
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Marcadores biológicos y conductuales de la dislexia.

Biological and conductual markers in dyslexia.

Yaser Ramírez Benítez.

Resumen

La dislexia es un trastorno crónico que se manifiesta por dificultades para aprender las habilidades lectoras a pesar de recibir una buena orientación educativa y adecuada inteligencia. Evidencias genéticas, neurofisiológicas y de neuroimágenes aportan posibles marcadores biológicos. Los últimos estudios destacan como principales genes relacionados con este trastorno al gen FOXP2 que se relaciona con la activación de regiones cerebrales del lenguaje y la lectura y a los genes DYX1C1, DCDC2 y KIAA0319, que se relacionan con el desarrollo neural de las regiones cerebrales de la lectura. Los principales marcadores cognitivos del trastorno son el bajo procesamiento fonológico y limitado reconocimiento de patrones visuales de letras y ortografía, aunque en el niño de idioma español podría ser la estrategia lexical su principal déficit. Las regiones cerebrales del sistema posterior de la lectura son consideradas críticas para identificar la dislexia; el sistema dorsal, en el procesamiento fonológico y el ventral en el reconocimiento experto de patrones visual de letras y la ortografía. La heterogeneidad del fenotipo y el genotipo permite que la genética actual identifique la susceptibilidad neurobiológica de la dislexia, pero no su diagnóstico. En el artículo se abordan los intentos de la comunidad neurocientífica por identificar marcadores biológicos y conductuales que limiten a la dislexia.

Palabras clave: Dislexia, lectura, aprendizaje, neurodesarrollo, neurobiología, neurogenética.

Abstract

Dyslexia is a chronic disease that affects the reading abilities of the subject in spite of a good educational orientation and an adequate intelligence quotient. Genetic, neurophysiologic and neuroimage evidences provide possible biologic markers. The latest studies point out the main genes related to this disease to be the FOXP2 one, related with the activation of brain regions devoted of reading and language, and genes DYX1C1, DCDC2 and KIAA0319, related to the neural development of brain reading regions. The main cognitive markers of the disorder are low phonologic processing and a limited recognition visual patterns of letters and orthography, although in Spanish-speaking children lexical strategy might be the main deficit. The brain regions of the posterior reading system are considered to be critical in order to identify dyslexia, while the dorsal system is also considered critical referring to phonologic processing, while the ventral one responds for the expert visual recognition of letter patterns and orthography. The heterogeneity of both phenotype and genotype allows present genetics to identify the neurobiological susceptibility of dyslexia, but not its diagnosis. In the present article, the efforts of the neuroscientific community in order to identify biologic and conductual markers identifying dyslexia are dealt with.

Keywords: Dyslexia, reading, learning, neurodevelopment, neurobiology, neurogenetics.

Introducción

La dislexia o el trastorno específico en el aprendizaje de la lectura es una alteración neurobiológica que tiene una prevalencia alta en la población infantil de 5-17 % y es el principal factor de fracaso escolar.¹ La relación por sexo, varón/hembra, es 6/1 según el diagnóstico basado en informes escolares, aunque al aplicar pruebas estandarizadas queda 2/1 sin grandes diferencias. Es un trastorno crónico que se

manifiesta a pesar de recibir una buena orientación educativa, una adecuada inteligencia y oportunidades socioculturales.

La alta prevalencia ocurre en contextos culturales donde el idioma predominante no tiene una constante correspondencia entre los grafemas y los fonemas, esencialmente en lengua inglesa, alemana, francesa y china, no siendo tan altos los números de casos en lengua española e italiana.¹

Licenciado en Psicología. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Docente de Rehabilitación del Neurodesarrollo. Universidad de Cienfuegos. Cienfuegos. Cuba.

Las características generales del niño disléxico recaen en su reducido vocabulario y estrategias necesarias para la comprensión de textos, baja motivación para la lectura y una mala comprensión y uso del alfabeto. Además, presentan alteraciones cognitivas variadas, los límites entre normalidad y trastorno es muy impreciso, no presentan un marcador biológico que permita incluir o excluir en el diagnóstico y la comorbilidad es una regla, más que una excepción.²

La etiología de la dislexia sigue siendo un motivo de debate cuando se argumenta que las causas pueden ser por retraso madurativo o disfuncionales. La hipótesis madurativa afirma que la dislexia es un retraso en el proceso de maduración del sistema nervioso, este retraso causa una “demora” en la adquisición de habilidades necesarias para la lectura, en cambio la hipótesis disfuncional asume que el trastorno es causado por alteraciones en determinadas áreas del encéfalo, especialmente las que están implicadas con el lenguaje.

Un estudio cubano sobre las dificultades en el aprendizaje en niños escolares permitió ver el comportamiento de los problemas lectores en todo el país. Se concluyó que existía una población de niños con dificultades en la lectura que no han sobrepasado las exigencias educativas a través de los años (4,5 %, de 2do - 5to), mientras había otros niños que a través de los años los problemas no se comportaban de manera permanente (12,6 %).³ El hallazgo permite diferenciar una población donde las causas primordiales de las dificultades de la lectura son de tipo biológico (hipótesis disfuncional) y la influencia ambiental puede acentuar/atenuar la dificultad, pero no podrá suprimir el déficit con el tiempo.

En el caso de los niños en los que no se ha hecho permanente el déficit y con los años hay mejorías, debe tener una causa por retraso madurativo del sistema nervioso. El entrenamiento por años y la exigencia educativa posibilitan un ajuste en la organización funcional de las bases neuronales de la lectura o de otros factores de apoyo como la velocidad de procesamiento y la viso percepción espacial.

El hecho que existan niños con pobre rendimiento lector de carácter permanente y en otros no, exige buscar marcadores que permitan diferenciarlos. El primero sería el candidato a ser un niño disléxico por la hipótesis disfuncional, mientras el segundo sería un mal lector por errores madurativos que el tiempo (edad cronológica) y el entrenamiento podría facilitar la habilidad.

Marcar la diferencia entre uno y el otro se ha convertido en una habilidad de expertos: las causas

que lo originan (madurativa o disfuncional) tiene manifestaciones conductuales similares en los primeros años escolares, el fenotipo y el genotipo se manifiestan con heterogeneidad, siendo inadecuado usar el modelo de herencia mendeliana y en las mayoría de las veces el trastorno se “contamina” con otras alteraciones del neurodesarrollo. La comunidad científica no está ajena a estos argumentos, el presente artículo aborda los intentos de la comunidad neurocientífica por identificar marcadores biológicos y conductuales que limiten a la dislexia.

Marcadores Biológicos

Genética

La dislexia está dentro del grupo de alteraciones del neurodesarrollo que se identifica por déficit cognitivos conductuales y con una fuerte heredabilidad.

