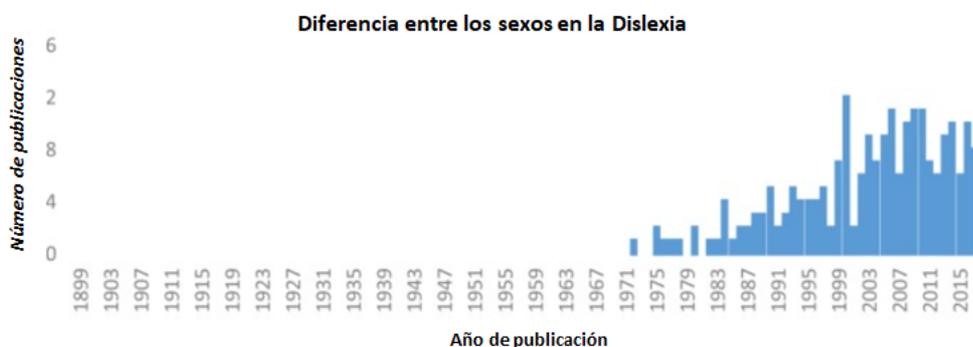
En concreto, este tipo de análisis han logrado evidenciar ciertas diferencias estructurales significativas a nivel cerebral entre mujeres y hombres diagnosticados con DD (en comparación a controles normotípicos); el trabajo continuo en este tema podría, pues, tener un impacto real en la comprensión de la etiología de este trastorno y la manifestación de las variaciones encontradas en la función

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	30/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



cerebral. Mención aparte merece el efecto que podrían tener, entre las personas que educan, las investigaciones que se realicen. La neuro-educación puede (y debe) modificar la vida en el aula aportando hallazgos diferenciales, como los aquí sugeridos, que modifiquen las estrategias de aprendizaje de la lectura (Krafnick y Evans, 2019; Su et al., 2018; Xu et al., 2020).

Figura 7. Publicaciones de diferencia género en la Dislexia en PubMed



Resultados de los parámetros de búsqueda en relación a diferencias de sexo o diferencias de género y dislexia. El gráfico demuestra que dentro de los últimos años la búsqueda de diferencias de género en dislexia ha ido en aumento (De Krafnick y Evans, 2019, modificado).

5.1 Hallazgos comparativos en diferencias de género en la DD.

Dado que hoy en día existe una mayor probabilidad de que los estudios incluyan, de forma equilibrada, a mujeres y hombres es útil segregar los datos de forma que sus muestras faciliten posibles divergencias en los resultados. También en aquellos obtenidos con neuroimagen en sujetos con DD. Dentro de los hallazgos más relevantes destaca la exploración de las diferencias en la estructura cerebral con relación al volumen total del cerebro en mujeres y hombres diagnosticados con DD. Estos datos se recopilaron agrupando sujetos: normotípico (niños, niñas), y grupo con DD (niños, niñas). Así, la evaluación del volumen total y la proporción de GVM y materia blanca, tanto en hemisferio izquierdo como derecho, y diversas pruebas psicométricas enfocadas en la lectura fonológica (reconocer una palabra mediante el deletreo o lectura letra a letra), lectura ortográfica (reconocimiento de una palabra completa sin decodificarla), y la eliminación de fonemas (reconocimiento de palabras y pseudo-palabras) permitieron identificar algunas correlaciones (Sandu et al., 2008). El rendimiento de estas tareas lectoras puso de manifiesto que no se encontraron diferencias significativas entre niños y niñas con DD en relación al GVM. Sin embargo, en relación al volumen de materia blanca entre este mismo grupo de estudio, se evidenciaron diferencias significativas en las mediciones de todo el cerebro y el hemisferio izquierdo. Específicamente, los niños mostraron un volumen de materia blanca significativamente mayor en comparación a las niñas con la misma condición. Este resultado plantea la posibilidad de que los cambios estructurales en el cerebro relacionados con la DD difieran en relación a la naturaleza del sexo, barajándose que las niñas

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	31/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



no presenten esta variación de volumen debido a un factor hormonal y genético que se vería reflejado en una maduración cerebral más temprana que en los niños. Sin embargo es importante destacar que se requiere mayor investigación, posiblemente de naturaleza longitudinal para evidenciar el desarrollo de los participantes (Choleris et al., 2018; Krafnick y Evans, 2019; Sandu et al., 2008; Xu et al., 2020).

