A square box containing the text "Escudo .jpg", likely representing a missing image of the university's coat of arms.

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Centro de Investigación en Matemáticas

El color del ruido en el sueño MOR de adultos mayores con y sin deterioro cognitivo

Tesis para obtener el título de:

Licenciada en Matemáticas Aplicadas

presenta:

Valeria García Muñoz

bajo la supervisión de:

Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres

Dr. Pedro Eduardo Miramontes Vidal

Mineral de la Reforma, Hidalgo. Mayo de 2018.

Siglas

AM Adulto mayor

DC Deterioro cognitivo

DFA Detrended Fluctuation Analysis / Análisis de fluctuación sin tendencia

mDFA multifractal Detrended Fluctuation Analysis / Análisis de fluctuación sin tendencia multicanal

EEG Electroencefalograma / Electroencefalografía

EMG Electromiograma / Electromiografía

EOG Electrooculograma / Electrooculografía

MOR Movimientos oculares rápidos

PSG Polisomnograma / Polisomnografía

Resumen

Se acepta ampliamente que los EEG de adultos mayores con o sin deterioro cognitivo deben ser diferentes. Por lo que en este trabajo utilizamos herramientas de análisis de series de tiempo no lineales para evaluar cuantitativamente tales diferencias. Específicamente, empleamos el color del ruido para conocer la diferencia.

Abstract

It is widely accepted that EEGs from the elderly with and without cognitive impairment should be different. In this study we used tools from nonlinear time series analysis to quantitatively assess the difference. Specifically, the evaluation of the color of the noise in time series has shown to be a valuable tool to distinguish the difference.

Índice general

Resumen	IV
Introducción	1
1. Planteamiento del problema	2
1.1. Justificación	2
1.2. Pregunta de investigación	3
1.3. Objetivo general	4
1.4. Objetivos particulares	4
2. El color del ruido	5
2.1. Espectro	5
2.1.1. Espectro de frecuencias	6
2.1.2. Espectro electromagnético	7
2.2. El Color del ruido	8
3. Contexto biológico	10
3.1. Adulto mayor	10
3.2. Deterioro cognitivo	10
3.3. El sueño	11
3.4. Etapas del sueño	12
3.4.1. Sueño no MOR	12
3.4.2. Sueño MOR	13
3.5. Sueño y memoria	14
3.6. Cambios en la función cognitiva	14
3.7. Alteraciones en el sueño del adulto mayor	15
4. Metodología	16
4.1. Método biológico	16
4.2. Método matemático	18

4.2.1.	Objetos fractales y proceso autosimilar	19
4.2.2.	Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)	24
4.2.3.	Relación interhemisférica	31
4.2.4.	Análisis de fluctuaciones sin tendencia multicanal (mDFA)	32
4.3.	Relación con otros métodos	33
5.	Resultados	35
5.1.	Preliminares	35
5.2.	Color del ruido de cada canal	37
5.3.	Color del ruido de la relación interhemisférica	40
6.	Conclusiones	42
	Apéndice	44
6.1.	Programa para épocas de sueño MOR	44
6.2.	Programa DFA	45
6.2.1.	DFA	45
6.2.2.	DFA_main	46
6.3.	Programa mDFA	47
6.3.1.	DFA2	47
6.3.2.	DFA_main2	48
6.4.	Programa para la obtención de DFA y mDFA de una época de sueño MOR	49
	Bibliografía	51

Introducción

El diagnóstico clínico y las investigaciones básicas dependen fundamentalmente de la capacidad de registrar y analizar las señales biológicas, sin embargo, los análisis tradicionales de las señales registradas en laboratorio no han seguido el ritmo de los mayores avances tecnológicos que permiten el registro y almacenamiento de conjuntos de datos masivos de señales fluctuantes continuas. Aunque recientemente se ha demostrado que estas señales típicamente complejas representan procesos que son no lineales y no estacionarios, las herramientas para analizar tales datos a menudo siguen asumiendo linealidad y estacionalidad. A consecuencia de lo anterior, dichos conjuntos de datos pueden contener información oculta, la cual puede ser de valor clínico. En este trabajo de tesis se pretende usar una herramienta matemática que involucra la no linealidad.

El análisis fractal es un nuevo enfoque y de los más prometedores para extraer información oculta. La cual ayudará a tener una idea más clara de lo que puede ocurrir a largo plazo, o bien de los cambios que se están presentando en los diferentes contextos de manera más clara y sencilla, con resultados concretos y exactos. Proporcionando así una herramienta, que permita mostrar cambios en las distintas maniobras experimentales o en aplicaciones clínicas con distintas patologías.

El principal objetivo de este trabajo es encontrar las diferencias significativas entre los registros obtenidos a través polisomnografías de adultos mayores con y sin deterioro cognitivo. Ya que se ha demostrado que las señales registradas en pacientes sanos pueden caracterizarse de acuerdo a un color del ruido, el cual se define como el color rosa, mientras que con pacientes con alguna anomalía neurológica pueden presentar un color del ruido café, esto se define con más detalle en la siguiente sección.

Capítulo 1

Planteamiento del problema

1.1. Justificación

El crecimiento acelerado de la población adulta a nivel mundial, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas, en 2025 habrá más de 1,100 millones de personas de entre 60 años o más en todo el mundo; por lo cual se ha vuelto un tema de interés para la Organización Mundial de la Salud[12], ya que debido a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas del envejecimiento[8], se incrementa una probabilidad de padecer enfermedades crónicas.

En particular el deterioro cognitivo, es un estado intermedio entre normalidad y demencia senil, afectando la calidad de vida de los adultos mayores y generando costos para la familia y la sociedad. Por ello, existe la necesidad de que en el sistema de salud, realice una valoración integral del adulto mayor por parte del equipo de salud, para la detección temprana del deterioro cognitivo ya que al no ser diagnosticado adecuadamente incrementa el riesgo de evolucionar a demencia y por consiguiente largos y pesados periodos de cuidado y una atención especializada para recibir el tratamiento más apropiado al que no todos tienen acceso, por los gastos que representa en todos los niveles.

Existen diferentes herramientas matemáticas que pueden ser implementadas a casos biológicos, las cuales no necesariamente están regidas por la geometría euclidiana, sino por la geometría fractal, herramientas que

se han usado para detectar tanto patrones como diferencias significativas en estudios fisiológicos[13][17].

Aún no hay trabajos enfocados al análisis de épocas de sueño MOR en adultos mayores, por lo cual, el presente trabajo esta enfocado en mostrar que existen diferencias significativas entre los registros de adultos mayores con deterioro cognitivo de los que no. Donde a través de un análisis efectuado a cada una de las señales, se podrá clasificar el color del ruido de la misma, permitiendo ver una relación entre el deterioro cognitivo y el sueño MOR de los adultos mayores, método con el cual se pretende tener una justificación sobre tal relación. Con lo cual se tendrá un beneficio para la comunidad adulta, permitiendo prevenir casos posteriores de deterioro cognitivo, llevando a cabo esta prueba, y a su vez prevenir demencias y otras enfermedades que esto puede generar a futuro.

1.2. Pregunta de investigación

Existen diferencias significativas entre los canales y las correlaciones interhemisféricas del sueño MOR de adultos mayores con y sin deterioro cognitivo?

Donde se tiene las siguientes hipótesis:

H1: Existen diferencias estadísticamente significativas en la correlación interhemisférica o el tono muscular del sueño MOR entre las personas que presentan deterioro cognitivo mostrando un ruido browniano, comparadas con aquellas que no tienen deterioro cognitivo, presentan tendencia al ruido rosa.

H0: No existen diferencias estadísticamente significativas en la correlación interhemisférica o el tono muscular del sueño MOR entre las personas que presentan deterioro cognitivo mostrando un ruido browniano, comparadas con aquellas que no tienen deterioro cognitivo, presentan tendencia al ruido rosa.

1.3. Objetivo general

Comparar la correlación interhemisférica durante el sueño MOR de adultos mayores con y sin deterioro cognitivo, y probar que hay una tendencia al color rosa para aquellos sin deterioro cognitivo y hacia el ruido browniano para quienes tienen deterioro cognitivo, además de mostrar que el tono muscular presencia un ruido blanco.

1.4. Objetivos particulares

- Determinar el análisis de fluctuación sin tendencia (*Detrended Fluctuation Analysis*, DFA) de cada canal de las épocas de sueño MOR de adultos mayores con DC y sin DC.
- Determinar el análisis de fluctuación sin tendencia multicanal (*multifractal Detrended Fluctuation Analysis*, mDFA) de la polisomnografía de las épocas de sueño MOR.
- Dados los resultados del DFA y mDFA, relacionarlos con el color del ruido, según les corresponda.
- Comparar los resultados de adultos mayores con DC versus adultos mayores sin DC.
- Realizar el mismo análisis para más sujetos y promediar los resultados.

Capítulo 2

El color del ruido

2.1. Espectro

Comenzaremos definiendo que es una onda y los elementos que la componen, ya que serán necesarios para la definición de espectro de frecuencia.

Una onda consiste en la propagación de una perturbación de alguna propiedad del espacio, implicando un transporte de energía sin transporte de materia. Intuitivamente se llama onda al transporte de perturbaciones en el espacio, donde se considera el espacio como un medio en el que puede producirse y propagarse dichas perturbaciones. La cual esta compuesta por:

- **Cresta:** máxima amplitud de onda, es decir, el punto de la onda más separado de su posición de reposo.
- **Valle:** punto más bajo de una onda.
- **Amplitud:** distancia vertical entre una cresta y el punto medio de la onda.
- **Frecuencia (f):** número de veces que es repetida dicha vibración por unidad de tiempo.
- **Periodo (T):** tiempo que tarda la onda en ir de un punto de máxima amplitud al siguiente.

$$T = \frac{1}{f}$$

- **Longitud de onda (λ):** distancia que hay entre el mismo punto de dos ondulaciones consecutivas, o la distancia entre dos crestas consecutivas.
- **Nodo:** punto donde la onda cruza la línea de equilibrio.
- **Elongación:** distancia que hay, en forma perpendicular, entre un punto de la onda y la línea de equilibrio.
- **Ciclo:** es una oscilación, o el recorrido desde la cresta al valle o viceversa.
- **Velocidad de propagación (v):** velocidad a la que se propaga el movimiento ondulatorio.

$$v = \frac{\lambda}{T}$$



Figura 2.1: Componentes de la onda.

En cuando a la palabra **espectro**, este puede referirse a diferentes conceptos, sin embargo solo se consideraran los términos empleados para el trabajo realizado.

2.1.1. Espectro de frecuencias

Se define al **espectro de frecuencia**, también llamado **descomposición espectral de frecuencias**, a la distribución de amplitudes para cada frecuencia de un fenómeno ondulatorio (sonoro, luminoso o electromagnético) que sea superposición de ondas de varias frecuencias. O bien el gráfico de intensidad frente a frecuencia de onda particular.



Figura 2.2: Espectro de frecuencias de la luz emitida por átomos de hierro libres en la región visible del espectro electromagnético.

Puesto que el análisis se refiere a la acción de descomponer algo complejo en partes simples, llamaremos al análisis espectral como el proceso que cuantifica las diversas intensidades de cada frecuencia.

2.1.2. Espectro electromagnético

El **espectro electromagnético** se refiere al conjunto de las ondas electromagnéticas, es decir, a la radiación electromagnética que emite o absorbe una sustancia.