En relación a la genética existen dos posiciones en la comunidad neurocientífica: la que considera que no existe un gen o genes relacionados con la dislexia y la que se apoya en los trastornos neurobiológicos del disléxico explicados por estudios moleculares. Los autores que se niegan a aceptar la existencia de genes parten de que la lectura es un invento reciente del hombre, por lo que no debe haber genes que regulen algo tan novedoso en la historia del hombre y en segundo lugar los genes que se han determinado son genes cognitivos que tienen la característica de ser cuantitativos y pleiotrópicos.⁴

El primer punto que abordan los autores no es suficiente, al decir que es un invento reciente, pues la lectura es una habilidad cognitiva superior que surge por las necesidades socioculturales del hombre y apoyada en factores neurobiológicos, neuroquímicos y neurocognitivos que permiten “funcionar” el lenguaje oral del hombre. Es por ello que no sorprende a la comunidad científica que las regiones cerebrales implicadas en la dislexia tengan relación con las áreas cerebrales del lenguaje. La dislexia es tan antigua como los problemas que puede tener el hombre en el lenguaje.

Al parecer, los autores lo que desean destacar es la no necesidad de la lectura para la conservación del hombre dentro de la naturaleza, de lo contrario estaría definido una red molecular específica que regule dicha habilidad. El desarrollo de las funciones mentales complejas del hombre está dentro de las últimas prioridades ontogenéticas del hombre, por tanto la genética “prioriza” los mecanismos biológicos primarios que serán el supuesto donde se apoyará el desarrollo de funciones complejas como los procesos mentales. De esta manera, se comprende

que la lectura es una habilidad nueva en el hombre, lo cual no requiere de genes específicos, sino variedad de genes (heterogeneidad en el genotipo), es por ello que la habilidad es tan sensible a modificaciones moleculares y epigenéticas.

Por otra parte, el carácter cuantitativo de los genes de la dislexia es otro punto sin resolver. El carácter cuantitativo de los genes significa que su expresividad no se rige por la regla de todo o nada, sino que influyen en la intensidad del rasgo. Además, los genes identificados tienen una diversidad de funciones que no pueden ser considerados como diana de la dislexia, ya que pueden estar presentes en otras alteraciones del neurodesarrollo y participando en variedad de síntomas (pleiotropismo).

La heterogeneidad en el modelo genético actual de la dislexia y la comorbilidad en el fenotipo hacen que se aleje de modelos de herencia mendeliana que se han llevado a cabo por años en las alteraciones genéticas.⁵ Los autores del grupo exigen una estrategia más “sofisticada” para establecer un modelo genético adaptable a las características variables del genotipo y el fenotipo.

Este aspecto limita los estudios genéticos del trastorno, precisamente porque cualquier alteración del neurodesarrollo, incluyendo la dislexia, existe con la coexistencia de otros trastornos y síntomas de carácter persistentes, lo cual ratifica lo dicho anteriormente: la comorbilidad es una regla, más que una excepción en los trastornos del neurodesarrollo, es adecuado nombrarla “síndrome de dislexia”, más que trastorno, precisamente por la comorbilidad. Las principales comorbilidades son los trastornos específicos del lenguaje, el trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), la epilepsia y trastornos específicos del cálculo y la escritura.

Aún cuando existen estas limitaciones en el estudio de la dislexia hay autores que se han empeñado en explicar los trastornos de migración celular como mecanismo neurobiológico de la dislexia⁶⁻¹⁶ y en destacar que es un síndrome familiar.¹⁷⁻³⁰

Los primeros estudios sobre genética familiar permitieron informar que el 75 % de la variación del fenotipo se explicaba por la genética. Reportaron que tener un miembro de la familia (hermano/padres) con dislexia aumentaba un 50 % de probabilidad de presentarla y un 68 % en gemelos idénticos.^{31,32}

En el caso de la migración celular se plantea que este proceso del desarrollo ocurre hasta el sexto mes de embarazo, lo que permite pensar que tiene una aparición previa, con cierta focalización y de tipo heterotopias cerebrales (microgiria y polimicrogiria).

Las distorsiones en las capas corticales (microgiria) provocadas por trastornos de migración celular tiene una focalización en las áreas cerebrales implicadas con el lenguaje y la percepción compleja: áreas de Broca, opérculo parietal, giro angular, giro supramarginal, giro temporal superior posterior, área de Wernicke y región temporo occipital.^{33,34}

Las investigaciones genéticas en este sentido han ganado terreno e incluyen en sus exigencias metodológicas una muestra que tenga características similares en cuanto a: un familiar con dislexia, presentar alteraciones en la migración celular y presentar el fenotipo característico (conductual y/o base neurales con fMRI) para correlacionarlo con genes candidatos.

En los últimos dos años los artículos de revisión han especificado los principales genes candidatos. Por una parte, una revisión señala la importancia de diversos *loci* (DYX1 al DYX9),³⁵ otra resalta como los principales genes relacionados con las vías moleculares de la dislexia: DYX1C1, DCDC2, KIAA0319, C2ORF3, MRPL19, ROBO1, KIAA0319L, FMR1, PCNT, DIP2A, S100B, PRMT2, DOCK4, GTF2I. La primera indica la importancia de los *loci* en las diferentes alteraciones fisiológicas que puede tener el trastorno y su relación con variables cognitivas del fenotipo y la segunda muestra que los genes candidatos se relacionan con los mecanismos de neurogénesis (migración y diferenciación celular, miogénesis y sinaptogénesis) e incluyen tres nuevos genes (SLIT2, HMGB1, VAPA).³⁶

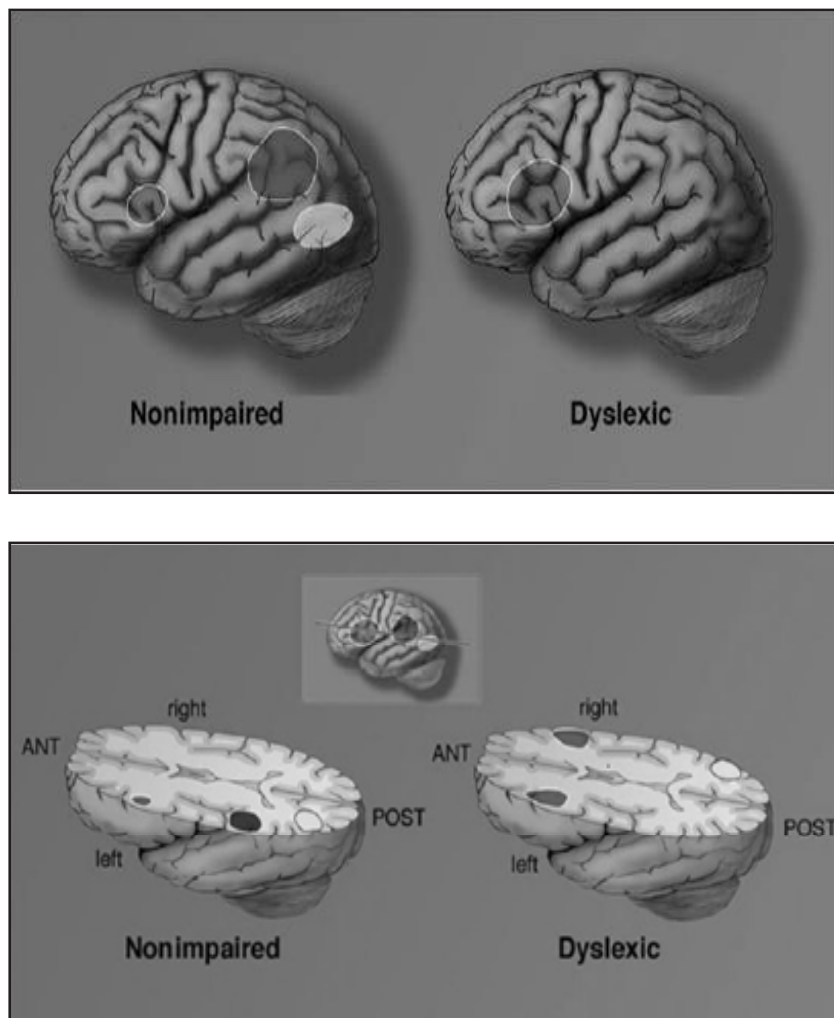
Es importante resaltar que algunas revisiones y artículos originales son más específicos y jerárquicos. Algunos destacan la importancia del gen FOXP2 y su vínculo con las regiones cerebrales esenciales para el lenguaje y la lectura.³⁷⁻⁴¹ Los genes que más se han estudiado son: DYX1C1,^{8,11,18,20} DCDC2^{8, 11,16,24,25,28} y el KIAA0319.^{7,8,11,14,15,23,28,38}