La exploración de regiones cerebrales implicadas en la red de lectura, en relación a las diferencias sexuales, han evidenciado en grupos definidos por sexo pero indefinidos en edad, que hombres con DD presentan un GVM significativamente reducido en la corteza TP en comparación con las mujeres diagnosticadas con el mismo trastorno, lo que se podría reflejar en que las mujeres presenten menos dificultades en las tareas de habilidad fonológica que los hombres. Este resultado apoyaría la importancia de seguir evaluando en detalle cada región cerebral de las personas que presenten este trastorno para poder trazar nuevas estrategias de intervención (Evans et al., 2014; Krafnick y Evans, 2019; Xu et al., 2020).

Finalmente, respecto a datos relacionados a lectores normotípicos, se han explorado divergencias cerebrales entre hombre y mujeres relacionados con la lectura. En esta línea, se comparó el procesamiento de información semántica entre hombres y mujeres normotípicos. En esta evaluación se midió el tiempo de reacción de decisión semántica de los grupos que debían juzgar si dos palabras léxicas presentadas visualmente eran sinónimas con el fin de identificar específicamente la activación del procesamiento fonológico y visual-ortográfico. Los resultados que se obtuvieron son sumamente relevantes ya que se encontró una diferencia significativa, entre sexos, en cuanto a la participación de regiones cerebrales para modular la información (Xu et al., 2020). Específicamente, en la realización de esta tarea semántica, las mujeres utilizarían conexiones moduladoras de la región IFG a STG (fig. 8) las cuales se mostraron con un patrón conexión con mayor intensidad. Por su parte, en los hombres se evidenció que, para la ejecución de esta misma tarea, mostraron mayor intensidad de la conexión con regiones cerebrales diferentes, ya que estos utilizaron conexiones moduladoras que van desde SPL a STG (fig. 8). Una mayor intensidad de conexión se puede interpretar como un procesamiento más eficiente. Ante estos resultados, se entendería que los hombres y las mujeres modulan la información de una manera diferente para realizar tareas de representación semántica (Xu et al., 2020).

A partir de las diferencias de sexo encontradas entre lectores y lectoras tanto normotípicos como con diagnóstico de DD, se han planteado diversas hipótesis las cuales indican que la presencia de DD en varones disléxicos se debería a déficits en la red lectura tradicional. No así en las mujeres con este trastorno, en donde se propone que la dislexia implicaría alteraciones de las cortezas sensoriales, cortezas pre-motora, corteza motora, la corteza visual primaria y del hemisferio derecho. Partiendo de la idea de que el desarrollo cerebral de la mujer en relación al lenguaje sería bi-hemisférico, esto implicaría que, además del uso regiones especializadas en tareas de lenguaje y lectura en el hemisferio

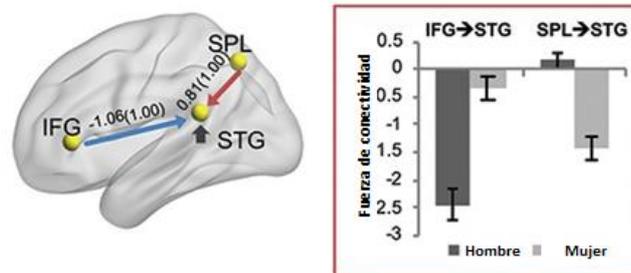
Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	32/39



izquierdo, las mujeres también contarían con un apoyo adicional de regiones del hemisferio derecho (de modo que las mujeres podrían compensar el funcionamiento de esa áreas con las regiones del hemisferio contrario; Evans et al., 2014; González, 2014; Granocchio et al., 2021).

En resumen, los varones podrían estar afectados por una forma de dislexia “basada en el lenguaje” que puede explicarse mediante la hipótesis de un déficit fonológico, mientras que las mujeres pueden estar afectadas por una forma de dislexia “sensoriomotora”. Esto da pie a que la literatura sobre el dimorfismo sexual en la incidencia de en DD pueda seguir ahondando sobre el tema y conducir a nuevas directrices en la investigación clínica (Granocchio et al., 2021; Ramus et al., 2018).