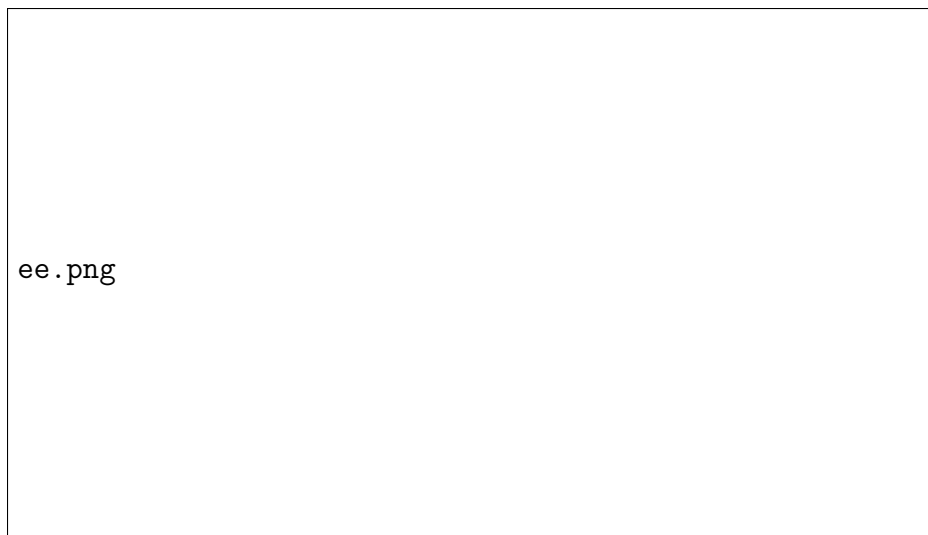


Figura 2.3: Diagrama del espectro electromagnético, mostrando el tipo, longitud de onda con ejemplos, frecuencia y temperatura de emisión de cuerpo negro.

2.2. El Color del ruido

Por lo anterior es posible notar la naturaleza ondulatoria de la luz, donde cada uno de los colores que componen el espectro continuo corresponde a una frecuencia de oscilación electromagnética o una longitud de onda como en la Figura 2.4, por ejemplo: Amarillo=600 nanómetros, Rojo=650 nanómetros o el Violeta=380 nanómetros.

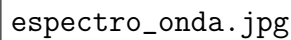
The image is a placeholder for a file named 'espectro_onda.jpg'. It is contained within a rectangular box with a thin black border.

Figura 2.4: Relación entre el color y la frecuencia de oscilación.

Se le llama **color del ruido** a la relación que existe entre las ondas de luz y las del ruido. Es decir, el ruido con un espectro de potencia que varía con la frecuencia. [11]

Por lo anterior es natural considerar que cualquier serie de tiempo, independiente de su origen, tiene un espectro de potencia determinado por la transformada de Fourier. En la mayoría de las series de tiempo biológicas se muestra una curva finita cuando el espectro de potencia es graficado con respecto a la frecuencia. Cuando la curva decrece, se representa por la función:

$$1/f^\alpha \quad (2.1)$$

Los diferentes tipos de color del ruido dependen de la norma del espectro de potencia y de la distribución de los valores. Para este trabajo se tiene un interés principal cuando α es negativo, desde el trabajo seminal de George Kingsley Zipf, quien encontró que la frecuencia de cualquier palabra trazada contra su rango es una ley de potencias con exponente $\alpha = -1$.

Ruido Blanco

Conocido también como ruido blanco Gaussiano, es la combinación de todos los colores. Con $\alpha \approx 0$ ($\frac{1}{f^0}$) significa que están presentes todas las frecuencias de los agentes individuales posibles.

El ruido blanco se caracteriza además por la distribución de valores en la serie de tiempo. Donde al elegir los valores de manera aleatoria entre el 0 y el 1, éstos tienen una distribución normal (o Gaussiana), la cual es importante porque surge de varios procesos de la naturaleza. Algunos ejemplos son la estática de los radios antiguos, tocar notas distintas sin coordinación, ninguna periodicidad ni patrón.

Ruido Browniano

Llamado así por ser equivalente al movimiento Browniano, cuyo nombre viene de Robert Brown, el cual no tiene relación alguna con el color, sin embargo es conocido y llamado como ruido café. Donde dada una serie de números azarosa, el espectro disminuye como una hipérbola trazada por $\frac{1}{f^2}$.

Ruido Rosa

También conocido como el ruido biológico o ruido de Centelleo o color de la vida. Es una combinación del ruido rojo (frecuencias bajas entran en mayor proporción que las altas) con el ruido blanco (todas las frecuencias representadas). La hipérbola que traza esta dada por $\frac{1}{f^1}$. Con coordenadas logarítmicas, recta de pendiente negativa y cercana a la unidad. Es una indicación de que el fenómeno tiene un origen dinámico, es decir, no es aleatorio.

Omnipresente en la naturaleza. No existe una explicación teórica de la razón de su ubicuidad en la naturaleza, por lo que en 1987 Per Bak: lo llama el color de la vida. Como un sistema del equilibrio generan estructuras y patrones sin necesidad de agentes externos.

Los sistemas dinámicos formados por un gran número de componentes no lineales tiene una tendencia espontánea a organizarse a sí mismos en estados críticos de equilibrio dinámico, donde ocurren fluctuaciones de todos los tamaños. Con relación a las señales fisiológicas existen tres ruidos de interés con los que éstas se pueden clasificar, entre los que se encuentran: el ruido blanco, que es una combinación de todas las colores; el ruido café, conocido como ruido Browniano y por último el ruido rosa.

Capítulo 3

Contexto biológico

3.1. Adulto mayor

Un adulto mayor, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, son aquellas personas de 60 a 74 años y son considerados de edad avanzada, de 75 a 90 viejas o ancianas, y las que sobrepasan los 90 se les denomina grandes viejos o longevos. A todo individuo mayor de 60 años se le llamará indistintamente persona de la tercera edad o adulto mayor.

3.2. Deterioro cognitivo

Se le llama Deterioro Cognitivo (DC) a la presencia de quejas subjetivas de memoria con correspondientes dificultades en pruebas objetivas pero con conservación del funcionamiento cognitivo general y sin señales de alteración en el funcionamiento de las actividades de la vida diaria que impidan una vida independiente[18]. De acuerdo a las variaciones en el nivel de severidad del DC este se subdivide en los siguientes tipos:

- **DC clásico:** Afecta únicamente en la memoria.
- **DC moderado:** Aparte de haber una alteración en la memoria, éste incluye la atención, el lenguaje, funciones ejecutivas o funciones visoespaciales.
- **DC severo:** Transtornos en al menos dos dominios cognitivos.

3.3. El sueño

El sueño es una parte integral de la vida cotidiana, una necesidad biológica que se basa en un estado fisiológico, activo, cíclico y reversible (lo que lo diferencia del estado de coma), compuesto por varias fases y diferentes interrelaciones en los sistemas hormonales y nerviosos [3].

Este se determina por cuatro dimensiones diferentes: tiempo circadiano (la hora del día en el que se realiza); factores intrínsecos del organismo (edad, sexo, patrones de sueño, estado fisiológico, etc.); conductas que facilitan o inhiben el sueño y por último el ambiente. Donde las dos últimas se relacionan con la higiene del sueño que incluye las prácticas necesarias para mantener un sueño nocturno y una vigilancia diurna normales [20].

Durante este proceso conocido como sueño los seres vivos tienen su propio ritmo de actividad y reposo, el hipotálamo (glándula hormonal que controla y regula cada glándula y a la vez cada una de las funciones del organismo) se encuentra relacionado con el sentido neurológico de la ritmicidad del sueño. Por lo cual existen diversas teorías acerca de las funciones del sueño, dentro de las cuales están:

- Restablecimiento o conservación de la energía.
- Eliminación de radicales libres acumulados durante el día.
- Regulación y restauración de la actividad eléctrica cortical
- Regulación térmica.
- Regulación metabólica y endocrina.
- Homeostasis sináptica.
- Activación inmunológica.
- Consolidación de la memoria.

3.4. Etapas del sueño

El sueño normal se divide en dos etapas: sueño REM (*Rapid-Eye-Movement*) o también conocido como sueño MOR (movimiento ocular rápido) y sueño no REM, los cuales se diferencian fundamentalmente por sus rasgos electroencefalográficos y una serie de características fisiológicas [19]. Mediante los estudios polisomnográficos se estudian los indicadores del sueño, los cuales permiten diferenciar las distintas etapas del sueño, los cuales se mencionan a continuación:

- Electroencefalograma (EEG): Representación gráfica y digital de las oscilaciones que muestra la actividad eléctrica del cerebro, al ser registrada mediante electrodos colocados encima de la piel cabelluda en distintas regiones de la cabeza.
- Movimientos oculares
- Tono muscular

3.4.1. Sueño no MOR

Las características del sueño no MOR están divididas en cuatro fases, cuya nomenclatura ha sido recientemente modificada por la Academia Americana de Medicina del Sueño (2007). Quedando de la siguiente forma:

- N1: (Fase 1) Corresponde a la transición de la vigilia al sueño, la actividad muscular disminuye paulatinamente y pueden observarse algunas breves sacudidas musculares súbitas que a veces coinciden con una sensación de caída. Frecuencias mezcladas, pero de bajo voltaje y algunas ondas agudas en el EEG.
- N2: (Fase 2) Intermedia, mayor porcentaje del tiempo de sueño, la temperatura, la frecuencia cardíaca y respiratoria comienzan a disminuir paulatinamente. En el EEG aparecen patrones específicos de actividad cerebral llamados husos de sueño y complejos K.
- N3: (Fase 3 y 4) Sueño profundo o fase reparadora del sueño, aquella que produce en la persona la sensación de haber descansado cuando se levanta. En el EEG se observa actividad de frecuencia muy lenta[4].

Después de pasar por estas etapas, durante unos 70 a 120 minutos, suele presentarse la primera fase del Sueño MOR.

3.4.2. Sueño MOR

Ahora llamado Fase R, el sueño MOR se caracteriza por:

- Movimientos musculares rápidos.
- Atonía muscular (con excepción de los músculos respiratorios y los esfínteres vesical y anal)
- La frecuencia cardíaca y respiratoria se vuelve irregular e incluso puede incrementarse y existe erección espontánea del pene o del clítoris.
- Presencia de ondas de bajo voltaje y alta frecuencia en el EEG.

Durante el sueño MOR se presentan la mayoría de los ensoñaciones (sueños), y la mayoría de los que despiertan durante esta fase tienen más probabilidad de recordar el contenido de sus sueños.

El sueño MOR ocupa el 20% del sueño en el adulto, es decir, puede durar de 5 a 30 minutos, el ciclo de sueño no MOR y sueño MOR se repite aproximadamente cada hora y media durante toda la noche de sueño, presentando un total de 4 a 6 ciclos de sueño MOR normalmente, aunque éstos varían de acuerdo a la edad y las circunstancias individuales.

Un niño recién nacido duerme casi todo el día, con una proporción próxima al 50% del denominado sueño activo, que es el equivalente del sueño MOR. A lo largo de la lactancia los períodos de vigilia son progresivamente más prolongados y se consolida el sueño de la noche; además, la proporción de sueño MOR desciende al 25 – 30%, que se mantendrá durante toda la vida. Entre el 1er y 3er año de vida el niño ya sólo duerme una o dos siestas. Entre los 4 y 5 años y la adolescencia los niños son hipervigilantes, muy pocos duermen siesta, pero tienen un sueño nocturno de 9-10 horas bien estructurado en 5 ciclos o más. Por lo que se refiere a los individuos jóvenes, en ellos reaparece en muchos casos la necesidad fisiológica de una siesta a mitad del día[2].

Por otro lado, en los ancianos se va fragmentando el sueño nocturno, reduciéndose el porcentaje de sueño en la fase 4, y no tanto en el sueño MOR, el cual se mantiene constante a lo largo de la vida.

3.5. Sueño y memoria

Se ha demostrado que el sueño tiene efectos positivos sobre distintos tipos de memoria[21], específicamente en dos:

1. **La memoria declarativa:** Fácilmente expresada verbalmente, tales como hechos y eventos. La cuál es consolidada durante el Sueño No MOR (depende del hipocampo).
2. **La memoria procedimental:** Memoria acerca de las habilidades y destrezas motoras. Favorecida en el sueño MOR (independiente en el hipocampo).