El gen DYX1C1, localizado en 15q21, se expresa en diferentes tejidos humanos y animales, incluidos el pulmonar, el hepático, el testicular y el cerebral. En el caso del cerebro existe una determinada localización en el neocórtex, el hipocampo y el plexo coroideo, así como en el cerebelo y en el cuerpo estriado.⁴² El gen es responsable de los procesos de migración celular de las regiones del lóbulo temporal relacionadas con la dislexia⁸ y también con el volumen de sustancia blanca de la región temporo parietal izquierda en conjunto con los genes DCDC2 y KIAA0319.¹¹ Sin embargo, un estudio que relacionó variables ambientales (madre fumadora en su estado de embarazo, peso al nacer y estatus económico) con los

tres genes (DYX1C1, DCDC2 y KIAA0319) mostró que el gen DYX1C1 tiene una mayor susceptibilidad a los eventos ambientales comparado con los demás.¹⁸ Todo indica que el gen participa en el desarrollo de las células de las regiones temporo-parietales izquierda y su conectividad, esencialmente limitando habilidades lectoras (nominar letras, memoria fonológica y habilidades ortográficas)²⁰ y matemáticas.³⁰ El gen FOXP2 tiene una relación directa con el desarrollo de las vías cerebrales del lenguaje. Las mutaciones en el gen, localizado en 17q31, se relacionan con desórdenes del habla⁴³ y con habilidades superiores del lenguaje.⁴⁴ Estudios informan que no solo tiene relación con el desarrollo del lenguaje, también con los trastornos de la lectura^{37,26} y con la susceptibilidad que indica el gen DYX1-9⁴⁵ y el KIAA0319/TTRAP/THEM2^{46,47} para presentar problemas en el desarrollo cortical de las regiones perisilvina izquierda.

Recientes investigaciones confirman lo planteado y especifican que en el gen FOXP2 los polimorfismos de simple nucleótido (SNPs) rs6980093 and rs7799109 son responsable de baja activación de dos regiones frontales (frontal inferior bilateral, área de Broca^{37,38} y la precentral izquierda, actividad motora primaria)³⁸ y de regiones temporo-parietales izquierda.³⁷ Los estudios con fMRI (resonancia magnética funcional) muestran que los disléxicos mantienen un patrón de activación funcional anómalo, lo que indica que las regiones temporales izquierdas, responsables de la ejecución de la lectura con apoyo fonológico, tienen una baja activación y a la misma vez existen otras regiones activadas cuando no debía haber activación (Figura 1). Un estudio reciente informa que el gen KIAA0319/TTRAP/THEM2 es responsable de esa activación asimétrica del lóbulo temporal.³⁸

Figura 1. (a) Hipoactivación de regiones temporo-parietal izquierda en disléxico. (b) Compensación de regiones homólogas. (Imágenes tomadas de Shaywitz et al. 2008).



El gen KIAA0319, localizado en 6p22, no solo es el más estudiado en estos dos años, también es el que mantiene relación positiva con el crecimiento neural de las diferentes capas corticales temporo parietales y su conectividad, tanto en humanos,^{7,8,11,23} como en ratas.^{14,15} Un estudio con pacientes disléxicos alemanes muestra que las variaciones en los genes KIAA0319 y el DCDC2 explica el fenotipo de la dislexia y de su comorbilidad (trastornos específicos del lenguaje).²⁸ Al parecer las mutaciones que puede tener el gen KIAA0319 tiene fuerte relación con el volumen de sustancia blanca del sustrato neural del lenguaje y la lectura, aún cuando coexistan en comorbilidad, ya que también participa en conjunto con el gen FOXP2 para explicar las bajas activaciones en las regiones temporo parietales.³⁸

El gen DCDC2, localizado en 6p21.3, pertenece al grupo de genes que participan en la migración celular, neurogénesis y diferenciación celular tanto en el hombre como en modelos animales. Los datos publicados indican que tiene una fuerte relación con las alteraciones provocadas en la neurogénesis (crecimiento dendrítico)¹⁶ y en el volumen de sustancia blanca de las regiones temporo parietal.¹¹ Al parecer las mutaciones en dicho gen tienen un efecto focalizado en el sustrato de la memoria, ya que estudios recientes relaciona el DCDC2/BV677278 alelo 10 con la memoria y la delección BV677278 con habilidades lectoras.^{25,29} De igual manera, los estudios con animales muestran que mutaciones en el gen provoca persistentes alteraciones en la memoria viso espacial, en la discriminación visual²⁴ y en tareas matemáticas.³⁰

Los resultados abren una brecha investigativa en función de especificar dónde pueden ser más fuerte los genes candidatos identificados al explicar el fenotipo. Todos los genes identificados participan en los desórdenes de la formación neural de bases cerebrales de la dislexia (migración celular, mielogénesis y sinaptogénesis) y a la misma vez correlacionan con variables cognitivas que afectan el desempeño lector. La genética ha permitido, hasta la fecha, explicar las características neurobiológicas del trastorno y las frecuentes comorbilidades, aunque no ha podido diagnosticar. Las orientaciones que pueden dar los estudios moleculares son la fuerte predisposición que puede tener una familia para transmitir rasgos de dislexia, TDAH y trastornos específicos del lenguaje en niños que tengan un coeficiente intelectual en la norma. Los genes identificados participan en un rango de manifestaciones neurobiológicas que escapan a las especificidades, tanto es así que un niño puede

presentar varios rasgos deficitarios que impidan el desempeño lector y ser / no ser disléxico.

Queda por aclarar en la comunidad científica si el mismo factor neurobiológico que afecta a los niños disléxicos es el que explica las dificultades lectoras del niño por errores madurativos. Estos últimos son una cifra mucho mayor que los niños disléxicos y son de enorme preocupación en la familia, en el sector educativo y clínico.