Figura 8. Resultados de análisis comparativos de fuerza de conectividad. Efecto del género en conexiones moduladoras



Resultados de análisis intensidad de conectividad. **SPL:** Lóbulo parietal inferior izquierda/ **STG:** Circunvolución temporal superior izquierda/ **IFG:** Circunvolución frontal inferior izquierda. *Los valores que se encuentra sobre las flechas indican los valores beta referente a la intensidad de conexión entre las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento del lenguaje. En este contexto, los valores beta negativos indican una mayor intensidad de conexión moduladora en mujeres, mientras que valores beta positivos indican una mayor intensidad moduladora en hombres, una conexión con mayor intensidad implica la transmisión eficiente de información y por ende un mejor rendimiento de la tarea. Las barras de error representan el error estándar de la media (De Xu et al., 2020, modificado).*

Aunque aún sean escasos para construir una imagen detallada por sí mismos o bien para hacer un meta-análisis formal, la información que facilitan estos primeros estudios con perspectiva de género representa un punto de partida para repensar en las diferencias neuroanatómicas por sexo en la DD (Krafnick y Evans, 2019; Ramus et al., 2018).

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	33/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



6. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Las diferencias etarias o de sexo en personas diagnosticadas con DD y normotípicas han evidenciado aspectos esenciales sobre sus perfiles neurofisiológicos revelándose patrones distintivos de la organización cerebral. Dos modelos (clásico y ADOD) han afrontado el reto de explicar el desarrollo de la DD a través de sus propias perspectivas. Es interesante evaluar ambos modelos, ya que el desarrollo de sus propuestas aporta diferentes resultados:

- Desde una primera perspectiva el “modelo clásico” sugería que los menores de edad presentaban principalmente problemas fonológicas debido a una hipoactivación en la corteza TP, por su parte los adultos, además de alteraciones fonológicas presentaban problemas visuales ortográficos, debido a hipoactivación en corteza TP y VOTC, incluyendo hiperactivación en IFG debido a una conducta compensatoria dependiente del procesamiento motor del habla.
- El análisis actual mediante el “modelo ADOD” contraponen al planteamiento anterior la parcelación cerebral detallada indicando que las manifestaciones de la DD son debidas a alteraciones en la conversión de letras a sonidos. Permite establecer con mayor precisión que independiente de la edad, las regiones cerebrales se verían afectadas por la hipoactivación en la VOTC, el STG e IFG, junto a la hiperactivación en PreG.
- Otro resultado relevante está en relación con la profundidad ortográfica, ya que existe una alteración cerebral que converge independiente del idioma de lectura, específicamente es un déficit estructural y funcional en el STG izquierdo, el cual mostró una reducción de GMV tanto en personas adultas como menores con DD. Esto permite perfilar a STG como una región cerebral base en la línea de estudio de las alteraciones de la DD en cuanto a la edad como el idioma.

Con relación a la neuroquímica y la DD se abren grandes interrogantes que precisan seguir investigando para trazar posibles hipótesis sobre el origen y el desarrollo de este trastorno, apuntando a nuevas estrategias terapéuticas para las personas diagnosticadas. Entre ellos destacan:

- Los estudios indican que las personas con DD tienen niveles más bajos de tNAA en estructuras concretas que sugieren posibles anomalías en la sustancia blanca cerebral y su relación con un pobre rendimiento lingüístico.
- Además, se identifican niveles disminuidos de Glu en personas adultas con DD en comparación a menores de edad (aunque pueda deberse al envejecimiento)
- Por último, una mayor concentración de Cho en personas adultas con DD sugiere que el papel del Cho en el cerebro posiblemente se encuentra enlazado con las aptitudes fonológicas en adultos.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	34/39



La importancia de considerar el sexo como una variable en futuras investigaciones sobre la DD y sus manifestaciones neurológicas permitirá trazar líneas de comprensión que se pueden estar obviando debido al sesgo que puede estar generando al asumir que el circuito de lectura es común a hombres y mujeres:

- Se ha evidenciado que los niños presentarían un volumen significativamente mayor de materia blanca en comparación con las niñas. Sin embargo, es importante destacar que se requiere mayor investigación, posiblemente de naturaleza longitudinal.
- En relación al GVM, los hombres han mostrado niveles reducidos de este en la corteza TP en comparación con las mujeres, indicando que los problemas en la eficacia lectora podrían ser más severos en hombres que en mujeres.
- El origen de la DD que sería diferente en hombres (en los que se vería alterada la red de lectura tradicional) y en mujeres (en las que se verían afectadas cortezas sensoriales, pre-motora, motora, y visual primaria de ambos hemisferios).
- La modulación cerebral de tareas de procesamiento semántico relacionadas a la lectura es diferente entre hombres y mujeres normotípicos.

Todos estos hallazgos permiten trazar nuevas perspectivas clínicas, aportando y enriqueciendo el abordaje terapéutico sobretodo en personas adultas, ya que, debido a la desorganización en la red lectora, sufrirían mayores dificultades en la eficacia lectora. Se infiere que los avances en el conocimiento de la DD coadyuven a un avance similar en los tratamientos (que deberían contar con las potencialidades de la plasticidad neuronal). Esto permite afirmar que se debe avanzar en el diseño de terapias de lenguaje intensivas, así como a su vez, proponer la creación de programas de intervención especializado para cada rango etario. Por su parte, estos resultados también evidencian la necesidad de promover la detección y abordaje temprano de este diagnóstico asegurando poder obtener mejores resultados a temprana edad consiguiendo superar manifestaciones clínicas que puedan complicarse en un futuro.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	35/39



7. BIBLIOGRAFÍA

Albajes-Eizagirre A, Solanes A, Vieta E, Radua J. Voxel-based meta-analysis via permutation of subject images (PSI): Theory and implementation for SDM. *Neuroimage* 2019;186:174–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.077>.

Arif WM, Elsinga PH, Gasca-Salas C, Versluis M, Martínez-Fernández R, Dierckx RAJO, et al. Focused ultrasound for opening blood-brain barrier and drug delivery monitored with positron emission tomography. *J Control Release* 2020;324:303–16. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.020>.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage* 2000;11:805–21. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>.

Bailey SK, Aboud KS, Nguyen TQ, Cutting LE. Applying a network framework to the neurobiology of reading and dyslexia. *J Neurodev Disord* 2018;10:1–9. <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9251-z>.

Ben-Shachar M, Dougherty RF, Wandell BA. White matter pathways in reading. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:258–70. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2007.03.006>.

Borleffs E, Maassen BAM, Lyytinen H, Zwarts F. Cracking the code: The impact of orthographic transparency and morphological-syllabic complexity on reading and developmental dyslexia. *Front Psychol* 2019;9:1–19. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02534>.

Campbell OL, Weber AM. Monofractal analysis of functional magnetic resonance imaging: An introductory review. *Hum Brain Mapp* 2022;43:2693–706. <https://doi.org/10.1002/hbm.25801>.

Cheng C, Yao Y, Wang Z, Zhao J. Visual attention span and phonological skills in Chinese developmental dyslexia. *Res Dev Disabil* 2021;116:104015. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2021.104015>.

Choleris E, Galea LAM, Sohrabji F, Frick KM. Sex differences in the brain: Implications for behavioral and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;85:126–45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.005>.

Chyl K, Fraga-González G, Brem S, Jednoróg K. Brain dynamics of (a)typical reading development—a review of longitudinal studies. *Npj Sci Learn* 2021 61 2021a;6:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41539-020-00081-5>.

D'mello AM, Gabrieli JDE. Cognitive neuroscience of dyslexia. *Lang Speech Hear Serv Sch* 2018;49:798–809. https://doi.org/10.1044/2018_LSHSS-DYSLC-18-0020.

Danelli L, Marelli M, Berlingeri M, Tettamanti M, Sberna M, Paulesu E, et al. Framing effects reveal discrete lexical-semantic and sublexical procedures in reading: An fMRI study. *Front Psychol* 2015;6:1–18. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01328>.

Devoto F, Carioti D, Danelli L, Berlingeri M. A meta-analysis of functional neuroimaging studies on developmental dyslexia across European orthographies: the ADOD model. *Lang Cogn Neurosci* 2022;37:285–314. <https://doi.org/10.1080/23273798.2021.1970200>.