El sueño no sólo tiene un efecto sobre la información aprendida previamente sino que también mejora las capacidades de aprendizaje durante el día siguiente al periodo del sueño, en otras palabras el sueño previo también mejora las habilidades diurnas de aprendizaje del día siguiente.

3.6. Cambios en la función cognitiva

El deterioro progresivo de determinadas funciones cognitivas superiores es una de las características del envejecimiento, sin embargo, otras capacidades cognitivas y sensorio motoras se mantienen relativamente conservadas en la última etapa de vida del individuo. Al hablar de desarrollo cognitivo en el adulto mayor es imprescindible considerar la cognición como un concepto multidimensional y multidireccional, dado que los cambios que se sufren durante esta etapa, afectan de diferente forma y se dan de manera distinta.

Los cambios cognitivos se dan en cualquier momento del desarrollo cognitivo de un individuo, ya que estos dependen de factores genéticos, ambientales y sociales, además, todos los procesos del desarrollo suponen tanto pérdidas como ganancias y la mezcla que se refiere a factores socio culturales y bio-lógicos cambia con la edad. Es decir, mientras que al principio predominan las ganancias, estas van cediendo con el paso del tiempo en campos concretos. Sin embargo, en edades superiores, pueden constatarse nuevos recursos, aunque no sean muy numerosos.

Por su parte Baltes[1] propone una diferencia durante el envejecimiento en los procesos cognitivos mentales, que si bien disminuyen, existen los que permanecen estables o incluso llegan a mejorar. De acuerdo con este autor, la mecánica cognitiva (la percepción sensorial, la atención, la memoria visual y motora, así como la discriminación, la comparación y la categorización) puede disminuir con los años y la pragmática cognitiva (habilidad para la lectoescritura, la comprensión verbal, la formación educativa, las capacidades laborales y también el tipo de conocimiento acerca de uno mismo) puede incluso, mejorar.

3.7. Alteraciones en el sueño del adulto mayor

Las alteraciones de sueño, específicamente en personas mayores se han asociado con la presencia de enfermedades crónicas, problemas físicos y de salud mental; asociadas directamente con una disfunción cognitiva.

Es decir, tanto la privación del sueño como la mala calidad de éste, son indicadores negativos sobre la somnolencia, el rendimiento motor y cognitivo e incluso sobre el humor o estado de ánimo produciendo irritabilidad, impaciencia, ansiedad, depresión entre otros. Además de afectar funciones sobre el metabolismo, el funcionamiento hormonal y cognitivo de manera significativa.

Formando así un interés por analizar la relación entre el sueño y el deterioro cognitivo del adulto mayor, lo cual se abordará en los siguientes capítulos.

Capítulo 4

Metodología

La metodología se divide en dos partes, la primera corresponde a los procedimientos (i.e. el método biológico) para obtener las series de tiempo que se registraron en adultos mayores durante una noche de sueño, mientras que la segunda parte describe el método matemático para el análisis de tales series.

4.1. Método biológico

Para este estudio los participantes, adultos mayores de 60 años o más, comenzaran respondiendo los exámenes *Neuropsi* y *Mini Mental State Examination*, cuyos resultados serán interpretados por expertos para determinar si se ha encontrado que presentan deterioro cognitivo de dominio único o de múltiples dominios. (Psicóloga Génesis Vázquez Tagle Gallegos y la Dra. Alejandra Rosales, UAEH)

Posteriormente cada participante acudirá, en este caso, a la Clínica Gerontológica de Sueño ubicada en las instalaciones del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo alrededor de las 17:00h para la colocación de los electrodos, ya que este procedimiento tarda de entre 2 a 3 horas. La hora de comienzo del registro polisomnografía se adaptará a la hora habitual de acostarse de cada sujeto.

El protocolo de Polisomnografía (PSG) incluirá 19 electrodos de electroencefalografía (EEG) (Lóbulo Frontal: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8,

Fz; Lóbulo Central: C3, Cz, C4; Lóbulo Temporal: T3, T4, T5, T6, T7; Lóbulo Parietal: P3, PZ, P4; y Lóbulo Occipital: O1 y O2) de acuerdo a las coordenadas del Sistema Internacional representadas en la Figura 4.1, 2 electrodos de electrooculografía (EOG) para registrar movimientos oculares horizontales y verticales (LOG y ROG), y 1 electrodo de electromiografía (EMG) colocados en los músculos submentonianos para registrar la actividad muscular que se puede ver en la Figura 4.2.

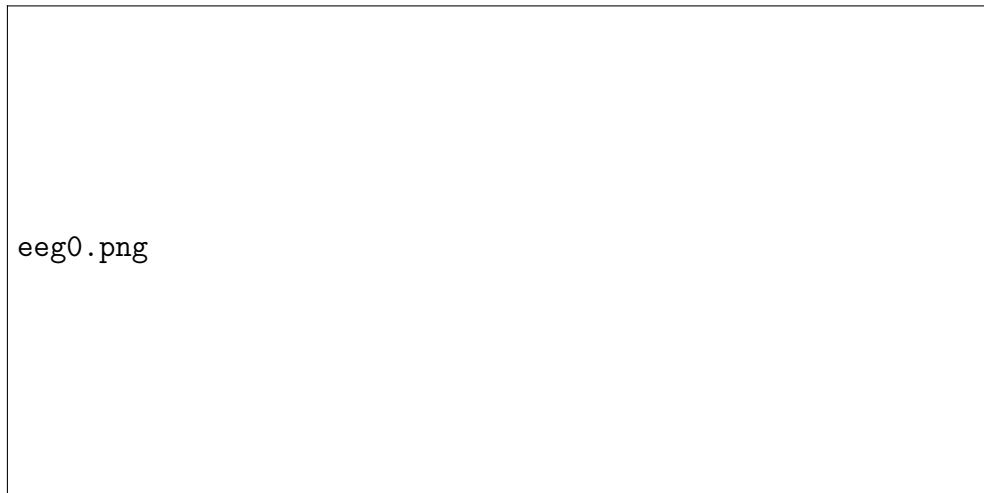


Figura 4.1: Electrodos para EEG.

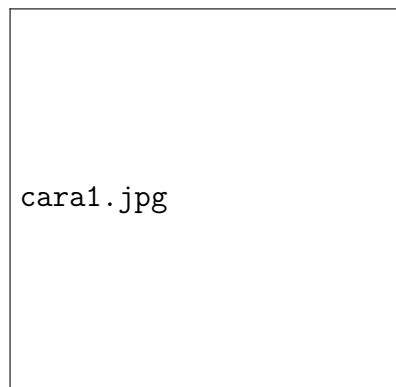


Figura 4.2: Electrodos de EOG y EMG.

Previamente a la colocación de cada electrodo, se frota la zona de interés con un algodón empapado en crema abrasiva con el objetivo de eliminar las células muertas y la grasa de la piel. Posteriormente, la copa de cada electrodo se rellena con una pasta electrolítica conductora (Ten20, Weaver) para mejorar la conductividad entre la piel y el electrodo. Los electrodos para registrar el EEG se fijarán al cuero cabelludo con colodión (solución al 4 %, Panreac), mientras que los electrodos de poligrafía (EOG y EMG) son adheridos a la piel de la cara con cinta quirúrgica extra adhesiva (Cinta Micropore®). Para acelerar el proceso de fijación y secado del colodión, se aplica aire comprimido a cada electrodo colocado sobre el cuero cabelludo. Como se muestra a continuación en la Figura 4.3

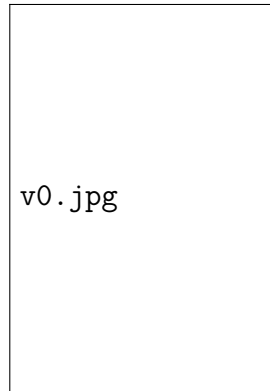


Figura 4.3: Colocación de electrodos en adulto mayor para estudio PSG

Finalmente las señales electrofisiológicas de cada registro PSG son amplificadas, filtradas y digitalizadas con el programa para ordenador: Registro de sueño, para su posterior interpretación.

4.2. Método matemático

Pese a que recientemente se ha demostrado que las señales biológicas son típicamente complejas y representan procesos que son no lineales y no estacionarios, las herramientas para analizar tales señales a menudo siguen asumiendo la linealidad, estacionalidad y las condiciones de equilibrio. Lo que

conllea a resultados incompletos que pueden tener valor clínico significativo.

El análisis fractal es uno de los enfoques más prometedores para extraer tal información faltante de los análisis lineales de las series de tiempo fisiológicas. El cuál se muestra a continuación [14].

4.2.1. Objetos fractales y proceso autosimilar

Para definir un objeto fractal, son necesarios algunos conceptos que se enuncian a continuación:

Definición 1 *Autosimilar* Un espacio topológico compacto X es autosimilar si existe un conjunto finito S que pertenece a un conjunto de homeomorfismos no suprayectivos $\{f_s : s \in S\}$ el cual:

$$X = \cup_{s \in S} f_s(X)$$

La autosimilitud se ilustra, con un objeto que se compone de subunidades y subsubunidades en múltiples niveles que se asemejan a la estructura original del objeto como en la Figura 4.5. Sin embargo, en el mundo real, hay necesariamente límites inferiores y superiores [5].

Definición 2 *Dimensión fractal* En geometría de fractales, la dimensión fractal D es un número real que generaliza el concepto de dimensión ordinaria para objetos geométricos que no admiten espacio tangente.

Existen diferentes dimensiones fractales, frecuentemente, resultan equivalentes aunque no siempre. Para el presente trabajo, la dimensión fractal D se calcula como: $D = 3 - \alpha$ [14]. Con las dos definiciones anteriores, se define un objeto fractal.

Definición 3 *Un objeto fractal es un objeto geométrico que tiene una dimensión fractal y es autosimilar. [?]*

Existen diferentes figuras y objetos de fractales, que se pueden programar en algún programa, pero también se encuentran en la naturaleza, algunos de fractales se muestran en la siguiente imagen 4.4.

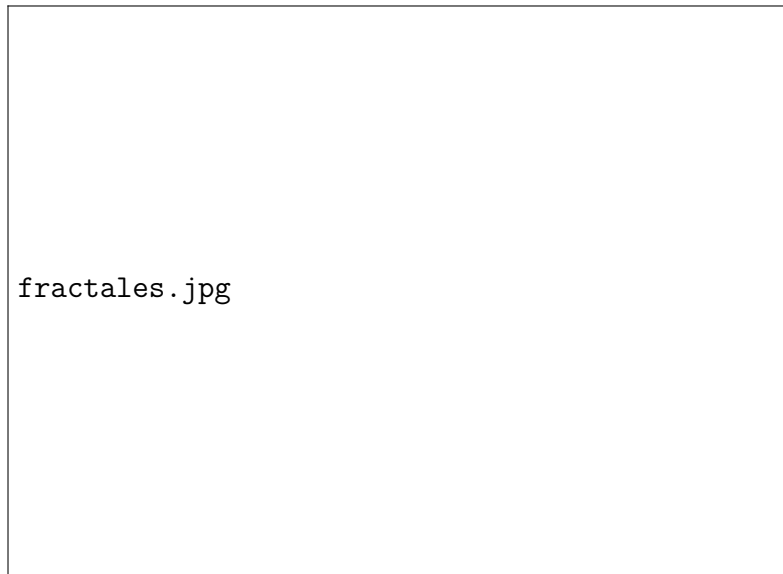


Figura 4.4: Los fractales del lado izquierda se han programado, mientras que los de la derecha se encuentran en la naturaleza. a)Helecho de Barnsley. b)Helecho. c)Triángulo de Sierpinski. d)Brocoli romano.