Otro aspecto interesante que no queda claro en los estudios genéticos de la dislexia son los efectos que puede tener la cultura sobre los resultados obtenidos hasta ahora. Hay varios estudios transculturales que informan que las bases neurales de las funciones cognitivas están sujetas a modificaciones socioculturales, no siendo adecuado usar modelos de bases neurales con carácter universal.⁴⁸⁻⁵³ Sobre esta base y sobre la disparidad que existe en la prevalencia de la dislexia por los efectos del idioma (mayor prevalencia en idiomas inglés, alemán y chino que en idiomas español e italiano) sería oportuno preguntarse ¿Los resultados obtenidos podrán tener aplicabilidad en todos los contextos culturales? Resulta que la mayoría de los estudios genéticos han usado como fenotipo la capacidad de deletrear en el niño, sin embargo esa habilidad no es entrenada en contextos culturales donde el idioma español predomina, por tanto es algo fuera de contexto; bien se puede decir que esta revisión tiene como debilidad el uso solo de estudios alemanes, chinos, ingles y franceses. ¿Qué dicen los estudios de genética en contextos culturales de idioma español o italiano? Existe una escasez importante de estudios genéticos con muestra de idioma español, pienso que en los demás idiomas se pronuncien por la alta prevalencia del trastorno en su contexto, ahora ¿qué frena en los demás idiomas? Este aspecto debe ser objeto de análisis en la comunidad científica, pues aunque sea baja la prevalencia no deja de afectar a la población.

Un estudio longitudinal realizado en el Centro de Neurociencias de Cuba aportó que la estrategia lexical podría ser el principal defecto cognitivo del niño mal lector en el idioma español.⁵⁴ El estudio no duda que la estrategia fonológica es importante, pues aporta la descodificación grafema-fonema, aunque una vez que el niño pueda descodificar le queda la próxima estrategia lexical por madurar. La investigación se apoya en que la descodificación del idioma español no es tan difícil de adquirir como en los idiomas no transparentes (inglés, chino, francés), por tanto el buen lector se apoyarán esencialmente en la estrategia lexical porque la fonológica la podrá

adquirir tempranamente y con pocas dificultades.

El resultado abre una brecha de investigación interesante, pues permite cuestionar el uso de estrategias para evaluar y entrenar a los niños mal lector de idioma español. Se sugiere que los principales diseños que aportarán evidencia científica deben ser los estudios longitudinales, los transculturales y los que utilizan a la dislexia como modelo explicativo.

Neuroimagen Funcional.

Los estudios fMRI han reportado que existe un patrón atípico de activación, asimetría y conectividad en sujetos disléxicos en las regiones posteriores de la corteza cerebral (región temporo-parietal y occipitotemporal izquierda) tanto en niños como en adultos.

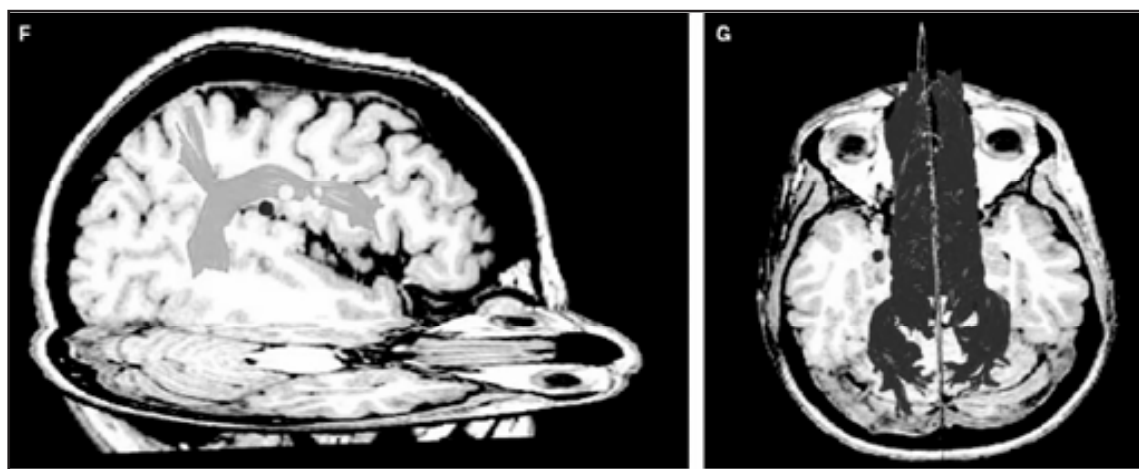
El patrón atípico de activación sucede precisamente en las regiones cerebrales que están especializadas en convertir los grafemas en fonemas y en el reconocimiento experto de las palabras (Figura 1a). Es por ello que suele ser tan complejo adquirir esa habilidad en contextos culturales donde el idioma predominante no tenga correspondencia entre fonema-grafema.

Como compensación se activan otras regiones cerebrales homólogas en el hemisferio derecho,^{54,55} (Figura 1b), siendo un mecanismo de compensación que permite adquirir y perfeccionar la habilidad, aunque a la misma vez va creando un mecanismo de adaptación durante la etapa escolar que organiza y desarrolla las bases neurales funcionales para la lectura (mecanismo de habituación),⁵⁶ pero inadaptables a exigencias educativas posteriores.

Esto no solo se ve en fMRI, también en la actividad eléctrica cerebral. Potenciales evocados relacionados a eventos informaron que el hemisferio derecho “lee” algunos estímulos lingüísticos como suyo, tal y como si fueran estímulos no lingüísticos.^{34,57} Igualmente se comenta que la recaída de estímulos lingüísticos ocurre entre 300 -700 ms como un endofenotipo neurofisiológico de la dislexia.⁵⁸

Esto explica el patrón atípico de conectividad que ocurre entre los hemisferios cerebrales y entre las regiones perisilviana izquierda (Figura 2). La excesiva activación entre hemisferios buscando compensación y la baja activación en las regiones de la lectura por la insuficiencia funcional del sistema.²

Figura 2. Baja activación de los tractos que conectan las bases neurales del lenguaje (F) y alta conectividad entre los tractos que conectan los hemisferios cerebrales (G). (Imágenes tomadas de Grabieli, 2009)



Un estudio de morfometría *in vivo* del cerebro del disléxico ha reportado que también existe una menor masa de sustancia gris en el sistema dorsal (región temporo-parietal),⁵⁹ lo que permite explicar la insuficiencia funcional del sistema y la inadaptable conectividad. El hecho de que existan otras áreas del hemisferio contralateral activada anuncia la baja economía de recursos cognitivos que dispone el sujeto para responder u organizar otras tareas cognitivas, la

cual se encontraría limitada en calidad.

Como se puede apreciar las dificultades no sólo están en la reducida masa de sustancia gris que pueden tener los sujetos disléxicos y en su pobre conectividad, también hay un proceso de especialización hemisférica de funciones (lateralización de funciones) que se ve pobremente establecido en el desarrollo.