Dufor O, Serniclaes W, Sprenger-Charolles L, Démonet JF. Left premotor cortex and allophonic speech perception in dyslexia: A PET study. *Neuroimage* 2009;46:241–8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.035>.

Eckert MA, Vaden KI, Maxwell AB, Cute SL, Gebregziabher M, Berninger VW, et al. Common Brain Structure Findings Across Children with Varied Reading Disability Profiles. *Sci Rep* 2017;7:1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05691-5>.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	36/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



Evans TM, Flowers DL, Napoliello EM, Eden GF. Sex-specific gray matter volume differences in females with developmental dyslexia. *Brain Struct Funct* 2014;219:1041–54. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0552-4>.

González R& H-HA. Cerebro y lenguaje. *Lleng Soc i Comun* 2014;0:87–96.

Goswami U. Sensory theories of developmental dyslexia: Three challenges for research. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:43–54. <https://doi.org/10.1038/nrn3836>.

Granocchio E, De Salvatore M, Bonanomi E, Sarti D. Sex-related differences in reading achievement. *J Neurosci Res* 2021;1–11. <https://doi.org/10.1002/jnr.24913>.

Habib M. The neurological basis of developmental dyslexia and related disorders: A reappraisal of the temporal hypothesis, twenty years on. *Brain Sci* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060708>.

Hancock R, Pugh KR, Hoeft F. Neural Noise Hypothesis of Developmental Dyslexia. *Trends Cogn Sci* 2017;21:909. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.08.003>.

Higuchi H, Iwaki S, Uno A. Altered visual character and object recognition in Japanese-speaking adolescents with developmental dyslexia. *Neurosci Lett* 2020;723:134841. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.134841>.

Ijuin M, Wydell TN. A Reading Model from the Perspective of Japanese Orthography: Connectionist Approach to the Hypothesis of Granularity and Transparency. *J Learn Disabil* 2018;51:490–8. <https://doi.org/10.1177/0022219417718200>.

Kharitonova M, Martin RE, Gabrieli JDE, Sheridan MA. Cortical gray-matter thinning is associated with age-related improvements on executive function tasks. *Dev Cogn Neurosci* 2013;6:61–71. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.07.002>.

Kim SK. Recent update on reading disability (Dyslexia) focused on neurobiology. *Clin Exp Pediatr* 2021;64:497–503. <https://doi.org/10.3345/cep.2020.01543>.

Kossowski B, Chyl K, Kacprzak A, Bogorodzki P, Jednoróg K. Dyslexia and age related effects in the neurometabolites concentration in the visual and temporo-parietal cortex. *Sci Rep* 2019;9:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41473-x>.

Krafnick AJ, Evans TM. Neurobiological sex differences in developmental dyslexia. *Front Psychol* 2019;9:1–14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02669>.

Kujala T, Sihvonen AJ, Thiede A, Palo-oja P, Virtala P, Numminen J, et al. Voxel and surface based whole brain analysis shows reading skill associated grey matter abnormalities in dyslexia. *Sci Rep* 2021;11:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89317-x>.

Ligges C, Ligges M, Gaser C. Cross-Sectional Investigation of Brain Volume in Dyslexia. *Front Neurol* 2022;13:1–12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.847919>.

Lindner M, Bell T, Iqbal S, Mullins PG, Christakou A. In vivo functional neurochemistry of human Cortical cholinergic function during visuospatial attention. *PLoS One* 2017;12:1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171338>.

Majeed NM, Hartanto A, Tan JJX. Developmental dyslexia and creativity: A meta-analysis. *Dyslexia* 2021;27:187–203. <https://doi.org/10.1002/dys.1677>.

van der Mark S, Klaver P, Bucher K, Maurer U, Schulz E, Brem S, et al. The left occipitotemporal system in reading: Disruption of focal fMRI connectivity to left inferior frontal and inferior parietal language areas in children with dyslexia. *Neuroimage* 2011;54:2426–36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.002>.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	37/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



Mašić V, Šečić A, Trošt Bobić T, Femec L. Neuroplasticity and Braille reading. *Acta Clin Croat* 2020;59:147–53. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.01.18>.