El concepto de fractalidad se extiende al proceso de análisis de procesos temporales complejos, como son las series de tiempo. Dado que éstas constan de dos variables físicas diferentes, el tiempo y la variable que cambia con respecto al tiempo. Para determinar si una serie de tiempo es autosimilar se realiza lo siguiente:

- i) Se considera la serie de tiempo original.
- ii) Se toma un subconjunto de la misma.
- iii) El subconjunto seleccionado se ajusta al tamaño de la original.
- iv) Se compara la original con la anterior.



Figura 4.5: Aquí se ilustra el proceso para determinar la autosimilitud de una serie de tiempo.

Para comparar correctamente un subconjunto de una serie de tiempo con el conjunto de datos original, necesitamos dos factores de ampliación (los ejes horizontal y vertical), y ya que estos dos ejes representan diferentes variables físicas, la serie de tiempo cumplirá con ser autosimilar si:

$$y(t) \stackrel{d}{=} a^\alpha y\left(\frac{t}{a}\right) \quad (4.1)$$

Donde $\stackrel{d}{=}$ significa que las propiedades estadísticas de ambos lados de la ecuación son idénticas. Es decir, el proceso autosimilar $y(t)$ con un parámetro α tiene la distribución de probabilidad idéntica como un proceso correctamente reescalado $a^\alpha y\left(\frac{t}{a}\right)$, esto quiere decir que una serie de tiempo que ha sido reescalada sobre el eje x por un factor a ($t \rightarrow \frac{t}{a}$) y en el eje y por el factor a^α ($y \rightarrow a^\alpha y$). El exponente α es llamado: parámetro de autosimilitud.

En la práctica, sin embargo, es imposible determinar si dos procesos son estadísticamente idénticos, ya que este criterio estricto requiere que tengan funciones de distribución idénticas (incluyendo no solo la media y la varianza, sino también todos los momentos superiores). Por lo que generalmente se

aproxima esta igualdad con un criterio más débil examinando solo las medias y las varianzas (primer y segundo momentos) de las funciones de distribución para ambos lados de la ecuación 4.1.

La Figura 4.6 muestra un ejemplo de una serie de tiempo de autosimilar. Nótese que, con la elección adecuada de los factores de escala en los ejes X e Y, la serie de tiempo se reajustará (Fig.4.6-(b)) y se asemejará a la serie de tiempo original (Fig. 4.6-(a)).

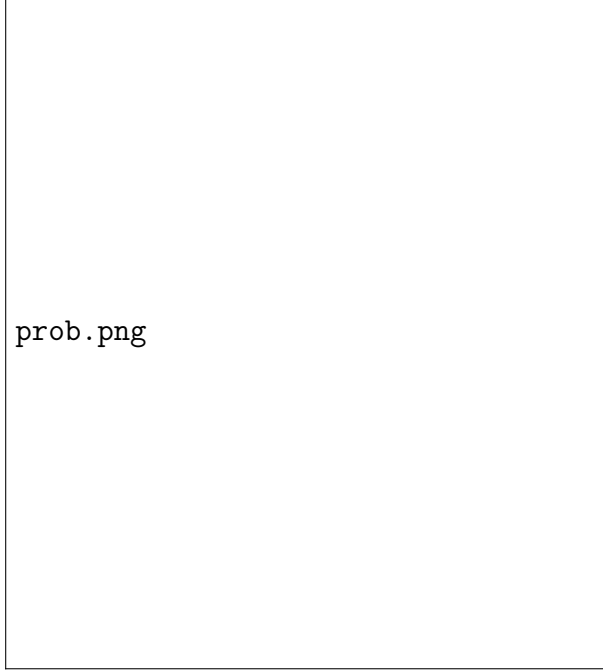


Figura 4.6: **Ilustración del concepto de la autosimilitud.** **(a).** Dos ventanas de observación, con escalas de tiempo n_1 y n_2 se muestran para una serie de tiempo autosimilar de $y(t)$. **(b).** Aumento de la ventana más pequeña con la escala de tiempo n_1 . Téngase en cuenta que las fluctuaciones en (a) y (b) tienen un aspecto similar a condición de que dos factores de aumento diferentes, M_x y M_y se aplican a las escalas horizontales y vertical, respectivamente. **(c).** La distribución de probabilidad, $P(y)$, de la variable y para las dos ventanas en (a), donde s_1 e s_2 indican las desviaciones estándar para estas dos funciones de distribución. **(d).** Log -log de las escalas características de las fluctuaciones, s , frente a los tamaños de ventana, n .

El parámetro α de la ecuación 4.1 puede ser calculado por la siguiente relación:

$$\alpha = \frac{\ln M_y}{\ln M_x} \quad (4.2)$$

donde M_x y M_y son los factores de amplificación del eje x y eje y respectivamente del subconjunto que se quiere ajustar al tamaño de la serie de tiempo original.

Por lo general, en la práctica no se conoce el valor del exponente α de antemano. En su lugar, nos enfrentamos al reto de extraer este exponente de escala (si existe) a partir de una serie de tiempo dado. Por lo tanto, es necesario estudiar la serie de tiempo en las ventanas de observación con diferentes tamaños y adoptar un criterio débil de autosimilitud definido anteriormente para calcular el exponente α .

La idea básica se ilustra en la Figura 4.6. Dos ventanas de observación (Fig 4.6-(a)), ventana 1 con tamaño n_1 y la ventana 2 con tamaño horizontal n_2 , fueron seleccionados arbitrariamente para demostrar dicho procedimiento. De tal forma es fácil determinar el factor de aumento a lo largo de la dirección horizontal, $M_x = \frac{n_2}{n_1}$. Pero para el factor de aumento a lo largo de la dirección vertical, M_y , necesitamos determinar las escalas verticales, características de la ventana original y la del subconjunto. Una manera de hacerlo es examinando las distribuciones de probabilidad (histogramas) de la variable y y para estas dos ventanas de observación (Fig. 4.6-(c)).

Se puede definir una estimación razonable de las escalas características para las alturas verticales, es decir, las fluctuaciones típicas de y , usando las desviaciones estándar de estos dos histogramas, denominadas s_1 y s_2 , respectivamente. Por lo tanto, tenemos $M_y = \frac{s_2}{s_1}$. Sustituyendo M_x y M_y en la ecuación 4.2, obtenemos:

$$\alpha = \frac{\ln M_y}{\ln M_x} = \frac{\ln \left(\frac{s_2}{s_1} \right)}{\ln \left(\frac{n_2}{n_1} \right)} = \frac{\ln s_2 - \ln s_1}{\ln n_2 - \ln n_1} \quad (4.3)$$

La relación de la ecuación 4.3 es simplemente la pendiente de la línea que une a los puntos (n_1, s_1) y (n_2, s_2) en la gráfica log – log. Es decir que el exponente α se calcula ajustando una línea en el gráfico log – log de s versus n a través del rango pertinente de escalas.

4.2.2. Análisis de fluctuaciones sin tendencia (DFA)

Sin embargo, el proceso anterior para calcular el parámetro de autosimilitud α solo es aplicable para series de tiempo estacionarias, es

decir, aquellas con media, desviación estándar y momentos estadísticos superiores, así como funciones de correlación invariantes con el paso del tiempo. No obstante las series de tiempo fisiológicas a analizar son en gran medida no estacionarias.

Uno de los recursos para obtener el parámetro de autosimilitud de series de tiempo no estacionarias es el análisis de fluctuación sin tendencia o DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*, por sus siglas en inglés) [14], no es más que una raíz cuadrada modificada, usada para determinar de forma más evidente el proceso autosimilar de integración. El cual se describe a continuación:

Dada una serie de tiempo $x(i)$, para $i = 1, 2, \dots, N$, se integran los valores de esta serie de datos, obteniendo una nueva serie de tiempo de la siguiente forma:

$$y(k) = \sum_{i=1}^k (x(i) - \hat{x}) \quad (4.4)$$

donde $\hat{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x(i)$, es decir el valor promedio de x . Donde la ecuación (4.4) mapea la serie de tiempo a un proceso autosimilar.

Una vez obtenido el mapeo se mide la escala vertical de características de la serie de tiempo integrada, lo cual se obtiene dividiendo a $y(k)$ en ventanas de igual tamaño n . Donde para cada una de las ventadas de datos se calcula el ajuste lineal de mínimos cuadrados o bien la tendencia local de la ventana correspondiente.

El valor de la coordenada y de la línea recta se denota por $y_n(k)$. Para eliminar la tendencia de $y(k)$ para cada ventana, se sustrae la tendencia local lineal $y_n(k)$. Para cada tamaño de ventana n , la escala característica para las fluctuaciones en la serie integrada y sin tendencia es dada por:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y(i) - y_n(k))^2} \quad (4.5)$$

Siendo F un valor similar a la desviación estándar, sin embargo, no idéntica.

Este cálculo se repite en todas las escalas de tiempo (tamaños de ventanas. Figura 4.7) para proporcionar una relación entre $F(n)$ y la ventana de tamaño n . Típicamente $F(n)$ se incrementará con el tamaño n de ventana.

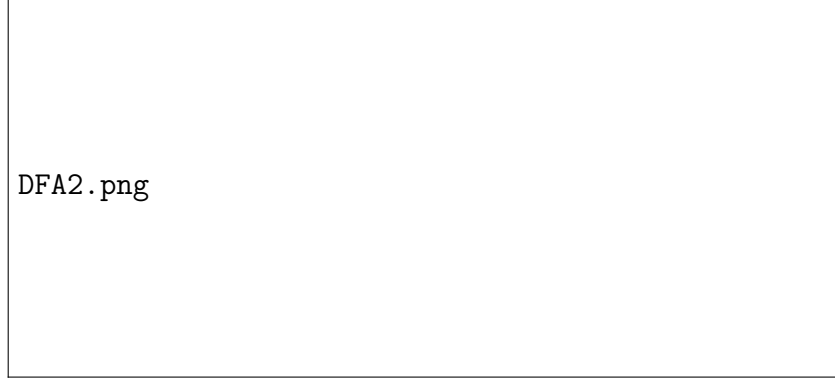


Figura 4.7: **Serie de tiempo integrada:** $y(k) = \sum_{i=1}^k (x(i) - \hat{x})$ donde $x(i)$ es el intervalo de latidos, las líneas de puntos verticales indican cajas de tamaño $n = 100$ y los segmentos de línea rectos sólidos representan la tendencia calculada en cada caja por un ajuste lineal de mínimos cuadrados([6])

Una relación lineal en un gráfico de doble logaritmo ($\log n$ vs $\log F(n)$) indica la presencia de escalamiento (autosimilitud). Es decir, las fluctuaciones en ventanas pequeñas están relacionadas con las fluctuaciones de las ventanas más grandes, siguiendo una forma de ley de potencia. La línea en relación $\log n$ y $\log F(n)$ determinará el exponente de escalamiento (representará las fluctuaciones determinadas por la ecuación (4.5)) o parámetro de autosimilitud α , esto es:

$$F(n) = n^\alpha \quad (4.6)$$

El DFA ha revelado la correlación de largo alcance en series de tiempo aparentemente irregulares [14] de la siguiente manera:

- $0 < \alpha < 0,5$ Presenta anticorrelación.
- $\alpha \simeq 0,5$ Ruido blanco.

- $\alpha > 0,5$ Indica la presencia de una correlación de largo alcance.
- $\alpha \simeq 1$ Corresponde la ruido rosa.
- $\alpha \simeq 1,5$ Ruido café.

Siendo el DFA un método para detectar escalas observadas, es decir, la correlación de largo alcance en la serie de tiempo no estacionarias. Lo cual se ilustra en el siguiente ejemplo.