El patrón atípico de asimetría del sujeto disléxico aún no está del todo claro en la literatura, aún así hay

estudios de impacto que establecen que los disléxicos derechos presentan una menor lateralización del hemisferio izquierdo, predominando la lateralización derecha y bilateral.⁵⁹

A modo de conclusión, según las investigaciones genéticas todavía no se puede identificar un gen responsable de la dislexia con precisión, hay vías para sugerir, pero no para diagnosticar. En cambio, en las investigaciones con neuroimagen funcional hay un argumento más consistente en relación a las regiones cerebrales que participan en la dislexia ante tareas cognitivas consideradas discriminativas del déficit.

Las regiones dorsales (temporoparietal) en el procesamiento fonológico y las regiones ventrales (occipitotemporal, giro fusiforme) en el reconocimiento experto de patrones visuales de letras.⁶⁰⁻⁶³

Es amplia la literatura de impacto que ha publicado que las regiones del sistema posterior de lectura y su conectividad son más deficientes en disléxicos que en otra población con problemas en el neurodesarrollo.⁶⁴⁻

⁶⁶ Esto es un adelanto que las neurociencias cognitivas agradecen para establecer marcadores cognitivos de la dislexia, siendo un reto científico contemporáneo.

Marcadores Conductuales

En busca de un fenotipo cognitivo de la dislexia, como marcador conductual, se ha avanzado en el análisis de algunas variables diana para excluir/incluir algunas alteraciones cognitivas.

Primeramente, el niño disléxico debe conservar las funciones intelectuales, no se pueden explicar los problemas lectores por el coeficiente de inteligencia (CI). La variable buen/mal lector no es congruente con el CI. El niño puede pasar los exámenes de inteligencia y ser mal lector, pero puede también tener el CI por debajo de 79 y no explicar los problemas lectores por la adquisición de la lectoescritura, sino por las alteraciones neurobiológicas que conllevan a tener un CI inferior o deficiente.

Los sujetos deben tener adecuadas oportunidades educativas para evitar que la varianza sea explicada por el factor ambiental. También debe superar cualquier alteración neurosensorial, emocional o conductual.

Las pruebas cognitivas que se utilicen, además de estar normalizadas, deben expresar el rendimiento esperado en la edad cronológica del niño y en correspondencia al año escolar que cursa.

Considerando estas exigencias es oportuno orientarse preguntando ¿Qué componente cognitivo es el más deficitario en los niños disléxicos? ¿Qué marcadores cognitivos conductuales permitirá identificar al sujeto

disléxico ante un perfil cognitivo variable, tanto en el niño disléxico como en el mal lector?

En este sentido los estudios en idiomas de baja transparencia (inglés, chino, francés) son predominantes en la literatura y el debate se ubica en la importancia que tiene la estrategia fonológica para explicar la variable mal lector o dislexia.

Los componentes fonológicos permiten un papel determinante en la adquisición y establecimiento de las habilidades de la lectoescritura en el desarrollo, tanto por su estimulación ambiental adecuada, como por el proceso madurativo de sus redes neuronales. Estos componentes son una medida fiable para identificar al niño con problemas lectores y ortográficos.⁶⁷

El déficit fonológico y meta-fonológicos es consistente en los niños, adolescentes y adultos con dislexia⁶⁸ y son variables explicativas de sus deficiencias lectoras y/o ortográficas.⁶⁹

Otro grupo de investigación experimental sostiene que el déficit fonológico no puede ser explicativo de la dislexia cuando ella se presenta con una naturaleza cognitiva conductual variada. La teoría de déficit múltiple es el principal cuerpo teórico que fundamenta este argumento en correspondencia con estudios genéticos (*presencia de heterogeneidad*) y cognitivos (*presencia de comorbilidad*).⁷⁰

La aceptación que tomó esta teoría permitió a otras investigaciones diferenciar el fenotipo cognitivo de la dislexia de otras comorbilidades, esencialmente con el TDAH por su alta coexistencia con el trastorno. Estudios comprobaron que la baja capacidad de inhibición⁷¹ y de velocidad de procesamiento⁷² son factores comunes en ambas alteraciones. Una reciente investigación hace salvedades: el niño con dislexia sin comorbilidad muestra una dificultad marcada en las habilidades fonológicas y en la capacidad de discriminar objetos percibidos en un tiempo dado, el niño con TDAH presenta dificultades en las funciones ejecutivas y en la capacidad de discriminar objetos percibidos y de reproducirlos en un tiempo determinado y en los niños con dislexia y comorbilidad TDAH presenta un perfil variado que agrupa déficit del disléxico y del TDAH.⁷³

La teoría de déficit múltiple muestra que existen subtipos de dislexia que tendrán un tratamiento por estimulación o farmacológico diferenciado, sin embargo ningún estudio que soporta la base explicativa de la teoría niega la presencia de problemas en el procesamiento fonológico.

En relación al tratamiento farmacológico de la dislexia, los estudios de diferenciación entre el TDAH y la dislexia han intentado ver el factor de

impacto del metilfenidato en la dislexia. El efecto del metilfenidato se ha relacionado positivamente con la fluencia lectora,⁷⁴ con la velocidad de procesamiento⁷⁵ y la capacidad lectora de palabras y pseudo palabras.⁷⁶ Artigas-Pallarés comenta que este efecto favorable se debe a la alta comorbilidad que tiene la dislexia con el TDAH, aunque se debe ser cuidadoso por la escasez de estudios que hay al respecto y finaliza recomendando que debe existir un factor determinante de comorbilidad TDAH en el niño disléxico para usar tratamiento con estimulante.⁷⁷

Los argumentos extraídos de los estudios neurofarmacológicos ponen al margen de ventaja la teoría de déficit múltiple y la presencia de factores de comorbilidad que están actuando en el rendimiento lector aún cuando tengan problemas fonológicos.

En cambio, otras investigaciones han mostrado que la estimulación conductual de las habilidades fonológicas en disléxicos activa regiones que antes no se activaban (región temporoparietales). Los niveles de activación son significativos, lo que comprueba la utilidad de esta región cerebral para las habilidades lectoras⁷⁸⁻⁸⁰ y su capacidad de plasticidad cerebral ante el entrenamiento conductual.

Estos estudios de estimulación mantienen a la comunidad científica orientada a defender que el déficit fundamental está en el procesamiento fonológico, aún cuando coexistan otros déficit cognitivos.

La comorbilidad apunta a la existencia de subtipos de dislexia, pero teniendo presente que el factor común deficitario está en la conciencia fonológica, sin negar la existencia de otras bases neuronales que soporten otras funciones cognitivas que estén limitando el rendimiento lector.