McGrath LM, Stoodley CJ. Are there shared neural correlates between dyslexia and ADHD? A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *J Neurodev Disord* 2019;11:1–20. <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9287-8>.

Rahul DR, Ponniah RJ. The Modularity of Dyslexia. *Pediatr Neonatol* 2021;62:240–8. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.03.001>.

Ramus F, Altarelli I, Jednoróg K, Zhao J, Scotto di Covella L. Neuroanatomy of developmental dyslexia: Pitfalls and promise. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:434–52. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.001>.

Richlan F. The Functional Neuroanatomy of Developmental Dyslexia Across Languages and Writing Systems. *Front Psychol* 2020;11:1–8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00155>.

Richlan F. Functional neuroanatomy of developmental dyslexia: The role of orthographic depth. *Front Hum Neurosci* 2014;8:1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00347>.

Richlan F, Kronbichler M, Wimmer H. Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *Neuroimage* 2011;56:1735–42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.040>.

Sandu AL, Specht K, Beneventi H, Lundervold A, Hugdahl K. Sex-differences in grey-white matter structure in normal-reading and dyslexic adolescents. *Neurosci Lett* 2008;438:80–4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.022>.

Shi D, Pan Z, Li X, Guo H, Zheng Q. Diffusion coefficient orientation distribution function for diffusion magnetic resonance imaging. *J Neurosci Methods* 2021;348:108986. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108986>.

Shimizu M, Suzuki Y, Yamada K, Ueki S, Watanabe M, Igarashi H, et al. Maturation decrease of glutamate in the human cerebral cortex from childhood to young adulthood: A 1 H-MR spectroscopy study. *Pediatr Res* 2017;82:749–52. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.101>.

Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, Moreno Moreno L, Allman C, Meckle R, et al. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *J Physiol* 2011;589:5845–55. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.216978>.

Su M, Zhao J, Thiebaut de Schotten M, Zhou W, Gong G, Ramus F, et al. Alterations in white matter pathways underlying phonological and morphological processing in Chinese developmental dyslexia. *Dev Cogn Neurosci* 2018;31:11–9. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.04.002>.

Del Tufo SN, Frost SJ, Hoeft F, Cutting LE, Molfese PJ, Mason GF, et al. Neurochemistry predicts convergence of written and spoken language: A proton magnetic resonance spectroscopy study of cross-modal language integration. *Front Psychol* 2018;9:1–17. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01507>.

Vallejo Desviat P, Martínez De Vega V, Recio Rodríguez M, Jiménez De La Peña M, Carrascoso Arranz J. Difusión en resonancia magnética en el estudio de lesiones hepáticas. *Cir Esp* 2013;91:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.10.006>.

Vu H, Kim HC, Jung M, Lee JH. fMRI volume classification using a 3D convolutional neural network robust to shifted and scaled neuronal activations. *Neuroimage* 2020;223:117328. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117328>.

Wandell BA, Le RK. Review Diagnosing the Neural Circuitry of Reading. *Neuron* 2017;96:298–311. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.007>.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA	Página	38/39
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D		



Watkins KE, Cowey A, Alexander I, Filippini N, Kennedy JM, Smith SM, et al. Language networks in anophthalmia: Maintained hierarchy of processing in “visual” cortex. *Brain* 2012;135:1566–77. <https://doi.org/10.1093/brain/aws067>.

Xu H, Zhang H, Zhang J, Huang Q, Shen Z, Wu R. Evaluation of neuron-glia integrity by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy: Implications for psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;71:563–77. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.027>.

Xu M, Liang X, Ou J, Li H, Luo YJ, Tan LH. Sex Differences in Functional Brain Networks for Language. *Cereb Cortex* 2020;30:1528–37. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz184>.

Yan X, Jiang K, Li H, Wang Z, Perkins K, Cao F. Convergent and divergent brain structural and functional abnormalities associated with developmental dyslexia. *Elife* 2021;10:1–35. <https://doi.org/10.7554/eLife.69523>.

Código Seguro De Verificación	8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg==	Fecha	06/11/2023
Firmado Por	SUSANA PILAR GAYTAN GUIA		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/8dyfgSnLGZ2Q7SKiJ0lrHg%3D%3D	Página	39/39