Ejemplo en época de sueño MOR

Para tener una ida más clara de lo que se esta realizando con el método DFA, se considera una época de sueño MOR cualquiera, la cual consta de 30 segundos, con una frecuencia de 512 Hz, teniendo un total de 15,360 puntos. Representados en el siguiente gráfico 4.8.

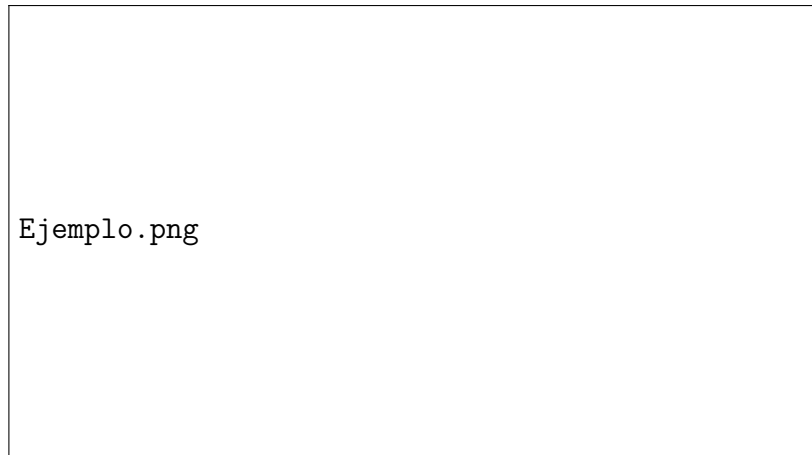


Figura 4.8: Gráfico de los datos obtenidos del canal C3 en la época de sueño MOR de un adulto mayor sin deterioro cognitivo.

Primero es necesario saber el tamaño que tendrán las ventanas que dividirán a la serie original, en este caso vamos a considerar que el tamaño de ventana sea de 3350 puntos, teniendo un total de 4 ventanas, es decir, 13,400 puntos en total. Notemos que no se estan considerando todos los

Cuadro 4.1: Ecuaciones para obtener la serie $y(k)$

k	$y(k)$
1	$y(1) = \sum_{i=1}^1 (x(i) - (-2,0891)) = 0,9 - (-2,0891) = 2,9891$
2	$y(2) = \sum_{i=1}^2 (x(i) - (-2,0891)) = y(1) + (-0,4 + (-2,0891)) = 4,6782$
3	$y(3) = \sum_{i=1}^3 (x(i) - (-2,0891)) = y(2) + (-1 + (-2,0891)) = 5,7673$
\vdots	\vdots
13400	$y(13400) = \sum_{i=1}^{13400} (x(i) - (-2,0891)) = y(13399) + (9,2 + (-2,0891)) = 0,000000000454$

puntos de la serie original, ya que en caso de considerar una quinta ventana, esta no estaría completa.

Sea a serie de tiempo $x(i) = 1, 2, 3, \dots, 13400$, calculamos el promedio de los 13400 puntos y se tiene $\hat{x} = \frac{1}{13400} \sum_{i=1}^{13400} x(i) = -2,0891$. Calculamos la nueva serie de tiempo $y(k)$ (4.4).

Una vez que se obtienen los puntos de $y(k)$, se puede apreciar en el siguiente gráfico 4.9:

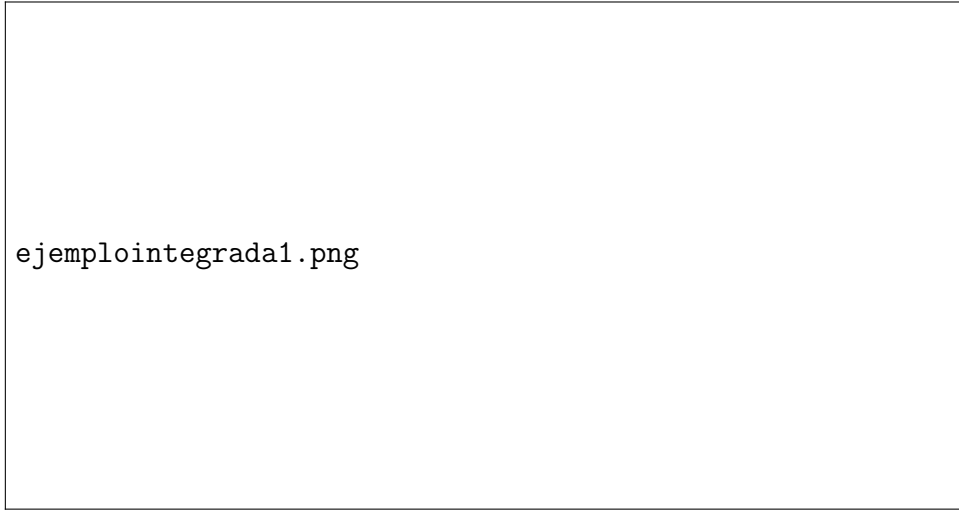


Figura 4.9: Representación de la separación de las ventanas de tamaño 3350 de la serie integrada $y(k)$. 4.8

Para quitar la tendencia lineal local de cada ventana se realiza un ajuste lineal por mínimos cuadrados.

Se denota al valor de la coordenada y de la línea recta como $y_4(k)$. Para quitar la tendencia lineal de $y(k)$ se sustrae la tendencia local lineal $y_4(k)$. De lo anterior se tiene:

$$\begin{aligned}
 F(3350) &= \sqrt{\frac{1}{13400} \sum_{i=1}^{13400} (y(i) - y_4(k))^2} \\
 &= \sqrt{4813494,01815568} \\
 &= 2193,96764291447
 \end{aligned}$$

Este paso se repite para ventanas de 6 puntos hasta 9494 puntos. Una vez que tenemos tales resultados, procedemos a registrarlos en un tabla, para posteriormente realizar la escala logarítmica del tamaño de la ventana con respecto a la fluctuación que se obtuvo 4.2.

Cuadro 4.2: Datos obtenidos del tamaño de las ventanas y la fluctuación correspondiente. Así como su escala logarítmica

n	Fn	log(n)	log(Fn)	n	Fn	log(n)	log(Fn)
6	0,3410	0,7782	-0,4673	272	32,7163	2,4346	1,5148
7	0,4688	0,8451	-0,3290	296	44,7784	2,4713	1,6511
8	0,5954	0,9031	-0,2252	323	43,3917	2,5092	1,6374
9	0,7126	0,9542	-0,1471	352	52,8627	2,5465	1,7231
10	0,8153	1,0000	-0,0887	384	70,8892	2,5843	1,8506
11	0,9014	1,0414	-0,0451	419	74,4249	2,6222	1,8717
12	1,0333	1,0792	0,0142	457	97,3706	2,6599	1,9884
13	1,1791	1,1139	0,0716	498	102,1631	2,6972	2,0093
14	1,2940	1,1461	0,1119	543	143,0328	2,7348	2,1554
16	1,4535	1,2041	0,1624	592	153,4498	2,7723	2,1860
17	1,5668	1,2304	0,1950	645	183,7535	2,8096	2,2642
19	1,7972	1,2788	0,2546	704	194,0914	2,8476	2,2880
20	1,8415	1,3010	0,2652	768	229,6352	2,8854	2,3610
22	2,1198	1,3424	0,3263	838	273,3345	2,9232	2,4367
24	2,3055	1,3802	0,3628	913	268,1394	2,9605	2,4284
26	2,3492	1,4150	0,3709	996	288,2378	2,9983	2,4598
29	2,6030	1,4624	0,4155	1086	398,2359	3,0358	2,6001
31	2,7657	1,4914	0,4418	1184	419,9217	3,0734	2,6232
34	2,9859	1,5315	0,4751	1292	408,4695	3,1113	2,6112
37	3,1225	1,5682	0,4945	1409	520,8524	3,1489	2,7167
40	3,3003	1,6021	0,5185	1536	455,9131	3,1864	2,6589
44	3,5138	1,6435	0,5458	1675	726,4486	3,2240	2,8612
48	3,7020	1,6812	0,5684	1827	971,6796	3,2617	2,9875
52	3,8923	1,7160	0,5902	1992	828,6775	3,2993	2,9184
57	4,2202	1,7559	0,6253	2172	1194,7214	3,3369	3,0773
62	4,0091	1,7924	0,6030	2369	1053,5310	3,3746	3,0226
68	4,8110	1,8325	0,6822	2583	1625,1189	3,4121	3,2109
74	4,9322	1,8692	0,6930	2817	1252,1294	3,4498	3,0976
81	5,6484	1,9085	0,7519	3072	1237,9050	3,4874	3,0927
88	6,1113	1,9445	0,7861	3350	2193,9676	3,5250	3,3412
96	5,8498	1,9823	0,7671	3653	1501,8246	3,5626	3,1766
105	7,3770	2,0212	0,8679	3864	629,9272	3,5870	2,7993
114	7,8249	2,0569	0,8935	4344	1846,5948	3,6379	3,2664
124	9,5595	2,0934	0,9804	4708	2651,8729	3,6728	3,4236
136	10,2739	2,1335	1,0117	5166	1838,2147	3,7132	3,2644
148	10,8933	2,1703	1,0372	5634	2236,2678	3,7508	3,3495
161	13,5273	2,2068	1,1312	6144	3190,2805	3,7885	3,5038
176	13,7475	2,2455	1,1382	6700	2993,9076	3,8261	3,4762
191	16,9589	2,2810	1,2294	7306	3947,2793	3,8637	3,5963
209	23,1499	2,3201	1,3645	7968	3414,3127	3,9013	3,5333
228	22,4216	2,3579	1,3507	8689	4691,7909	3,9390	3,6713
249	34,2265	2,3962	1,5344	9474	6141,7400	3,9765	3,7883

Una vez obtenidos los valores de la variable dependiente Fn dado el tamaño de la ventana n , los valores se representan con una doble escala

logarítmica ($\log Fn, \log n$), como se muestran en la figura 4.10.

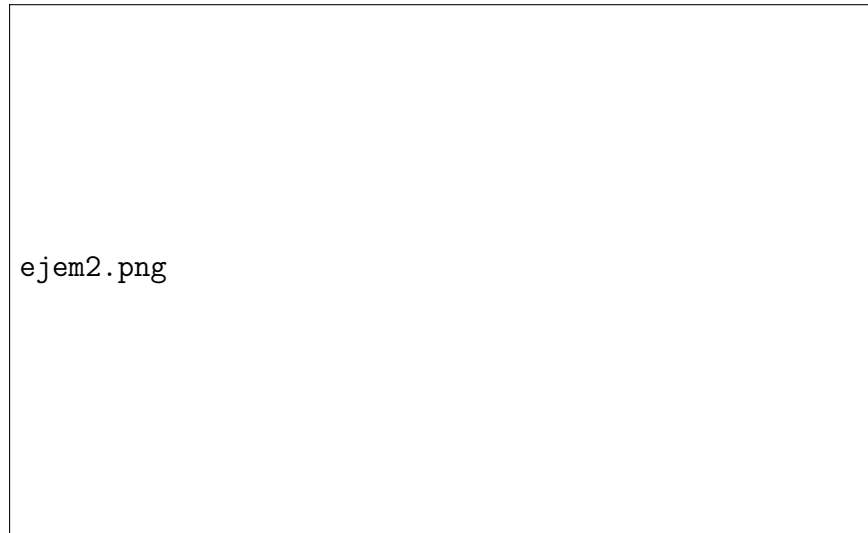


Figura 4.10: Representación de la doble escala logarítmica $\log Fn$ vs $\log n$, representada de color azul, donde se resalta de color rojo al tamaño de ventana 3350, el cual ayudo para ilustrar el método DFA. Mostrando a su vez la línea de tendencia correspondiente al mismo, de color naranja, así como la ecuación de la misma, para poder apreciar el valor de su pendiente, es decir, el parámetro de autosimilitud α .