Resulta importante culminar la revisión informando dos principios críticos en la neuropsicología infantil que permitirán comprender el fenotipo conductual de la dislexia. Primeramente, las funciones psicológicas superiores se establecen en el desarrollo de manera discontinua, existen periodos críticos de adquisición y perfeccionamiento de las funciones, lo cual indica si el niño es “inmaduro” o no para realizar determinada ejecución. El segundo punto se relaciona con el primero al informar que ese desarrollo discontinuo se rige por un patrón heterocrónico de maduración cerebral. El desarrollo del cerebro y su maduración no ocurre paralelo en el tiempo en todos sus sistemas corticales y/o subcorticales, existe una jerarquización funcional de sistemas neurales y procesos de mielinización que se rige por un patrón espacial de desarrollo de lateral a medial, de rostral a caudal y del hemisferio izquierdo al derecho. Este hecho tiene

una implicación funcional muy importante, ya que los sistemas neuronales comienzan a ser funcionales en el momento en que se desarrollan sus conexiones sinápticas.

En este sentido se puede comentar que los niños con dislexia a los 7-8 años usan estrategias cognitivas diferentes a los de 9-12 años para aprender y entrenar las habilidades lectoras. El efecto discontinuo en el desarrollo indica que a los 7-8 años se usan como preferencia estrategias holísticas propias del hemisferio derecho (destrezas viso perceptuales y alta velocidad de procesamiento) y después de los 9 años comienzan a usar como preferencia estrategias analíticas propias del hemisferio izquierdo y con apoyo en la conciencia fonológica y las demás estrategias adquiridas en la edad 7-8 años.

Resumiendo los resultados en las investigaciones del niño mal lector, tanto de idioma español como inglés, se podría comentar que los niños de 7-8 años usan paralelamente las estrategias fonológicas y lexicales, aunque una vez que adquieren la fonológica y se automatice, usarán la lexical como preferencia. Los niños que usan como preferencia el idioma español adquieren primero la estrategia fonológica, para luego usar como preferencia, desde los 9 años, la estrategia lexical en la lectura. Sin embargo, los niños de lengua inglesa demoran en adquirir la estrategia fonológica y pasa a ser clave para obtener éxito en la lectura y la participación paralela de las estrategias lexical y fonológica se demora en el desarrollo con una fuerte dependencia para adquirir la lectura. Es por ello que el niño que no logra adquirir los componentes fonológicos no logra leer bien y pasa a ser una habilidad clave para diagnosticar y entrenar al mal lector o disléxico, no sucediendo así en los niños de idioma español que desde los 9 años el clave la estrategia lexical para leer y comprender.

Considerando los principios que rigen el desarrollo de las habilidades psicológicas superiores se puede finalizar que el niño mal lector con idiomas poco transparentes puede comenzar con dificultades en estrategias holísticas y luego adquirir la discriminación fonológica con ajuste en el sistema cerebral que subyace en la lectura (hipótesis errores madurativos) y sin ajuste en el sistema y con predominio del uso de estrategias holísticas (hipótesis disfuncional). Todo indica a que existen subtipos de dislexia que tiene mayor posibilidad de diagnosticar después de los 8 años de edad, esperando precisamente que se establezca o no definitivamente la conciencia fonológica.

Referencias bibliográficas

1. Portellano, JA. Neuropsicología infantil. Madrid: Editorial Síntesis; 2007.
2. John D. E. Gabrieli. Dyslexia: A New Synergy between Education and Cognitive Neuroscience. *Science*. 2009;325(17).
3. Reigosa, V., Valdés Sosa, M., Butterworth, B., Torres, P., Santos, E., Suárez, R., Lage, A., Rodríguez, M., Estévez, N., Hernández, D. Large-scale prevalence studies of learning disabilities in Cuban school-children population. 4th Congress of the Cuban Society and First Ibero-American Workshop on Clinical Neurophysiology, Varadero, Cuba, March 11-14, 2008. *Clinical Neurophysiology*. doi:10.1016/j.clinph.2008.04.064
4. Artigas-Pallarés J. Dislexia: enfermedad, trastorno o algo distinto. *Rev Neurol*. 2009; 48 (Supl 2):63-69.
5. Rzhetsky A, Wajngurt D, Park N, Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104:11694-9.
6. Peterson RL, McGrath LM, Smith SD, Pennington BF. Neuropsychology and genetics of speech, language, and literacy disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54:543-6.
7. Zou L, Chen W, Shao S, Sun Z, Zhong R, Shi J, Miao X, Song R. Genetic variant in KIAA0319, but not in DYX1C1, is associated with risk of dyslexia: An integrated meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 Dec;159B(8):970-6.
8. Giraud AL, Ramus F. Neurogenetics and auditory processing in developmental dyslexia. *Curr Opin Neurobiol*. 2012 Oct 3. doi:pii: S0959-4388(12)00145-6. 10.1016/j.conb.2012.09.003.
9. Díaz B, Hintz F, Kiebel SJ, von Kriegstein K. Dysfunction of the auditory thalamus in developmental dyslexia. *Proc Natl Acad Sci*. 2012 Aug 21;109(34):13841-6. doi: 10.1073/pnas.1119828109.
10. Reinstein E, Chang BS, Robertson SP, Rimoin DL, Katzir T. Filamin A mutation associated with normal reading skills and dyslexia in a family with periventricular heterotopia. *Am J Med Genet A*. 2012 Aug; 158A (8):1897-901. doi: 10.1002/ajmg.a.35455.
11. Darki F, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Kere J, Klingberg T. Three dyslexia susceptibility genes, DYX1C1, DCDC2, and KIAA0319, affect temporo-parietal white matter structure. *Biol Psychiatry*. 2012 Oct 15; 72(8):671-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.008.
12. Zuo PX, Wu HR, Li ZC, Cao XD, Pang LJ, Yang L, Liu F, Zhao F. Association of polymorphisms in the DCDC2 gene with developmental dyslexia in the Han Chinese. *Chin Med J (Engl)*. 2012 Feb;125(4):622-5.
13. Heidi Anthoni, Lara E. Sucheston, Barbara A. Lewis, Isabel Tapia-Pa'ez, Xiaotang Fan, Marco Zucchelli, Mikko Taipale, Catherine M. Stein, Marie-Estelle Hokkanen, Eero Castrén, et al. The Aromatase Gene CYP19A1: Several Genetic and Functional Lines of Evidence Supporting a Role in Reading, Speech and Language. *Behav Genet*. 2012;42:509-527.
14. Szalkowski CE, Fiondella CF, Truong DT, Rosen GD, Loturco JJ, Fitch RH. The effects of Kiaa0319 knockdown on cortical and subcortical anatomy in male rats. *Int J Dev Neurosci*. 2012 Dec 5. pii: S0736-5748(12)00599-0. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2012.11.008.
15. Szalkowski CE, Fiondella CG, Galaburda AM, Rosen GD, Loturco JJ, Fitch RH. Neocortical disruption and behavioral impairments in rats following in utero RNAi of candidate dyslexia risk gene Kiaa0319. *Int J Dev Neurosci*. 2012;30(4):293-302.
16. Wang Y, Yin X, Rosen G, Gabel L, Guadiana SM, Sarkisian MR, Galaburda AM, Loturco JJ. Dcdc2 knockout mice display exacerbated developmental disruptions following knockdown of doublecortin. *Neuroscience*. 2011 Sep 8;190:398-408
17. Field LL, Shumansky K, Ryan J, Truong D, Swiergala E, Kaplan BJ. Dense-map genome scan for dyslexia supports loci at 4q13, 16p12, 17q22; suggests novel locus at 7q36. *Genes, Brain and Behavior*. 2012. doi: 10.1111/gbb.12003
18. Mascheretti S, Bureau A, Battaglia M, Simone D, Quadrelli E, Croteau J, Cellino MR, Giorda R, Beri S, Maziade M, Marino C. An assessment of gene-by-environment interactions in developmental dyslexia-related phenotypes. *Genes Brain Behav*. 2012 Nov 24. doi: 10.1111/gbb.12000.
19. Addis L, A. D. Friederici, S. A. Kotz, B. Sabisch, J. Barry, N. Richter, A. A. Ludwig, R. Rübsem, F. W. Albert, S. Pääbo, D. F. Newbury, A. P. Monaco. A locus for an auditory processing deficit and language impairment in an extended pedigree maps to 12p13.31-q14.3. *Genes, Brain and Behavior*. 2010; 9(6):545-561.
20. Cadmon KP Lim, Connie SH Ho, Crystal HN Chou, Mary MY Waye. Association of the rs3743205 variant of DYX1C1 with dyslexia in Chinese children. *Behavioral and Brain Functions*. 2011;7(16):2-9.
21. Viholainen H, Mikko A RO, Timo AHO NEN, Susan Crawford, Marja Ca Ntelli, Libb E Kooistra. Are balance problems connected to reading speed or the familial risk of dyslexia? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2011;53:350-353.
22. Peter B, Matsushita M, Raskind WH. Motor sequencing deficit as an endophenotype of speech sound disorder: a genome-wide linkage analysis in a multigenerational family. *Psychiatr Genet*. 2012;22(5):226-34.

23. Kirsten H, Wilcke A, Ligges C, Boltze J, Ahnert P. Association study of a functional genetic variant in KIAA0319 in German dyslexics. *Psychiatr Genet.* 2012 Aug;22(4):216-7.
24. Gabel LA, Marin I, LoTurco JJ, Che A, Murphy C, Mangani M, Kass S. Mutation of the dyslexia-associated gene *Dcdc2* impairs LTM and visuo-spatial performance in mice. *Genes Brain Behav.* 2011 Nov;10(8):868-75.
25. Marino C, Meng H, Mascheretti S, Rusconi M, Cope N, Giorda R, Molteni M, Gruen JR. *DCDC2* genetic variants and susceptibility to developmental dyslexia. *Psychiatr Genet.* 2012 Feb;22(1):25-30.
26. Kang C, Drayna D. Genetics of speech and language disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2011 Sep 22;12:145-64.
27. Van Bergen E, de Jong PF, Plakas A, Maassen B, van der Leij A. Child and parental literacy levels within families with a history of dyslexia. *J Child Psychol Psychiatry.* 2012 Jan;53(1):28-36.
28. Scerri TS, Morris AP, Buckingham LL, Newbury DF, Miller LL, Monaco AP, Bishop DV, Paracchini S. *DCDC2*, *KIAA0319* and *CMIP* are associated with reading-related traits. *Biol Psychiatry.* 2011 Aug 1;70(3):237-45.
29. Ludwig KU, Roeske D, Schumacher J, Schulte-Körne G, König IR, Warnke A, Plume E, Ziegler A, Remschmidt H, Müller-Myhsok B, Nöthen MM, Hoffmann P. Investigation of interaction between *DCDC2* and *KIAA0319* in a large German dyslexia sample. *J Neural Transm.* 2008 Nov;115(11):1587-9.
30. Marino C, Mascheretti S, Riva V, Cattaneo F, Rigoletto C, Rusconi M, Gruen JR, Giorda R, Lazazzera C, Molteni M. Pleiotropic effects of *DCDC2* and *DYX1C1* genes on language and mathematics traits in nuclear families of developmental dyslexia. *Behav Genet.* 2011 Jan;41(1):67-76.
31. DeFries JC, Fulker DW, LaBuda MC. Evidence for a genetic etiology in reading disability of twins. *Nature.* 1987;329(6139):537-539.
32. Finucci JM, Guthrie JT, Childs AL, Abbey H, Childs B. The genetics of specific reading disability. *Ann Hum Genet.* 1976;40(1):1-23.
33. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol.* 1985;18(2):222-233.
34. Galaburda A. M., Menard, M., & Rosen, G. D. (1994) Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1994;91:8010-8013.
35. Benítez-Burraco A. Neurobiología y neurogenética de la dislexia. *Neurología.* 2010;25(9): 563-581.
36. Poelmans, G, Buitelaar JK, Pauls, DL, B Franke. A theoretical molecular network for dyslexia: integrating available genetic findings. *Molecular Psychiatry.* 2011;16.
37. Arndt Wilcke, Carolin Ligges, Jana Burkhar, Michael Alexander, Christiane Wolf, Elfi Quente, Peter Ahnert, Per Hoffmann, Albert Becker, Bertram Muller-Myhsok, Sven Cichon, Johannes Boltze, Holger Kirsten. Imaging genetics of *FOXP2* in dyslexia. *European Journal of Human Genetics.* 2012;20:224-229.
38. Philippe Pinel, Fabien Fauchereau, Antonio Moreno, Alexis Barbot, Mark Lathrop, Diana Zelenika, Denis Le Bihan, Jean-Baptiste Poline, Thomas Bourgeron, Stanislas Dehaene. Genetic Variants of *FOXP2* and *KIAA0319/TTRAP/THEM2* Locus Are Associated with Altered Brain Activation in Distinct Language-Related Regions. *The Journal of Neuroscience.* 2012; 32(3):817- 825.
39. Sonja C Vernes, Kay D MacDermot, Anthony P Monaco, Simon E Fisher. Assessing the impact of *FOXP1* mutations on developmental verbal dyspraxia. *European Journal of Human Genetics.* 2009;17:1354-1358.
40. Sanjuán J, Tolosa A, Colomer-Revuelta J, Ivorra-Martínez J, Llacer B, Jover M. Factores genéticos en el desarrollo del lenguaje. *Rev Neurol.* 2010;50(Supl 3):101-6.
41. Simon E. Fisher, Constance Scharff. *FOXP2* as a molecular window into speech and language. *Trends in Genetics.* 2009;25(4):166-177.
42. Rosen GD, Bai J, Wang Y, Fiondella CG, Threlkeld SW, LoTurco JJ, et al. Disruption of neuronal migration by RNAi of *Dyx1c1* results in neocortical and hippocampal malformations. *Cereb Cortex.* 2007;17:2562-72.
43. Zhao Y, Ma H, Wang Y, Gao H, Xi C, Hua T, Qiu G. Association between *FOXP2* gene and speech sound disorder in Chinese population. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;64:565-573.
44. Peter B, Raskind WH, Matsushita M, Lisowski M, Vu T, Berninger VW, Wijsman EM, Brkanac Z. Replication of *CNTNAP2* association with nonword repetition and support for *FOXP2* association with timed reading and motor activities in a dyslexia family sample. *J Neurodev Disord.* 2011;3:39-49.
45. Caylak E. A review of association and linkage studies for genetical analyses of learning disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B:923-943.
46. Paracchini S, Steer CD, Buckingham LL, Morris AP, Ring S, Scerri T, Stein J, Pembrey ME, Ragoussis J, Golding J, Monaco AP. Association of the *KIAA0319* dyslexia susceptibility gene with reading skills in the general population. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1576-1584.
47. Newbury DF, Paracchini S, Scerri TS, Winchester L, Addis L, Richardson AJ, Walter J, Stein JF, Talcott JB, Monaco AP.