Posteriormente, se obtiene la línea de tendencia de tal grafico, cuya ecuación nos permite conocer el parámetro de autosimilitud α , siendo α representado como la pendiente de la misma.

De esta manera se obtiene el valor de autosimilitud de una época de sueño MOR, el cual posteriormente se compara con los valores de autocorrelación establecidos en la sección del Análisis de Fluctuación sin Tendencia (DFA). En este caso el valor es 1.256, acercándose al parámetro $\alpha = 1$, ruido rosa.

4.2.3. Relación interhemisférica

Cuando una persona esta despierta la relación que existe entre el hemisferio derecho y el izquierdo es baja, sin embargo, durante el sueño existe

una mayor relación interhemisférica. Por lo que también se considero un tema de interés, el analizar el color del ruido en el sueño MOR considerando la interacción de ambos hemisferios, así como la relación de los movimientos oculares (LOG-ROG), lo cual se ilustra en la figura 4.11:

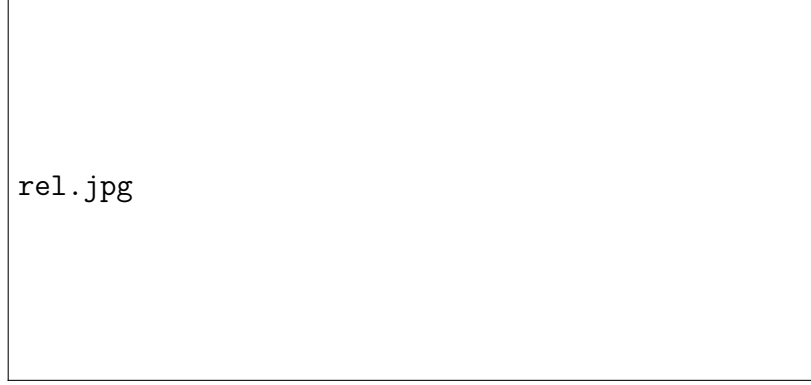


Figura 4.11: **A.** Partes de la corteza cerebral registradas por la polisomnografía. **B.** Relación interhemisférica que se desea analizar en los distintos canales registrados: FP1-FP2, F7-F8, F3-F4; T3-T4, T5-T6; C3-C4, P3-P4 y O1-O2

4.2.4. Análisis de fluctuaciones sin tendencia multicanal (mDFA)

Tanto el estudio de Telesca y colaboradores (2007) como en el de Rosas y colaboradores (2002), el DFA se aplicó para 2 dimensiones de series de tiempo, y en los que se sugiere que es posible describir una fórmula para series de tiempo multidimensionales (Tesis Doctoral Erika E. Rodríguez Torres), es decir una generalización del DFA.

El cual comienza con series de tiempo $\vec{x}(i) = (x(i)_1, x(i)_2, \dots, x(i)_m)$ es un m -vector dimensional, donde m es el número de entradas o canales del registro. El DFA multicanal (mDFA)[16] puede ser implementado considerando los valores integrados de las series de tiempo de la ecuación (4.4), esto es:

$$y(k) = \sum_{i=1}^N (\vec{x}(i) - \hat{x}) \quad (4.7)$$

donde $\hat{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \vec{x}(i)$ es el vector cuyos componentes son los promedios de las componentes de los vectores $\vec{x}(1), \vec{x}(2), \dots, \vec{x}(N)$ y como en la ecuación (4.4), se tiene un proceso autosimilar en la ecuación (4.7).

A continuación se mide la escala vertical de características de la serie de tiempo integrada, lo cual se obtiene dividiendo a $y(k)$ (ecuación (4.7)) en ventanas de igual tamaño n . Donde para cada una de las ventadas de datos se calcula el ajuste lineal de mínimos cuadrados o bien la tendencia local de la ventana correspondiente.

El vector de valores de la coordenada y de la línea recta se denota por $\vec{y}_n(k)$. Para eliminar la tendencia de $y(k)$ se elimina la tendencia componente por componente, así que se sustrae $\vec{y}_n(k)$. Modificando la ecuación (4.5) de tal manera que las contribuciones individuales de cada fluctuación sin tendencia de cada componente del vector $i = 1, 2, \dots, m$ se toma en cuenta y se define:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \|y(i) - y_n(k)\|^2} \quad (4.8)$$

Graficando los valores de $\log n$ y $\log F(n)$, se obtiene una relación lineal que indica la presencia de una ley de potencia, es decir:

$$F(n) = n^\alpha \quad (4.9)$$

Donde el exponente escalar α , o exponente de Hurst, representa las fluctuaciones de la señal y se puede aproximar como la pendiente de la línea relacionada $\log n$ y $\log F(n)$ como en el caso del DFA clásico los diferentes valores de α indican las correlaciones de la serie de tiempo.

La contribución del mDFA se encuentra en que éste toma en cuenta los potenciales sincronizados intersegmentales, mientras que el DFA solo considera las correlaciones de largo alcance de un solo segmento.

4.3. Relación con otros métodos

En el caso de las autocorrelaciones de decaimiento de la ley de potencia, la función de correlación decae con el exponente $\gamma : C(L) \sim L^\gamma$. Además

el espectro de potencia $P(f) \sim f^{-\beta}$. Los tres exponentes están relacionados por:

- $\gamma = 2 - 2\alpha$
- $\beta = 2\alpha - 1$
- $\gamma = 1 - \beta$

Las relaciones se pueden derivar usando el teorema de Wiener-Khinchin. Así α está ligado a la pendiente del espectro de potencia β y es usado para describir el color del ruido por la relación $\alpha = \frac{(\beta+1)}{2}$.

Para el ruido Gaussiano fraccionario (FGN), tenemos $\beta \in [-1, 1]$ y así $\alpha \in [1, 0]$ y $\beta = 2H - 1$ donde H es el exponente de Hurst α para FGN es igual a H .

Para el movimiento browniano fraccional *FBM*, se tiene $\beta \in [1, 3]$ y así $\alpha \in [1, 2]$ y $\beta = 2H + 1$ donde H es el exponente de Hurst α para FBM es igual a $H + 1$. En este contexto, FBM es la suma acumulada o la integral de FGN, por lo tanto, los exponentes de sus espectros de potencia difieren en 2.

Capítulo 5

Resultados

5.1. Preliminares

Para el presente trabajo se contó con la colaboración de 5 adultos mayores con deterioro cognitivo y 5 sin deterioro. Una vez obtenidos los datos de DFA y mDFA de cada uno, se requiere de la estadística para determinar, si hay una relación entre los EEGs y el color del ruido, ya sea: blanco, rosa o café; además de resaltar las diferencias en cada canal obtenido a través de la polisomnografía. Para lo cual necesitaremos de lo siguiente:

Prueba de hipótesis

La prueba de hipótesis es un procedimiento estadístico que permite aceptar o rechazar una afirmación hecha con respecto a un fenómeno o suceso. La prueba de hipótesis consta de dos componentes principales: hipótesis nula H_0 e hipótesis alternativa H_1 .

La **hipótesis nula** H_0 es una afirmación sobre un parámetro de la población, por lo general incluye un no en su enunciado [9], mientras que la **hipótesis alternativa** H_1 es la que corresponde a nuestra pregunta, es decir, la que se establece a la evidencia que se tiene.

Si se quiere probar que la media de una población es igual a μ_0 , entonces la prueba nula se puede expresar como: $H_0 : \mu = \mu_0$. Así como se tiene que plantear una hipótesis alternativa H_1 , si la alternativa es que la media poblacional es mayor que μ_0 , esta se denomina **prueba de una cola**, es

decir, si $H_1 : \mu > \mu_0$ (o bien $\mu < \mu_0$), y si $H_1 : \mu \neq \mu_0$ se dice que es prueba de dos colas.

Definición 4 Una **prueba de hipótesis** es una regla para decidir si se acepta la hipótesis nula o se rechaza en favor de la hipótesis alternativa.

Al tomar una decisión de este tipo se corre el riesgo de cometer errores. Al rechazo de la hipótesis nula cuando ésta es verdadera se le conoce como error tipo I y a la probabilidad de cometer este primer tipo de error se le denota γ . En cambio, a la aceptación de la hipótesis nula cuando ésta es falsa recibe el nombre de error tipo II, y a la probabilidad de cometer este segundo tipo de error se le denota por la letra β . Las definiciones anteriores se ilustran en la siguiente tabla.[15]

	H_0 cierta	H_0 falsa
Rechazar H_0	Error tipo I con probabilidad γ	Decisión correcta
No rechazar H_0	Decisión correcta	Error tipo II con probabilidad β

Prueba t de Student

La prueba t de Student es una distribución de probabilidad que surge del problema de estimar la media de una población normalmente distribuida cuando el tamaño de la muestra es pequeño.

Supongamos que Y_1, Y_2, \dots, Y_n denotan una muestra aleatoria de tamaño n de una distribución normal con media μ desconocida y varianza σ^2 desconocida. Si \bar{Y} y S denotan la media muestral y la desviación muestral estándar, respectivamente, y si $H_0 : \mu = \mu_0$ es verdadera, entonces:

$$T = \frac{\bar{Y} - \mu_0}{S/\sqrt{n}}$$

tiene distribución t con $n - 1$ grados de libertad.

Como la distribución t es simétrica y en forma de campana, la región de rechazo para una prueba de la hipótesis $H_0 : \mu = \mu_0$ con muestras pequeñas debe estar localizada en las colas de la distribución t . La región de rechazo adecuada para la alternativa de cola superior se muestra a continuación:

$$H_1 : \begin{cases} \mu > \mu_0 & (\text{alternativa de cola superior}) \\ \mu < \mu_0 & (\text{alternativa de cola inferior}) \\ \mu \neq \mu_0 & (\text{alternativa de dos colas}) \end{cases}$$

$$\text{Región de rechazo: } \begin{cases} t > t_\gamma & (\text{región de rechazo de cola superior}) \\ t < t_\gamma & (\text{región de rechazo de cola inferior}) \\ |t| > t_{\gamma/2} & (\text{región de rechazo de dos colas}) \end{cases}$$

[10]

5.2. Color del ruido de cada canal

Como se menciono en el capítulo 4 los registros obtenidos de la polisomnografía practicada a adultos mayores, se les identificó el nivel cognitivo de atención y memoria de acuerdo a los resultados obtenidos en los exámenes Neuropsi y Mini Mental State Examination (MMSE), para posteriormente hacer una distinción entre los adultos con y sin deterioro cognitivo [22].

Cada señal esta compuesta por 22 canales en total, ya que la señal es una noche de sueño, para este trabajo solo se consideran las épocas de sueño MOR, donde cada época consta de 30 segundos, con una frecuencia de 512 Hz, es decir, 512 fluctuaciones por segundo, teniendo un total de 15,360 datos por época. Un ejemplo de las señales de la polisomnografía de cada canal, se ilustran en las figuras 5.1 y 5.2, siendo la primera, una época de sueño MOR de un adulto mayor sin deterioro cognitivo y la segunda uno con deterioro cognitivo.

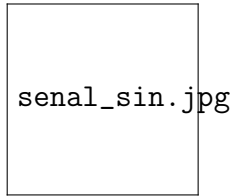


Figura 5.1: Señales de una época de sueño MOR en un adulto mayor sin deterioro cognitivo. Adaptado de [22].

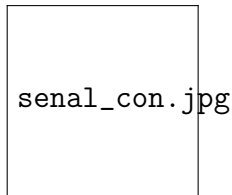


Figura 5.2: Señales de una época de sueño MOR en un adulto mayor con deterioro cognitivo. Adaptado de [22].

En la Figura 5.3 se muestran los resultados obtenidos del análisis DFA a una serie de tiempo de una época MOR de un adulto mayor con deterioro cognitivo versus un adulto mayor sano. Donde se puede apreciar como los resultados del adulto mayor con deterioro se acercan más al ruido café o browniano, $\alpha \approx 1,5$ y en cambio los resultados del participante sin deterioro se mantienen más cercanos al ruido rosa o ruido biológico, $\alpha \approx 1$.

Así como también se puede observar que el canal EMG, es decir, las señales producidas por la contracción del músculo mentoniano tienden al ruido blanco, $\alpha \approx 0,5$.

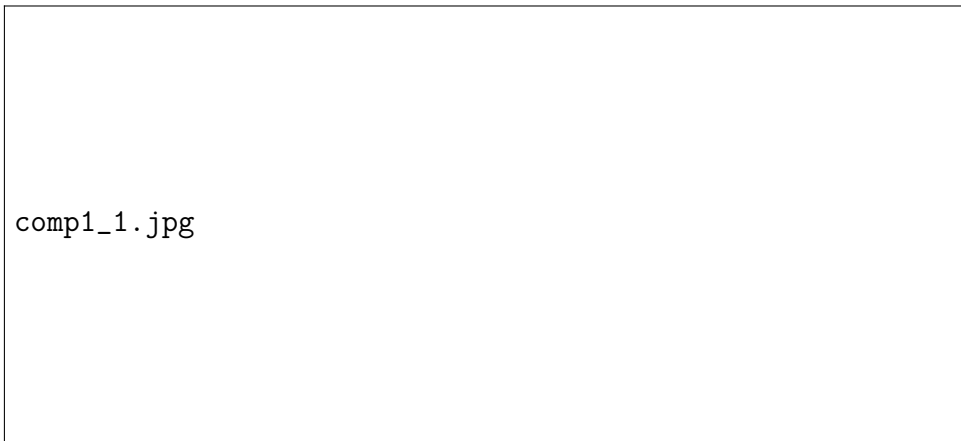


Figura 5.3: Aproximación del color del ruido del análisis DFA de series de tiempo individuales

El análisis anterior se realizó para las primeras 10 épocas de sueño MOR de cada registro, para posteriormente promediar los resultados obtenidos. En la Figura 5.4 se muestra la distribución de los mismos, así como se puede observar que conservan la tendencia que en figura 5.3.

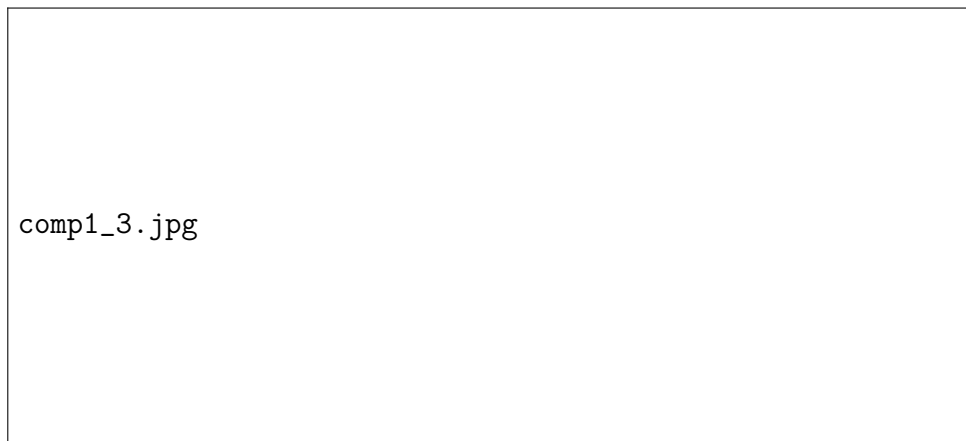


Figura 5.4: Aproximación del color del ruido de los resultados de DFA dadas 10 épocas MOR

5.3. Color del ruido de la relación interhemisférica

En la figura 5.5 se presentan los resultados obtenidos del análisis mDFA realizado en una época de sueño MOR del participante con deterioro cognitivo versus sin deterioro. Donde se puede observar de una manera más clara la tendencia que presenta cada caso.

Es decir, en el adulto mayor con deterioro cognitivo los resultados se acercan más al color café, $\alpha \approx 1,5$, sin en cambio en los resultados del adulto mayor sin deterioro se mantienen próximos al ruido rosa, $\alpha \approx 1$. Y como en la sección anterior se observó, los resultados de LOG y ROG siguen por encima del ruido café ($\alpha \approx 1,5$).

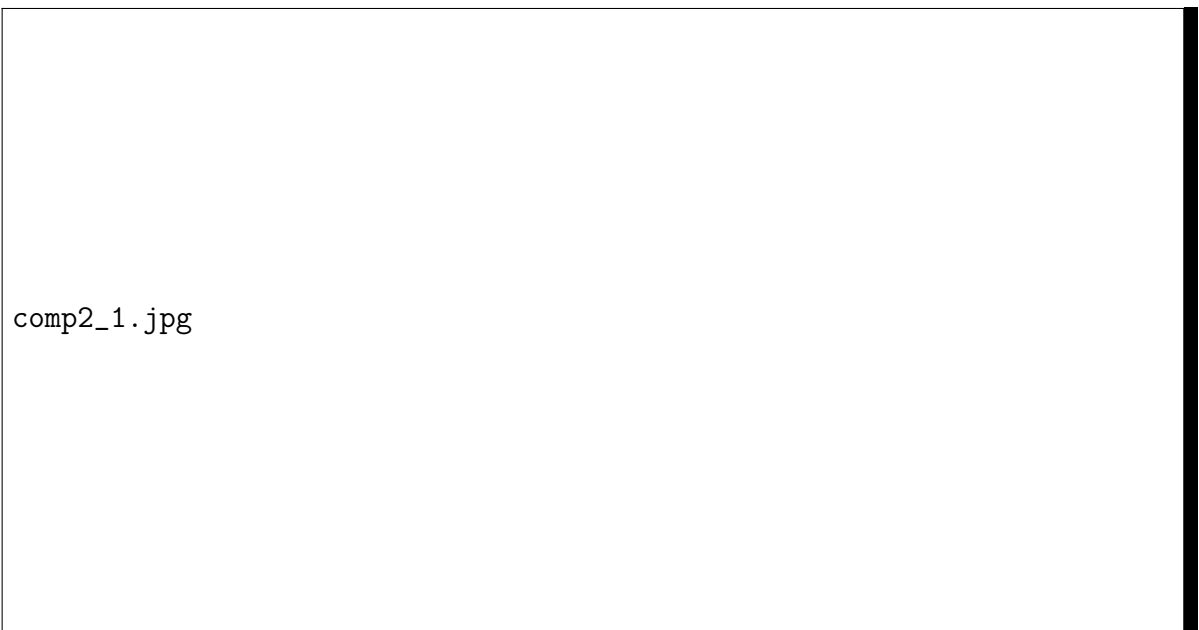


Figura 5.5: Aproximación del color del ruido del análisis mDFA de relaciones interhemisféricas

Considerando de nuevo el promedio de los resultados del análisis mDFA de las primeras 10 épocas MOR de cada adulto

mayor en la gráfica de barras que se muestra en la figura 5.6 todos los resultados del adulto mayor con deterioro cognitivo son más altos que los que se presentan en el participante sin deterioro cognitivo.

Por otro lado los resultados del adulto sin deterioro cognitivo se mantienen entre los valores asignados al ruido rosa y café, con una aproximación al ruido rosa, excepto en la relación LOG-ROG. Mientras que para los valores obtenidos del adulto mayor con deterioro cognitivo la tendencia al ruido café es más notable.

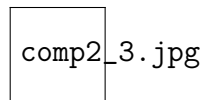


Figura 5.6: Aproximación del color del ruido de los resultados interhemisféricos dadas 10 épocas MOR

En la figura 5.7 se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el sueño MOR entre los grupos con deterioro cognitivo (N=3) y sin deterioro cognitivo (N=2) en los siguientes pares de derivaciones F3-F4, F7-F8, T3-T4 y P3-P4, lo cual coincide con estudios que encuentran mayores exponentes de Hurst en gente más longeva, en la que tiende a ser mayor el nivel de ruido café.

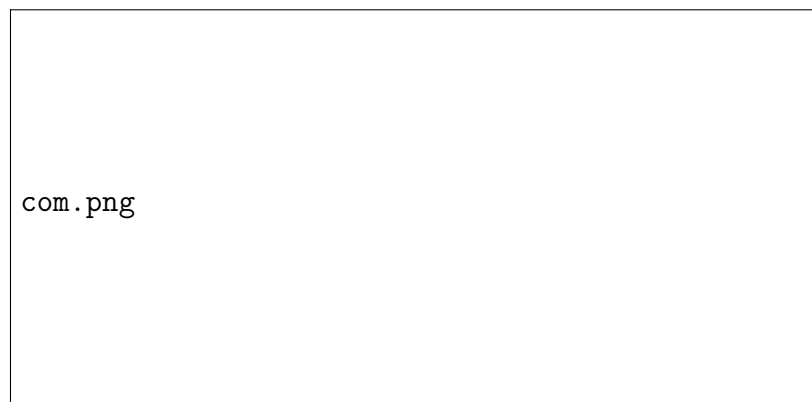


Figura 5.7: Diferencias significativas entre los grupos con deterioro y sin deterioro cognitivo de la relación P3-P4. Adaptado de [22]

Capítulo 6

Conclusiones

Los resultados del modelo matemático DFA se han encontrado diferencias en el sueño MOR de adultos mayores con y sin deterioro cognitivo. Como son:

- Las señales de adulto mayor con deterioro cognitivo mostraron una tendencia hacia el ruido café ($\alpha \approx 1,5$).
- Las señales del adulto mayor sin deterioro cognitivo permanecieron más cercanas ruido rosa ($\alpha \approx 1$).
- En los registros con y sin deterioro cognitivo, la señal registrada por el músculo submentoniano (EMG), mostró un comportamiento al ruido blanco ($\alpha \approx 0,5$), es decir, que la actividad muscular presenta todos los colores o bien, es una señal aleatoria, sin importar si la persona tiene o no deterioro cognitivo.

La aplicación del análisis mDFA al estudio del sueño MOR en los grupos de adultos mayores con y sin deterioro cognitivo muestra ciertas diferencias entre las relaciones interhemisféricas de los pares F3-F4, F7-F8, T3-T4 y P3-P4, reflejando una tendencia al ruido café ($\alpha \approx 1,5$) en el adulto mayor con deterioro cognitivo y en el adulto mayor sano los resultados obtenidos tienen una mayor uniformidad y cercanía al ruido rosa ($\alpha \approx 1$).

Los resultados obtenidos en este trabajo, pueden ser una guía para comenzar un estudio más exhaustivo sobre la relación que

tiene el sueño MOR con la memoria, implicando la relación del mismo con el deterioro cognitivo.

El análisis de DFA y mDFA también se puede implementar para otros estudios en series de tiempo biológicas donde el color del ruido

Apéndice

6.1. Programa para épocas de sueño MOR

Las señales obtenidas en la polisomnografía al ser digitalizadas, el programa para ordenador Registro de sueño”las guarda con formato .txt, sin embargo para el software MATLAB es recomendable que las señales tengan formato .mat, para realizar este proceso en los 22 canales a la vez se uso el programa txtTOMat que debe pertenecer a la carpeta en la que se encuentran las 22 señales y en caso de que estén incompletas se comentaran las faltantes.

Para el funcionamiento de txtTOMat, se debe de escribir el nombre que tienen las señales antes del nombre que tiene cada electrodo entre comillas simples, es decir si el nombre es “CLMNC3” se escribirá 'CLMN' entre comillas simples o bien si es “CLMN_C3” corresponde teclear 'CLMN_ ' entre comillas simples. A continuación se presenta el programa:

```
name='CLMN_';  
%C3  
strng=[name 'C3' '.txt'];  
C3=load(strng);  
strng=[name 'C3' '.mat'];  
save(strng,'C3');
```

Lo mismo se realiza para los 21 canales restantes.