- Investigation of dyslexia and SLI risk variants in reading- and language-impaired subjects. *Behav Genet.* 2011;41:90-104.
48. Kitayama S, Park J. Cultural neuroscience of the self: understanding the social grounding of the brain. *SCAN.* 2010;5:111-129.
49. Ardila A. Toward the development of a cross-linguistic naming test. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2007;22: 297-307.
50. Choudhury S. Culturing the adolescent brain: what can neuroscience learn from anthropology? *Soc Cog Affect Neurosci.* 2010;5 Jun (2-3):159 -67.
51. Nell, V. *Cross-Cultural Neuropsychological Assessment.* 2000.
52. Fletcher-Janzen, E., Strickland, T.L. & Reynolds, C.R. *Handbook of Cross-Cultural Neuropsychology.* 2000.
53. Uzzell, B., Pontón, M.O. & Ardila, A. *International Handbook of Cross-Cultural Neuropsychology.* 2007.
54. Mosquera Suárez R. Valor predictivo del procesamiento de la palabra escrita en la competencia lectora en el idioma español. Un estudio longitudinal. Centro de Neurociencias de Cuba. Tesis de Maestría en Ciencias. Mención: Neurociencias Cognitivas.2011.
55. S. E. Shaywitz, B. A. Shaywitz. Paying attention to reading: The neurobiology of reading and dyslexia. *Development and Psychopathology.* 2008;20:1329-1349.
56. Shaywitz, B., Shaywitz, S., Pugh, K., Mencl, W., Fulbright, R., Skudlarski, P., et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry.* 2002;52:101-110.
57. Landwehrmeyer, B., Gerling, J., y Wallesch, C.W. Patterns of task-related slow brain potentials in dyslexia. *Archives of Neurology.* 1990;47:791-797.
58. Hoeft, F, Meyler A, Hernandez A, Juel C, Taylor-Hill H, Martindale, JL, McMillon G, Kolchugina G, Black JM, Faizi A, Deutsch GF, Ting Siok W, Reiss AL, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JDE. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *PNAS.* 2007;104(10): 4235.
59. Neuhoff N, Bruder J, Bartling J, Warnke A, Remschmidt H, et al. Evidence for the Late MMN as a Neurophysiological Endophenotype for Dyslexia. *PLoS ONE.* 2012;7(5):e34909. doi:10.1371/journal.pone.0034909
60. S Illingworth, D V.M. Bishop. Atypical cerebral lateralisation in adults with compensated developmental dyslexia demonstrated using functional transcranial Doppler ultrasound, *Brain & Language.* 2009;111:61-65.
61. C.J. Price, J.T. Devlin. The myth of the visual word form area. *NeuroImage.* 2003;19:473-481.
62. Booth JR, Douglas D. Burman, Joel R. Meyer, Darren R. Gitelman, Todd B. Parrish, M.Marsel Mesulam. Functional Anatomy of Intra- and Cross-Modal Lexical Tasks. *NeuroImage.* 2002;16: 7-22.
63. Freeman J, Simocelli E P. Metamers of the ventral stream. *Nature Neuroscience.* 2011;14:1195-1201.
64. Demont, E., & Gombert, J. E. L'apprentissage de la lecture: évolution des procédures et apprentissage implicite. *Enfance.* 2004;3:245-257.
65. Urs Maurer, Enrico Schulz, Silvia Brem, Sanne van der Mark, Kerstin Bucher, Ernst Martin, Daniel Brandeis. The development of print tuning in children with dyslexia: Evidence from longitudinal ERP data supported by fMRI. *NeuroImage.* 2011;57(3):714-722.
66. Gabor Stefanics, Tim Fosker, Martina Huss, Natasha Mead, Denes Szucs, Usha Goswami. Auditory sensory deficits in developmental dyslexia: A longitudinal ERP study. *NeuroImage.* 2011;57(3):723-732.
67. Sanne van der Mark, Peter Klaver, Kerstin Bucher, Urs Maurer, Enrico Schulz, Silvia Brem, Ernst. 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(3):2426-2436.
68. Alegria, J., & Mousty, P. Les troubles phonologiques et métaphonologiques chez l'enfant dyslexique. *Enfance.* 2004;3:259-271.
69. Demont, E., & Gombert, J. E. L'apprentissage de la lecture: évolution des procédures et apprentissage implicite. *Enfance.* 2004;3:245-257.
70. Ramus, F., Rosen, S., Dakin, S. C., Day, B. L., Castellote, J. M., White, S., & Firth, U. (2003). Theories of developmental dyslexia: Insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain.* 2003;126:841-865.
71. Pennington BF. From single to multiple deficit models of developmental disorders. *Cognition* 2006;101:385-413.
72. Willcutt EG, Pennington BF, Boada R, Ogline JS, Tunick RA, Chhabildas NA, et al. A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol.*2001;110:157-72.
73. Willcutt EG, Pennington BF, Olson RK, Chhabildas N, Hulslander J. Neuropsychological analyses of comorbidity between reading disability and attention deficit hyperactivity disorder: in search of the common deficit. *Dev Neuropsychol.* 2005;27:35-78.
74. Debbie Gooch, Margaret Snowling, and Charles Hulme. Time perception, phonological skills and executive function in children with dyslexia and/or ADHD symptoms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2011;52(2):195-203.

75. Shaywitz SE, Shaywitz BA. Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia. *Dev Psychopathol.* 2008;20:1329-49.
76. Wolf M, Denkla MB. RAN/RAS. Rapid automatized naming and rapid alternating stimulus test. Austin, TX: Pro-Ed; 2005.
77. Bental B, Tirosh E. The effects of methylphenidate on word decoding accuracy in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:89-92.
78. J. Artigas-Pallarés. Tratamiento farmacológico de la dislexia. *Rev Neurol.* 2009;48(11):585-591.
79. Kujala, T., Karma, K., Ceponiene, R., Belitz, S., Turkila, P., Tervaniemi, M. & Naatanen, R. Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading-impaired children. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98:10509-10514.
80. Simos, P. G., Fletcher, J. M., Bergman, E., Breier, J. I., Foorman, B. R., Castillo, E. M., Davis, R. N., Fitzgerald, M. & Papanicolaou, A. C. Dyslexia-specific brain activation profile becomes normal following successful remedial training. *Neurology.* 2002;58:1203-1213.
81. Temple E, Gayle K. Deutsch, Russell A. Poldrack, Steven L. Miller, Paula Tallal, Michael M. Merzenich, John D. E. Gabrieli. Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci.* 2003 Mar 4; 100(5):2860-5.