El anterior programa es opcional, ya que permite que en una

indicación se haga el cambio de formato de los canales con una sola indicación.

6.2. Programa DFA

El programa para el análisis del DFA consta de 3 elementos que deben pertenecer a la misma carpeta en la que se encuentran los registros de sueño MOR o la serie de tiempo a analizar.

Es importante tomar en cuenta las siguientes indicaciones para un funcionamiento efectivo:

- i) El tamaño de la serie de tiempo o cantidad de datos debe ser mayor de 2000.
- ii) Los datos deber tener estar organizados en un vector columna.

6.2.1. DFA

```
function output1=DFA (DATA,win_lenght,order)
N=length(DATA);
n=floor(N/win_length);
N1=n*win_length;
y=zeros(N1,1);
Yn=zeros(N1,1);
fitcoef=zeros(n,order+1);
mean1=mean(DATA(1:N1));
for i=1:N1
y(i)=sum(DATA(1:i)-mean1)
end
y=y';
for j=1:n
fitcoef(j,:)=polyfit(1:win_length,y(((j-1)*win_length+1):
j*win_length),order);
end
for j=1:n
Yn(((j-1)*win_length+1):j*win_length)=polyval(fitcoef(j,:),
1:win_length);
```

```

end
sum1=sum((y'-Yn).^2)/N1;
sum1=sqrt(sum1);
output1=sum1;

```

6.2.2. DFA_main

Aquí se muestran los resultados para el análisis de DFA los cuales se interpretan de la siguiente manera:

A: corresponde al valor alpha (α).

D: se refiere a la dimensión de la serie de tiempo.

n: son los valores dados en el programa, los cuales pueden cambiar de acuerdo al análisis que se hará.

A continuación el programa:

```

function [D,Alpha1,F_n]=DFA_main(DATA)

n=[6,7,8,9,10,11,12,13,14,16,17,19,20,22,24,26,29,31,34,37,40,44,48,■
52,57,62,68,74,81,88,96,105,114,124,136,148,161,176,191,209,228,249,■
272,296,323,352,384,419,457,498,543,592,645,704,768,838,913,996,1086,■
1184,1292,1409,1536,1675,1827,1992,2172,2369,2583,2817,3072,3350,3653,■
3864,4344,4708,5166,5634,6144,6700,7306,7968,8689,9474]
N1=length(n);
F_n=zeros(N1,1);
for i=1:N1
F_n(i)=DFA(DATA,n(i),2);
end
n=n';
A=polyfit(log10(n(1:end)),log10(F_n(1:end)),1);
Alpha1=A(1);
D=3-A(1);
return

```

6.3. Programa mDFA

6.3.1. DFA2

```
function output1=DFA2(DATA1,DATA2,win_length,order)
N1=length(DATA1);
n=floor(N1/win_length);
N11=n*win_length;
y1=zeros(N11,1);
Yn1=zeros(N11,1);
fitcoef1=zeros(n,order+1);
mean11=mean(DATA1(1:N11));
for i=1:N11
y1(i)=sum(DATA1(1:i)-mean11);
end
y1=y1';
for j=1:n
fitcoef1(j,:)=polyfit(1:win_length,y1(((j-1)*win_length+1):
j*win_length),order);
end
for j=1:n
Yn1(((j-1)*win_length+1):j*win_length)=polyval(fitcoef1(j,:),
1:win_length);
end
% PARA LA 2DA SENAL
N2=length(DATA2);
n=floor(N2/win_length);
N12=n*win_length;
Yn2=zeros(N1,1);
fitcoef2=zeros(n,order+1);
mean12=mean(DATA2(1:N12));
for i=1:N12
y2(i)=sum(DATA2(1:i)-mean12);
end y2=y2';
for j=1:n
fitcoef2(j,:)=polyfit(1:win_length,y2(((j-1)*win_length+1):
j*win_length),order);
end
```

```

for j=1:n
Yn2(((j-1)*win_length+1):j*win_length)=polyval(fitcoef2(j,:),1:win_length);
end
sum1=sum( ((y1'-Yn1)).^2);
sum2=sum( ((y2'-Yn2)).^2);
sum1=sqrt((sum1+ sum2)/N11);
output1=sum1;

```

6.3.2. DFA_main2

Así como en DFA_main los resultados de este programa para el análisis de DFA multicanal se interpretan de la siguiente manera:

A: corresponde al valor alpha (α) de la relación entre dos canales.

D: se refiere a la dimensión de la serie de tiempo.

n: son los valores dados en el programa, los cuales pueden cambiar de acuerdo al análisis que se hará.

Donde el programa DFA_main2 es el siguiente:

```

function [F_n]=DFA_main2(DATA1,DATA2)
n=[4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,15,16,17,19,21,23,25,27,29,32,35,37,40,45,49,
54,59,64,70,75,77,83,90,108,117,128,140,152,166,181,197,215,235,256,279,
304,332,362,395,431,470,512,558,609,664,724,790,860,939,1024,1116,1218,
1328,1448,1579,1722,1878,2048,2233,2435];
N1=length(n);
F_n=zeros(N1,1);
for i=1:N1
F_n(i)=DFA2(DATA1,DATA2,n(i),1);
end
return

```

6.4. Programa para la obtención de DFA y mDFA de una época de sueño MOR

Los programas mencionados en las secciones 7.2 y 7.3 pueden ser utilizados de manera individual y obtener un análisis a la vez. Debido a la cantidad de datos y registros a analizar en el presente estudio se hizo uso del programa ObtenerDFA que permite el análisis DFA y mDFA de una época de sueño MOR en los 22 canales.

El siguiente programa puede ser modificado de acuerdo a lo que se este analizando, en este estudio por cada época el tiempo para la obtención de todos los datos fue de aproximadamente 2 horas, durante las cuales se pueden realizar otras actividades.

Así como los anteriores programas, éste debe estar en la misma carpeta que los anteriores así como en el caso de faltar algún canal, éste debe ser comentado donde sea mencionado en el programa, donde los datos que se deben teclear corresponden a lo siguiente:

- name= Así como en txtTOMat se debe colocar el nombre de las señales, que están del canal.
- Etapa= Época que expertos han catalogado como época de sueño MOR.
- Hz= Frecuencia de la serie de tiempo, o bien número de repeticiones por unidad de tiempo.

```
name='CLMN_';  
Etapa=140;  
Hz=512;  
x=1+(Etapa-1)*30*Hz;  
y=Etapa*30*Hz;  
C3_S=C3(x:y);  
C4_S=C4(x:y);  
%Lo mismo se realiza para los demás canales.  
n=[4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 15 16 17 19 21 23 25 27 29 32 35 37  
40 45 49 54 59 64 70 75 77 83 90 108 117 128 140 152 166 181
```

```

197 215 235 256 279 304 332 362 395 431 470 512 558 609 664 724
790 860 939 1024 1116 1218 1328 1448 1579 1722 1878 2048 2233
2435];
n=n';
log_n=log(n);
expnt=[];

```

```

[Fnc3c4]=DFA_main2(C3_S,C4_S)
log_Fn=log(Fnc3c4);
p=polyfit(log_n,log_Fn,1);
m_c3c4=p(1);
expnt=[expnt;m_c3c4];

```

%Lo cual se realiza para el resto de las relaciones interhemisféricas.

```

alpha=[];D=[];
[Dc3,Alphac3,Fnc3]=DFA_main(C3_S);
D=[D;Dc3];
alpha=[alpha;Alphac3];

```

%La misma acción se realiza para obtener el análisis DFA de los demás canales.

```

save(['variables' name '.mat'])

```

Con este programa los resultados se obtendrán de la siguiente manera:

- **Alpha:** Los α de cada canal, es decir, los resultados del análisis DFA de cada canal.
- **D:** Dimensión fractal de cada canal.
- **expnt:** El valor α de cada relación interhemisférica (Resultados del análisis mDFA).

Bibliografía

- [1] Baltes, P. B. (1987). Theoretical propositions of life-span developmental psychology: On the dynamics between growth and decline. *Developmental psychology*, 23(5), 611.
- [2] Bonet, T. (2008). Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. Universidad de Valencia.
- [3] Conde, A. F., & Sánchez, E. V. (2007). El sueño en el anciano. *Atención de enfermería. Enfermería global*, 6(1).
- [4] Chokroverty, S. (2009). *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*. Elsevier Health Sciences.
- [5] Feder, J. (1988). *Fractals*, 1988.
- [6] Goldberger, A. L., Amaral, L. A., Glass, L., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Mark, R. G., ... & Stanley, H. E. (2000). Physiobank, physiotoolkit, and physionet components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, 101(23), e215-e220.
- [7] Goldberger, A. L., Amaral, L. A., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Peng, C. K., & Stanley, H. E. (2002). Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (suppl 1), 2466-2472.
- [8] <http://www.geriatria.salud.gob.mx/> (2016)
- [9] Lind, D. A., Marchal, W. G., & Wathen, S. A. (2005). *Estadística aplicada a los negocios y la economía*. McGraw-Hill,.

- [10] Mendenhall, W., Scheaffer, R., & Wackerly, D. (1986). Estadística Matemática con Aplicaciones, 7ma. Edición Grupo Editorial Iberoamérica.
- [11] Miramontes, P. (1999). El color del ruido. Ciencias, (054).
- [12] Crecimiento acelerado de la población adulta de 60 años y más de edad: Reto para la salud pública. (<http://www.paho.org>)(2016)
- [13] García Muñoz V., Rodríguez-Torres EE, Itzá Ortiz BA, Viveros Rogel J, López-García K, y Jiménez-Estrada I. Método de Correlación Integración Fractal aplicado a Fibras Musculares. Congreso Nacional, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas 2015, San Miguel Allende, Guanajuato México.
- [14] Peng, C. K., Havlin, S., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, 5(1), 82-87.
- [15] Rincón, L., & Correa, A. F. J. M. (2007). Probabilidad y Estadística. Ciudad de México: Facultad de Ciencias UNAM.
- [16] Rodríguez, E. E., Hernández-Lemus, E., Itzá-Ortiz, B. A., Jiménez, I., & Rudomin, P. (2011). Multichannel detrended fluctuation analysis reveals synchronized patterns of spontaneous spinal activity in anesthetized cats. PLoS One, 6(10), e26449.
- [17] Rodríguez Torres EE, Reséndiz Flores O, Viveros Rogel J, Leonel Gómez R, Pablo Rudomin. Análisis de Caos en Series de Tiempo de la Actividad Espontánea de Conjuntos Neuronales en la Médula Espinal del Gato. Congreso Nacional, Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas 2015, San Miguel Allende, Guanajuato México.
- [18] Rosselli, M., & Ardila, A. (2012). Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación.

- [19] Secretaría de Salud de México. Diagnóstico y tratamiento de los Transtornos del Sueño. México, 2009 http://www.isssteags.gob.mx/guias_practicas_medicas/gpc/docs/IMSS-385-10-RR.pdf (accedido 18 feb 2016)
- [20] Sierra, J. C., Jiménez-Navarro, C., & Martín Ortiz, J. D. (2002). Calidad del sueño en estudiantes universitarios: importancia de la higiene del sueño. *Salud mental*, 25(6), 35-43.
- [21] Vassalli, A., & Dijk, D. J. (2009). Sleep function: current questions and new approaches. *European Journal of Neuroscience*, 29(9), 1830-1841.
- [22] Vázquez Tagle Gallegos Génesis del Rocío, García Muñoz Valeria, Rodríguez Torres Erika Elizabeth, Pliego Pastrana Patricia, Martínez-Alcalá Claudia, Rosales-Lagarde Alejandra. Correlación interhemisférica durante el sueño MOR del adulto mayor con deterioro cognitivo. LIX Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. 14 & 18 de agosto de 2016. Campeche, Camp. México.